

A Publication of The MEDICAL Group

נוירולוגיה

MEDICINE

רבעון בנושא נוירולוגיה | מרץ-מאי 2008 | גיליון מס' 6

להכות בברזל

טיפול במחלת פרידריך
אטקסיה הנגרמת עקב
הצטברות ברזל רעיל

שבץ מוח

טיפול תרופתי לצורך
מניעה שניונית

מחלת הנטינגטון

אבחון וטיפול במחלה
חשוכת המרפא



דבר העורך

קוראים יקרים,



לאחרונה, התפרסמו מסקנות ועדת סל הבריאות. כמו בעבר, הוועדה הייתה נתונה ללחצים רבים מצד גורמים שונים אשר היו מעוניינים להגדיל את מספר התרופות או למנוע את ההגדלה, להוסיף להתוודות כאלו או אחרות, וכל זה כמובן כאשר יש מסגרת תקציבית מוגבלת.

החברה הניירולוגית רדשה הכללת 15 תכשירים בסל הבריאות לשנה זו. לאחר דיונים ושיקולים, קיבלה הוועדה ארבע מהתרופות הללו: שתי תרופות למחלת פרקינסון, פרמיפקסול (סיפרול) שהיא תרופה חדשה בארץ, אגטיסט דופאמינרגי סינתטי ו-APO-GO. שתי התוספות בדקות וחשובות, אך יש לזכור כי פרמיפקסול דומה לתכשיר דופינידול שכבר קיים בשוק. לכן, הכללת התרופה לא תגדיל את ההוצאה הציבורית ויתכן שאפילו תצמצם אותה, אם התחרות שתיווצר בין התכשירים תביא להפחתת מחירים.

גם התכשיר השני, APO-GO, הינו תוספת חשובה אך גם כאן ההוצאה הכספית המועמסת על הקופה הציבורית אינה גדולה. מדובר בטיפול המיועד לחולים בשלב מתקדם של מחלת פרקינסון, ולהערכת הוועדה מדובר בסך הכל בכ-150 חולים (חלקם, אגב, היו מועמדים לניתוח DBS שמחירו גבוה הרבה יותר). כמו כן הוכנסה לסל התרופה Tysabri המיועדת לחולי טרשת נפוצה. כידוע, לתרופה זו מנגנון פעולה ייחודי, השונה מכל התרופות הקיימות, אך גם תופעות לוואי משמעותיות, אם כי התופעות הללו (PML) הן נדירות, סכנתן רבה ולכן השימוש בתרופה מוגבל.

התרופה הריבועית שהוכללה, טרילפטין, הינה תרופה קיימת, אך היא אושרה לטיפול באפילפסיה כמעבר מקו טיפול שלישי לשני. יודגש כי האישור שניתן הינו לאפילפסיה בלבד. הטיפול לניירולוגיה טריגמינלית למשל אינו מאושר (והחברה הניירולוגית גם לא ביקשה זאת).

ומה לא אושר? Stalevo למשל (למרות שמחירה אינו שונה ממחיר Azilect, Comtan), התרופה מפיתוח ישראלי, רמינל למחלת אלצהיימר (שוב, למרות שהכללתה לא הייתה מוסיפה לעלות לציבור), ריטלין למבוטרים, תכשירים נאורולפטים לא טיפוסיים לחולים דמנטיים ופרקינסוניים, Plavix ועוד ועוד. קדמה לוועדה הממשלתית ועדה אותה הקימה ההסתדרות הרפואית. שם היה מצבנו טוב יותר, אך לוועדה זו כמובן אין שיניים, והחלטותיה נשארו על הנייר בלבד.

מדוע נכשלה החברה הניירולוגית? בשלב זה לא נמסר פרטים. הן הוועדה של הרי"י, והן הוועדה הממשלתית, לא נימקו את החלטותיהן - ובפרט לא את אלו שהביאו לדחיית ההמלצות המקצועיות. זה מצב תמוה, שבו הפורום המקצועי הניירולוגי ממליץ על תרופות מסוימות לפי סדר עדיפויות רפואי, והוועדות - שאינן סוללות ניירולוגים - מחליטות על סדר אחר. אנו חייבים לדרוש את פרסום הנימוקים והשיקולים, בכדי שנוכל להביק כיצד פועלות הוועדות וכיצד נוכל להיערך לשיפור מצבם של חולי בשנים הבאות. 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 בראנו

עורך: אביעד בית הלחמי

עורך מדעי: פרופ' עמוס קורצ'ין

עיצוב גרפי: מאיה בן דוד

משתתפים: פרופ' יהודית אהרן, ד"ר איתן אוריאל, קונסטנטין איטין, ד"ר מיכאל אינספקטור, ד"ר פליקס בוקשטיין, פרופ' נתן בורנשטיין, ד"ר סרגיי בלומן, ד"ר דבורה בלומנטל, ד"ר יבגני גולצמן, ד"ר רונית גלעד, ד"ר אמיר דורי, ד"ר אלי ורטמן, ד"ר תרז טרס, ד"ר אנטולי ליבשיץ, ליאור ליאני, ד"ר מיכאל מורדוכוביץ, פרופ' אבי עורי, ד"ר לאה פולק, פרופ' משה פיינסוד, ד"ר דיאנה פלאקו, ד"ר שלמה פלכטר, פרופ' יואב צ'פמן, ד"ר דפנה קדרון, ד"ר אריה קוריצקי, ד"ר אייל רוזנברג

סמנכ"ל: רונית בראנו

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 הוספות שמורות לפורום מדיה בע"מ

אין להעתיק, לשכפל, לצלם, לתרגם ולאחסן במאגר מידע או להפיץ מגוון זה או קטעים ממנו בשום צורה ובשום אמצעי, אלקטרוני, אופטי או מכני ללא אישור בכתב מהמוציא לאור. כל המידע, הערות והערות הכלולים במגוון הנם לאינפורמציה בלבד ואין לראות בהם המלצה או יעץ לקורא, בין באופן כללי ובין באופן אישי לצורך מתן טיפול רפואי. הסתבות המוגשות מטעם הרופאים מייצגות את דעתם בלבד והנם באחריותם המלאה. בכל מקרה יש להוועץ לפני מתן הטיפול. הפרסום במגוון הנו באחריות המפרסמים בלבד ואין המערכת אחראית על תוכן המודעות ועיצובן.

אם ברצונך להסיר את שמך ממאגר ההפצה אנא שלח את פרטיך, סלול

כתובת, לפקס: 03-6493667

ט.ל.ח.

מדורים:

התייעץ עם המומחה	14
עלוני התרופות לטרשת נפוצה מסורבלים ובעייתיים ד"ר דיאנה פלאקו, פרופ' יהודית אהרן, ד"ר מיכאל אינספקטור, ד"ר תרז טרבס, ד"ר אלי ורטמן, ד"ר דפנה קדרון	
תיאור מקרה	16
מיאליטיס חוזרת בחולה עם היסטוריה של דלקת עצב הראיה ד"ר אמיר דורי ופרופ' יואב צ'פמן עורכת המדור: ד"ר לאה פולק	
תחנת מחקר	18
מחקרים קליניים חדשים	
בית מרקחת	20
חדשות התרופות: התוויות ומחקרים חדשים	
קונגרסים ברחבי העולם	21
דו"ח עולמי	45
הערכת סכנת נפילות בעבודה נוירולוגית ד"ר מיכאל מורדוכוביץ	
מחקרים אחרונים	56
מחקרים עדכניים בתחום הנוירולוגיה ד"ר אייל רוזנברג	
תשבץ	58
ליאור ליאני	

ראיונות:

למצוא מזור לחולי ה-A-T	6
פרופ' יוסי שילה מספר על מציאת הגן האחראי למחלה הניונית Ataxia-Telangiectasia טל דניאל	
ללכוד את ברזל האטקסיה	10
ראיון עם פרופ' יואב קבוציק שמחקרו הוליד טיפול חדש הנלחם במחלת ה-פרידריך אטקסיה טל דניאל	



50



54



42

מאמרים:

- 22 טיפול תרופתי לצורך מניעה שניונית של שבץ מח**
אספירין, קלופידוגרל, דיפירידמול ואטורוסטטין כמסייעים במניעה שניונית של שבץ מח
ד"ר איתן אוריאל, פרופ' נתן בורנשטיין
- 26 דיסטרופיה של שרירי העין והלוע**
התפתחויות בהבנת מחלת ה-OPMD, אבחונה וטיפול בארץ ובעולם
ד"ר סרגיי בלומן
- 30 לימפומה ראשונית של מערכת העצבים המרכזית**
PCNSL מהווה דוגמה לגידולי מח הניתנים לטיפול, ובמקרים מובחרים אף לריפוי
ד"ר דבורה בלומנטל, ד"ר פליקס בוקשטיין
- 34 מחלת הנטינגטון - אבחון וטיפול**
הנטינגטון היא מחלה תורשתית חשוכת מרפא העלולה להוביל למצב סיעודי. אבחון מוקדם וטיפול נכון עשויים להקל על החולים
ד"ר דיאנה פלאקו
- 36 כאבי ראש ומיגרנה**
מהי מיגרנה וכיצד מטפלים בה?
ד"ר אריה קוריצקי
- 40 חומצה ולפרואית במתן תוך-וריד - לאן?**
יעילותה של חומצה ולפרואית במתן תוך ורידי במצבים חריפים של מיגרנה ואפילפסיה
ד"ר רונית גלעד
- 42 תוצאות מחקר BEYOND בטרשת נפוצה**
תרופת הבטאפרון מדגימה יעילות גבוהה של 78% בהפחתת תדירות התקפים בטרשת נפוצה
ד"ר שלמה פלכטר
- 46 היפותרמיה כשיטה טיפולית**
הטיפול בהיפותרמיה באיסכמיה צרברלית ובחבלת ראש טראומטית
קונסטנטין איטין
- 50 הנוירופסיכיאטרים הרוסים בשירות לנין**
הנוירופסיכיאטרים הרוסים שעשו היסטוריה ונעלמו בין דפיה
ד"ר יבגני גולצמן, ד"ר אנטולי ליבשיץ ופרופ' אבי עורי
- 54 אונת העורף ופצעי החזית**
Tatsuji Inouye, רופא עיניים יפני, הציג כבר לפני למעלה מ-100 שנה מחקר פורץ דרך על גילוי האנטומיה התפקודית של הקורטקס הוויזואלי
פרופ' משה פיינסוד



46



22



6

למצוא קזור לחולי ה-A-T

טל דינאל



Ataxia-Telangiectasia היא מחלה ניוונית נדירה המופיעה לראשונה בילדות ומשפיעה על מספר מערכות גוף שונות ובמיוחד על מערכת העצבים והחיסון. בשנת 1995 זיהה פרופ' יוסי שילה עם צוות חוקרים את הגן האחראי למחלה, ומאז פועלים למציאת תרופה

המחלה התורשתית הנדירה - A-T - Ataxia-Telangiectasia - שהתגלתה בקבוצות אוכלוסייה רבות בעולם, ובארץ נמצאה במשפחות יהודיות מקרב יצאי מרוקו ובמשפחות ערביות, דרוניות וברואיות. למחלה ביטוי רב מערכת: במערכת העצבים, במערכת החיסון וביציבות הגנום. אין לה תרופה, ולא ניתן לעצור את התקדמותה.

תיטקות החולים ב-A-T סובלים בתחילה מחוסר יסלת לשמור על שיווי משקל, כתוצאה מניזון מערכת העצבים, בעיקר של המוחן (צרבולום), לו תפקיד מרכזי בתיאום הפעילות המוטורית העדינה של הגוף. בהמשך, מחירף הליקוי, עד לחוסר יסלת לשלוט בתנועות. לקראת גיל 10 יודק החולה לסיוע צמוד בפעילות היומיום ולכסא גלגלים. ברמה הגלויה לעין, ניכרת תופעה נוספת של התרחבות נימי דם בלחמית העין ולעיתים בעור הפנים. לתסמינים אלה נוספים חסר חיסוני, זיהומים תכופים של מערכת הנשימה, לעיתים גם פיגור בגדילה, הזדקנות מואצת ופגמים אנדוקריניים, לצד סיכוי מוגבר למחלות ממאירות ובעיקר בלימפומה.

רגישות קיצונית לקרינה מייננת

פרופ' יוסי שילה, מהחוג לגנטיקה מולקולארית ולביוכימיה בבית הספר לרפואה באוניברסיטת תל-אביב, החל לחקור את המחלה בשנת 77', כבר בעבודת הדוקטורט שלו. הוא מסביר כי במסגרת הטיפול בסרטן, קיבלו חולי A-T הקרנות, וא התגלה כי יש להם רגישות קיצונית לקרינה מייננת. בבדיקת הסרומוחמים של החולים, נמצאו שריס רבים ודפוס ההורשה של המחלה העיד על פגיעה בגן יחיד. "השאלות שנשאלו", הוא מספר, "היו מה עשוי להיות תפקידו של גן זה, שפגם בו גורם לשלל תסמינים המציניים פגיעה רב מערכתית כה קשה? ומהו החוט המקשר בין מערכת העצבים, מערכת החיסון ויציבות הגנום שהשתבש אצל חולי A-T?".

המחקר

ראשית, נבחנה תגובתם של תאים מגופם של חולי A-T, הגולים בתרבת רקמה, לקרינה מייננת ולחומרים הגורמים נזקים במולקולת הדנ"א.

החוקרים ביקשו לבדוק האם ביסוד המחלה המורכבת עומדת תגובה לקרינה לנזקים מסוימים בדנ"א? ואם כן, מהם אותם נזקים וכיצד עשוי הפגם בתגובה לגרום לכל מופעיה הרבים של המחלה? האם הליקוי במנגנוני התגובה לנזק, הגורם בתאי הגוף על ידי גורמים פיזיקליים וכימיים, גורם אי יציבות גנומית ונטיית יתר לסרטן? והאם זהו גם הפגם ב-A-T? לאחר אפיון התגובה של תאי A-T לגורמי נזק שונים, התברר כי התאים התקשו להגיב לשבר הור גדילי במולקולת הדנ"א - שבר שחל בשני גדילי הסליל הכפול, קוטע את רצף המולקולה ואינו מאפשר את הכפלתה. כעת פנו החוקרים לבדוק מהו מנגנון ההתמודדות עם השבר בדנ"א הפגם אצל חולי A-T.

ההדוה למהפכת ההנדסה הגנטית של שנות ה-80', ניתן היה להיעזר בשיטות איתורי של גנים, ולפיכך החלו פרופ' שילה וצוותו להתחקות אחר הגן הפגם אצל חולי A-T והחלבון שעליו הוא ממונה. בעקבות מידע של אחת מקבוצות המחקר על פיו גן המחלה עשוי להימצא בכרומוזום 11, החוקרים שפעלו כ'צייד גנים', החלו במיפוי האזור. לדבריו של פרופ' שילה, 8 שנים מאוחר יותר, בשנת 1995, איתרה קבוצתו גן המקודד חלבון גדול, ובבדיקת הגן אצל החולים בארץ ובעולם, נמצאו בו מוטציות רבות, שרובן שיתקו את פעילותו כליל.

ATM

האפיון של הגן והחלבון המקודד על ידו, שזוהו על ידי קבוצתו של פרופ' שילה ונקראו ATM (A-T mutated), דרשו התמחות בביוכימיה של התא ובכימיה של חלבונים. החוקרים מצאו כי התא מגיב לשברים דו גדיליים בדנ"א באמצעות מערך תגובה הסליל חלבונים המשמשים כחיישנים ומגייסים את ATM לאתר הנזק וגורמים להפעלתו. חלק ממולקולות ATM נותרות צמודות לאתר השבר, וחלקן מצויות בטרעץ התא באורח חופשי. במחקר, התברר ש-ATM הינו אנזים הפועל על חלבונים אחרים, ופעילותו האנזימטית היא של קינאז של חלבונים, כלומר, הוא מזרזן שורת חלבונים (מחבר אליהם זרחה) וגורם בכך לשינוי בתהליכים שחלבונים אלה ממלאים בהם תפקיד מרכזי. למרות

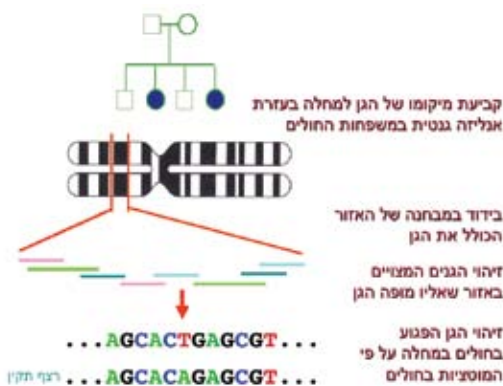
שהזירחון הינו פעולה כימית זעירה, למעשה היא ריאקציה חשובה בנתיבי האיתות הרבים השולטים בחיי התא. לפיכך, מדובר במנגנון בקרה פשוט ורב עוצמה ההופך את ATM לבקר על של תהליכים רבים - בעזרת הזירחון של חלבוני מפתח בתהליכים רבים הוא משנה תהליכים אלה. כעת, החוקרים ביקשו למצוא מהם חלבוני המטרה של ATM ומה האות שיגרום לו לזירחונם.

הבדיקות העלו מטרות ספציפיות לפעילותו של ATM, וביניהן חלבון p53, שלו תפקיד מפתח בתגובת התא לנזק דנ"א. החלבון מפקח בין השאר על עצירה זמנית של מחזור התא, המאפשרת את תיקון הדנ"א בטרם יעבור הכפלה. חלבונים רבים המעורבים בשלל תהליכים בתא, נמצאו כחלבוני מטרה נוספים של ATM.

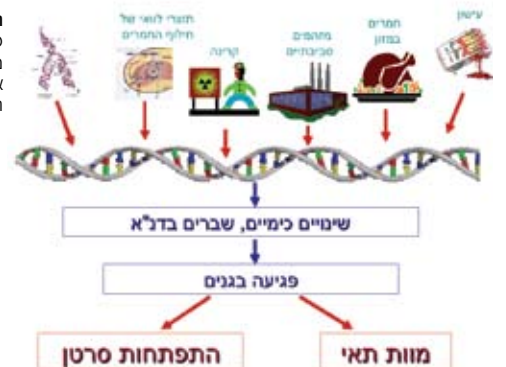
הפן העצבי של A-T

למרות שהתקדמו רבות בהבנת המחלה, החוקרים עדיין התקשו להסביר את הניזון העצבי של חולי A-T. מכיוון שתאי עצב בוגרים אינם מתחלקים, ההנחה הרווחת בקרב החוקרים הייתה, שנוכחותו של ATM הכרחית רק בתאים המתחלקים ולא בתאי העצב הבוגרים. "ההנחה הזו השתרשה כל כך, שהופיעו גם שלושה מאמרים שטענו כי ATM אינו נמצא בגרעין התאים", מציין פרופ' שילה. "טענה כזו שוללת כמובן כל מעורבות של החלבון בתגובת התא לנזק דנ"א. אילו קיבלנו את הטענה הזו, היינו צריכים לחפש ל-ATM תפקיד חדש במערכת העצבים, תפקיד אחר ושונה ממה שאנו מכירים כתפקידו בגרעין - תפקיד הקשור לפונקציה בציטופלזמה, מחוץ לגרעין.

למעשה", מציין פרופ' שילה, "לא השלמנו עם הנחה זו מכיוון שהיו לנו עדויות מולקולאריות וגנטיות שבמח ובמערכת העצבים עשוי ATM למלא אותו תפקיד כמו בתאים מתחלקים, כלומר להיות המפעיל הראשי של תגובת התא לשברים דו-גדיליים בדנ"א. ואז חזרנו אל השאלה הבסיסית - היכן נמצא ATM בתאי עצב? התברר ששלוש העבודות שתיארו את מיקומו בציטופלזמה אינן נכונות, וכי עיקרו של החלבון נמצא בגרעין התא. השאלה הבאה ששאלנו הייתה - אם כן, אולי



תמונה 1. גורמים כימיים ופיזיקליים של מקי דנ"א ותוצאות מקי, אם אינם באים על תיקונים.



תמונה 2. שלביה העיקריים של שיטת השיבוט האיתורי לזיהוי גנים של מחלות תורשתיות.

תפקידו בתאי עצב זהה לתפקידו בתאים מתחלקים - הפעלת מערכת התגובה של התא לשברים דו גדילים בדנ"א? ואכן, בעבודה משותפת עם פרופ' ארי ברזילי מהמחלקה לנירוביכמיה באוניברסיטת תל-אביב, מצאנו, כי ATM אכן נמצא בערעץ גם בתאי עצב, ולא זו בלבד, אלא שגם בהם הוא מפעיל את התגובה לשברים דו-גדיליים, בדיוק כמו בתאים המתחלקים. גם ברקמה הכי פגיעה בחולי A-T, רקמת המחזן (צדלום), ממלא ATM אותו תפקיד, ולמעשה ראינו, שהתאים החשובים ביותר, ראי פורקינייה, הם הנפגעים ביותר. בתאי פורקינייה ראינו את התגובה החזקה, המזוהה, והסוערת ביותר לשברים דו גדיליים בדנ"א.

ATM עובר בהם הפעלה מאוד חזקה בעקבות שברים דו גדיליים, ומזוהה את חלבון המטרה שלו, בדיוק כמו בתאים מתחלקים. כלומר, קשרנו את הפונקציה הידועה של ATM לסימפטום המרכזי והחשוב למהות של המחלה הזו, לסימפטום הניירודגנטיבי.

"יחד עם זאת", הוא מציין, "צריך לזכור, שמערכת התגובה לנוקים בתאי עצב אמורה להיות שונה מעט מהמערכת בתאים מתחלקים, וזאת בגלל אופיים המיוחד כתאים שאינם מתחלקים. בתאים אלו, הנמצאים במצב של התמיינות סופית, אנו חוקרים כעת את תגובת התא לנוקד דנ"א המתווכת על ידי ATM, וזאת תוך שימוש במספר מערכות ניסיוניות. בדעיכוד, כשחושבים מדוע, בעצם, העלו חוקרים את ההשערה, שבתאי עצב לא אמורה הייתה להיות תגובה לשברים דו גדיליים בדנ"א, הקביעה הזו מפליאה קצת. לתאי פורקינייה יש סיבה טובה מאוד להיות בעלי מערכת הגנה משברים דו גדיליים בדנ"א, כי הם חשופים לעקה חיצונית מתמדת בגלל המטבוליזם המואץ שלהם, ומצד שני רוב הדנ"א שלהם משועתק ללא הרף. כלומר, פעילות השעתוק שלהם, פעילות הגנים, מאוד גבוהה יחסית לרקמות אחרות, ואי לכך, בדעיכוד צריך להתפלל על הקביעה שהם אינם זקוקים למערכת ההגנה, האמורה לשמור על "ציבת הגנים שלהם לאורך כל החיים. השברים בדנ"א נגרמים יום יום, שעה שעה, כתוצאה מרדיקלים חמצניים, תוצרי לוואי של מטבוליזם נורמאלי, שרמתם גבוהה מאוד. ולכן, בדעיכוד, ברור שלתאים אלה אמורה להיות מערכת תגובה חזקה לשברים. כעת אנו מבינים טוב יותר את הפן הניירודגני של המחלה, ויכולים לקשור את כל הסימפטומים הקליניים שלה לפעילות של ATM כפי שאנו מכירים אותו".

החלבון כתחליף ל-ATM

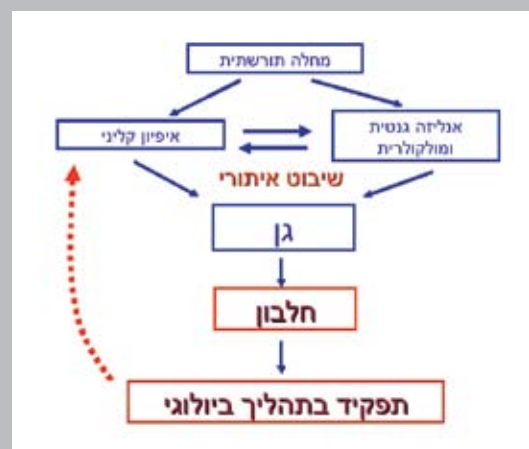
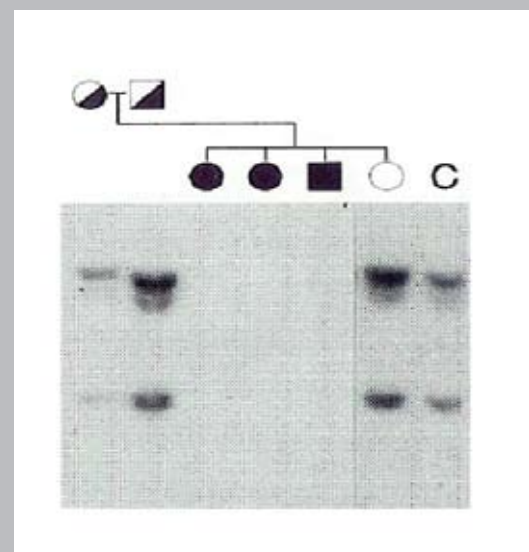
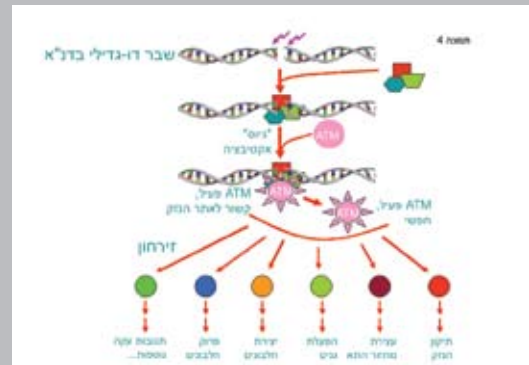
"כעת", מסביר פרופ' שילה, "כשאנו יודעים כי תסמיניה העיקריים של המחלה אכן נובעים מהפגם בתגובה לנוקד דנ"א, ניתן לחפש תרופות, אשר יפצו את תאי הגוף על העדר פעולתו של ATM, ויאטו בכך את התקדמות המחלה. זאת, בין השאר, ע"י הגברת פעולתם של חלבונים, שימלאו את מקומו של ATM בהפעלת תגובת התא לנוקד דנ"א. אנו מכירים חלבון אחד לפחות, הקרוב במבנהו ובדרך פעולתו ל-ATM. אם נוכל לרתום אותו למילוי מקומו של ATM, ולו באורח חלקי, ייצאו חולי A-T נשכרים".

תמונה 3. הממצא שהביא לזיהוי הגן האחראי למחלה A-T. מבנה הגן נבחן בדניא של בני משפחה, שבה מספר חולי A-T. שושלת חלקית של המשפחה מוצגת בחלקה העליון של התמונה: הורים, שלושה צאצאים חולים וצאצא בריא. הפסים מתחת לכל בן משפחה מייצגים את מבנהו של חלק מהגן. מבנה תקין נצפה אצל אדם בריא, ששימש כבקורת (C), אצל צאצא בריא, ואצל ההורים, שלהם עותק אחד תקין של הגן (המספק את התמונה התקינה) ועותק אחד פגום. אצל שלושת הצאצאים החולים שני עותקי הגן פגומים: הפסים אינם נצפים כלל, עדות לחסר של חלק זה של הגן בדניא של חולים אלה.

תמונה 4. הפעלת מערך התגובה התאי לשברים דו-גדילים בדנ"א ע"י ATM. חלבונים, המשמשים כחיישנים, חשים במק, מניסים את ATM לאתר המק תוך שהם גורמים לשיפוע. חלק ממולקולות ATM נותרות צמודות לאתר השבר, וחלק מצויות בתהליך התא באורח חופשי. ATM המשוכלל מזוהה שורה של חלבון מטרה, גורם בכך לשינוי בפעילותם, ובעקבות זאת - לשינוי התהליכים, שבהם ממלאים חלבון מטרה אלה תפקיד מרכזי.

תמונה 5. הדגמת התגובה לנוקד דנ"א התלוייה ב-ATM. תאים בתרבות רקמה הוקרו בקרינה מייננת, והוגבו עם נוגד, המזהה את זירחון של אחד מחלבוני המטרה של ATM. כאשר חל הזירחון, מניב הנוגד, המסומן בצבע אדום, עם החלבון המזוהה, ונרעף התאים נצבעים באדום. עו. התגובה מוכחנת בתאים בריאים לאחר הקרנתם, אך אינה מופיעה בתאים של חולה A-T.

תמונה 6. ממחלה תורשתית לתגובות כיו-רפואיות חדשות. החץ המהוסק מייצג את תקוות החוקרים לסגור את המעגל על ידי כיתות דרכי טיפול בחולים בעזרת המידע, שהושג על תפקידיו של החלבון המוכתב שעליו ממונה ק המחלה.



כלכוד את ברזל האטקסיה

מחלת האטקסיה על שם Friedreich גורמת לשיתוק תנועת הגפיים אצל ילדים ונערים ולמוות, כשסיבתו העיקרית קשורה לאירועי לב עקב הצטברות ברזל רעיל. מחקרים של פרופ' יואב קבנצ'יק ופרופ' ארנולד מוניך הוליד שיטה טיפולית חדשה הנלחמת במחלה

טל דינאל

הקשר בין מטאבוליזם של ברזל ופעילות המחזידע מזה שנים, אך רק לאחרונה נלמד שנוקיים המופיעים במחלות ניווניות קשורים להצטברות ברזל באזורים מוגדרים של המחזידע. לחוקרים עדיין לא ברור אם קשר זה הוא נסיבתי או תוצאתי והאם סילוקם של אותם צברי מתכת באמצעים תרופתיים, יאט את התקדמות המחלה ויביא מזור לחולים.

פרופ' יואב קבנצ'יק, ראש המכון למדעי החיים באוניברסיטה העברית בירושלים, חוקר בשנים האחרונות את הגורמים האחראים להצטברות ברזל "רעיל" בתאים וברקמות במצבים פתולוגיים שונים, בעיקר מהדביט ההמטולוגי. המחקרים הובילו להבנתן של שיטות דיאגנוסטיות לניטור וגילוי הברזל הרעיל, אך גם לשיטות טיפוליות חדשות להוצאת הברזל הרעיל באמצעות חומרים לוכדי ברזל ייחודיים הנקראים כילטורים (Chelators).

שינוע הברזל

עד כה תוכנו מרבית הכילטורים לסילוקו של הברזל ה"רעיל" מהגוף, אך לאחרונה הוסבו חומרים חדשים לצרכי שינוע של הברזל ממקדי הצטברות בהם הוא גורם לנזקים ביולוגיים לאזורים בהם הוא חיוני לפעילות התקינה של התאים. מצב זה מתקיים במספר מחלות, כולל מחלות נירולוגיות כמו 'פרידריך אטקסיה', שהיא מחלה תורשתית מתקדמת הגורמת להפרעות תנועה המחמירות עם השנים עד לכדי שיתוק תנועת הגפיים, אך גם להפרעות בלב והמערכת האנדוקרינית. המחלה היא תורשתית, מתבטאת בגיל הילדות או הנעורים ותוך 10-15 שנה מרתקת את החולה לכיסא גלגלים, כשתוחלת החיים הממוצעת של החולים בה עומדת על כ-38 שנים, וסיבת המוות העיקרית קשורה לאירועי לב, איבר שרגיש במיוחד להצטברות ברזל.

מה לצביר ברזל מקומיים במח הקטן ולפתולוגיה הקשורה למחלת פרידריך, והאם לפתולוגיה הזו מקבילים במחלות אחרות, בהן חלה הצטברות אזורית של ברזל המלווה בנזקים חיצוניים והרס סביבתי של תאים?

"כל המערכות התאיות בגוף דורשות ברזל

לפעילותן התקינה, החל מנשימה תאית ועד לחלוקה תאית", אומר פרופ' קבנצ'יק. "אך לברזל גם פנים אחרות כשהוא אינו בשליטה קפדנית, שכן בצורתו החופשית הוא יכול להאיץ את יצירתם של רדיקלים מחמצנים בעלי רעילות גבוהה. לכן, אומר פרופ' קבנצ'יק, "הגוף נוקט בדרכים שונות לוויסות רמות הברזל, הן ברמת האורגניזם והן ברמת התא הבודד".

רדיקלים חופשיים הם תוצר לוואי של תהליך הנשימה ולתאים יש כלים אנזימטיים להתמודד עם רדיקלים אלה. למעשה, כ-1% מכלל החמצן הנצרך למטרות נשימה אינו מתחזר למים, אלא יוצר רדיקלים. בהעדר ברזל לאבילי (חופשי), כל הרדיקלים ייהפכו למים על ידי אנזימי התא. אולם, כשכמות הרדיקלים עולה מעבר לכך, כפי שקורה בתהליכים דלקתיים או כשנוכח ברזל לאבילי בסביבה, אז נוצרים רדיקלים פעילים ביותר, שאין בכוחם של תאים להתמודד איתם והם פוגעים בחומר הביולוגי ואף יכולים לגרום למותם של תאים, למשל על ידי תהליך של מוות תאי מתוכנן (PROGRAMMED CELL DEATH), או אפופטוזיס.

מחלות הקשורות בהצטברות עודפי ברזל מזהות בעיקר כמחלות בהן הצטברות ברזל היא ברמה סיסטמית, דהיינו, כשרמות גבוהות של ברזל לאבילי מופיעות בדם והברזל נקלט בתאים של איברים שונים בצורה לא מבוקרת, מצטבר ברמות גבוהות, ומהווה סכנה בגלל רעילות המתכת.

המוכרמטוזיס ותלסמיה

רמת הברזל הגבוהה בנוזל הדם הינה תולדה של קליטת יתר (לא מבוקרת) של המתכת על ידי המעי הדק (התריסריון), כפי שקורה במחלה התורשתית המוכרמטוזיס (HEMOCHROMATOSIS) - המחלה התורשתית הנפוצה ביותר באנשות, הגורמת על ידי מוטציה בגן המשפיע על קליטת הברזל בתאי התריסריון. המחלה נפוצה בעיקר באירופה המערבית, באוסטרליה, ובארצות הברית, אבל לא באוכלוסייה היהודית. היא מטופלת בהצלחה רבה בעיקר על ידי הקזות דם מבוקרות.

מחלה של צבירת יתר הברזל הנפוצה ביותר באגן הים התיכון כולל בארץ היא מחלת התלסמיה (THALASSEMIA). החולים במחלה זו זקוקים לעירוי דם לעיתים תכופות בגלל חוסר יכולתם לייצר תאי דם אדומים נורמליים. מתן דם בעירוי חיוני להישרדות החולים, אך המגנט המרובה שהם צורכים, גורמת להצטברות של ברזל מהתאים המפורקים, ובהעדר מנגנונים פיזיולוגיים לסילוק המתכת, היא מופרשת לדם ברמות שגם הכבד לא מצליח לאגור. כשהמתכת מופיעה בנוזל הדם מפריקם של תאי דם, היא מרווה תחילה את האתרים של נשא הברזל הפיזיולוגי שבפלסמה, טרנספרין. המתכת הקשורה לטרנספרין חיונית להעברת הברזל בצורה מבוקרת לתאים. כשכשור של הטרנספרין לספוג ברזל מוצה, מופיעים בנוזל הדם צורות שונים של המתכת, שהם לאביליים ובעלי כושר חדירות לא מבוקרת לתאים של איברים כמו הכבד, הלב והלבלב, ולהצטברות לרמות המהוות סכנה להישרדות התאים. תופעה כזו אכן קיימת הן בקרב חולי תלסמיה וגם המוכרמטוזיס, אך גם במחלות אחרות הדורשות עירוי דם תכופים.

פרופ' קבנצ'יק מסביר כי ברור שמקרים אלו, מחייבים טיפולים לסילוק עודפי הברזל ברמה יומיומית, שכן עודף ברזל מורס כל הזמן לנוזל הדם והוא יכול לפלוש לתאי לב ולהוות סכנת חיים. בזירה הרפואית הזו ממלאים הכילטורים (לוכדי הברזל הרעיל) תפקיד חיוני, שכן הימצאותם בנוזל הדם יכולה למנוע את ההופעה של ברזל חופשי המסכנת אברים חיוניים בגוף. ברור שלא כל כילטור יעיל בקישור ספציפי של הברזל הרעיל ולא כל חומר כימי חופשי מפעיליות לא רצויה, במיוחד כשהוא נדרש להיות נוכח בנוזל הדם במשך כל שעות היום.

ההשפעה על המח

למרות מה שנאמר לעיל ולמרבית הפלא, בכל המחלות הסיסטמיות של הצטברות ברזל שהוזכרו לעיל, המח לא נפגע כלל. מכאן, שנוכחות ברזל לאבילי בנוזל הדם כשלעצמו אינה מהווה סכנה



למח, ואין כל סימן שהוא חודר את מחסום הדם-מח. ואולם, מציין פרופ' קבנצ'יק, "התגלה לאחרונה שמוטציות בגנים המקודדים המרכיבות חלבונים של מטאבוליזם של ברזל או גורמים המשפיעים עליהם, עשויות לגרום לשינויים מרחיקי לכת בפיזור הברזל בתאים ואף להצטברות אזורית של ברזל, כולל בתאי מח. מפתיעה במיוחד העובדה שבין המחלות הנגרמות על ידי הצטברות אזורית של ברזל, תופס המח מקום מרכזי יחד עם הלב והרקמות האנדוקריניות.

אטקסיה על שם פרידריך

מחלה זו אופיינה לפני יותר מ-100 שנה על ידי הפתולוג פרופ' ניקולאס פרידריך מאוניברסיטת היידלברג. האטקסיה מופיעה בשני המינים אצל ילדים או נערים וגורמת לחוסר איזון בעמידה ולהפרעות תנועה בגפיים. תדירות הופעת המחלה, היא אחת ל-40-50 אלף איש באוכלוסיה, והיא הנפוצה שבין האטקסיות התורשתיות. במקרים רבים מלווה המחלה בבעיות לב וסוכרת, ומכאן שזאת מחלה רב מערכתית המצביעה על כך שלגן הפגום תפקיד חיוני בתאי הגוף בכלל, אם כי הרגישות שונה מאיבר לאיבר. לחולים תוחלת חיים קצרה (38 שנים בממוצע) וסיבת המוות המוקדם היא בעיקר כתוצאה מסיבוכי לב. פרופ' פרידריך היה הראשון שאפיין את המחלה על רוב מרכיביה הקליניים וידע לזקוף אותה לפגיעה מוחית. חשוב לציין שבמחלה אין הפרעות קוגניטיביות ראשוניות. עד לפני שלוש שנים החולים זכו רק לטיפול סימפטומטי - לרוב קשור להפרעות לב ובסוכרת, בעת שהבעיות הקשורות בפגיעה המוחית נשארו ללא פתרון רפואי.

לפני 10 שנים שובט הגן שבו מופיעות המוטציות הקשורות למחלה והגורמות למעשה לביטוי מופחת של החלבון פרטאקסין (Frataxin). למרבית הפלא התגלה כי החלבון פרטאקסין הוא נשא תאי של ברזל המשמש מעין אבן תומכת ביצירתם של חלבונים חשובים ביותר המכילים ברזל. מדובר בחלבוני נשימה, המשמשים להעברת אלקטרונים וליצירת אנרגיה. הווה אומר, שבעת חוסר בחלבון זה, נוצרים גם פחות חלבוני נשימה תלויי ברזל ומכאן גם לתפקוד לקוי של התאים. יש לציין שלא מדובר ביצירת חלבונים פגומים בגלל מוטציות בגן הפרטאקסין הגורמות לשינויים במבנה חלבון הפרטאקסין עצמו, אלא במוטאציות באינטרונים המקטינות את רמת התרגום של הגן לחלבון ומכאן להפחתה בסיתוז של החלבון. המוטאציות קשורות למעשה להופעת חזרות רבות של מוטיב GAA, כך שככל שהמספר רב יותר ההפרעה ביציבות ה-mRNA גדלה, החלבון פחות מסונתז והמחלה מחריפה. בעיקרון, ניתן לעשות פרוגנוזה של חומרת המחלה על פי מספר הפעמים שמוטיב GAA חוזר על עצמו

ברצף אינטרון אחד של הגן. התוצאה הכללית היא שנוצר פחות חלבון חיוני לבניית חלבונים אחרים, כושר הנשימה של התאים יורד והיכולת המוגבלת של תאים לנצל את הברזל לבניית החלבונים גורמת לכך שהברזל מצטבר ללא שימוש והוא מתערב ביצירתם של רדיקלים מחמצנים הגורמים למוות תאי.

שורש הבעיה

פרופ' קבנצ'יק מגלה שיש כאן אלמנט כביכול פרדוקסאלי ואתגרי גם יחד. במח, הצטברות הברזל מופיעה כנראה רק במח הקטן (dentate nuclei cerebellum) באזור הנקרא הקובע את אזור מוגדר מאוד וחשוב מאוד, עבודות שנערכו ברמה התאית, הראו שהפחתה בביטוי של פרטאקסין, גורמת לתאים להיות רגישים לעקות חיצוניות כתוצאה מהצטברות ברזל באיברוני התא (מיטוכונדריה) ובר בכד לחוסר בברזל במוהל התא, הצטברות הפרדוקס הוא בכך שמחלה המאופיינת בחוסר בחלבוני נושא ברזל, מראה דווקא באותם התאים הן הצטברות ברזל והן נזקים חיצוניים. מכאן, שאין אנו דנים במחלה של הצטברות ברזל קלאסית, אלא במחלה של פיזור לקוי של הברזל, שכן מצד אחד הוא בעודף ורעיל וכביכול ללא שימוש ומצד שני הוא לא מנוצל למטרות בניית חלבונים נושא ברזל.

לפני כעשר שנים שמה לב קבוצה של חוקרים צרפתיים שעבדו תחת הורכתו של פרופסור ארנולד מוניך (מומחה למחלות תורשתיות מטבוליות בעל שם בינלאומי והיום מכהן כיועץ לענייני רפואה של נשיא צרפת ניקולא סרקוזי), שהתסמונת של מחלת האטקסיה דומה מאוד לתסמונת של מחלה אחרת הנובעת מחוסר בוויטמין E, הידוע ביכולותיו האנטי חמצוניות. הבעיה הייתה שוויטמין E לבדו לא הועיל במיוחד למטופלים, ופרופ' מוניך בחר לטפל בחומרים סינתטיים, שהם נגזרות של קו-אנזים Q10, חומר טבעי המשתתף בשרשרת העברת אלקטרונים במסלול הנשימה. החומר - idebenone, הדומה מאוד לקו-אנזים Q-10, חדיד לתאים ובעל יכולת לייעל את שרשרת החמצון הסופית כתורם אלקטרונים ובכך להגדיל את חיוניותם של תאים הסובלים מתת נשימה כתוצאה מביטוי מופחת של הגן פרטאקסין. החומר נבדק על ידי החוקרים הצרפתים ברמה תאית, ואחר כך נבדק על חולים והתוצאות היו של שיפור משמעותי בתסמונת הלב, אך ללא כל השפעה במח. לאחרונה, על ידי הגדלת המינון של אידבנן למשך שישה חודשים, נצפתה גם הטבה כלשהי במספר מודדים נוירולוגיים אובייקטיביים. משרד הבריאות האמריקאי ה-NIH - (National Institute of Health) לקח תחת חסותו את הפרויקט, הבודק את ההיבטים הנוירולוגיים והקרדיולוגיים של השפעת האידבנן על חולי פרידריך אטקסיה.

שיתוף הפעולה

לפני שלוש שנים נפגש פרופ' קבנצ'יק עם פרופ' מוניך. הפגישה נערכה בעקבות הרצאה של פרופ' קבנצ'יק בכנס ההמטולוגים האמריקאי על דרכים חדשות לטיפול במחלות הנובעות מהצטברות אזורית של ברזל. "ההרצאה הוזמנה על ידי החברה האמריקאית להמטולוגיה ונגעה לתעלומת האנמיה של מחלות כרוניות, שגם מתן ברזל דרך הפה לא שיפר אותה. מדובר כאן באנמיה הנוצרת כתוצאה מצטברות אזורית של ברזל בטחול והכבד (בתאי RES) על חשבון הברזל שבטחול הדם, החיוני להספקת המתכת לצורך יצירת תאי דם חדשים. האסטרטגיה שהוצעה לטיפול במחלה של עודף וחוסר גם יחד היא על ידי שינוע הברזל מאזורי הצטברות לאזורי צריכה. המאמר, שתואר לראשונה את הגישה החדשה שהתבססה על מחקר בסיסי, עמד להישלח בשעת הביקור של פרופ' מוניך לעיתון BLOOD (ובנייתם התפרסמה וגם הצטרף אליה עוד מאמר ב-BLOOD על העבודה המשותפת עם מוניך שהחלה בעקבות ביקורו בירושלים).

פרופ' מוניך היה סקן לדעת האם טיפול שהוצע עבור חולי אנמיה כרונית יכול להועיל גם לחולי פרידריך אטקסיה, שכן הטיפול באידבנן יקר יחסית (החומר נמכר כתוסף מזון) והתוצאות של הבריקות הנירולוגיות לא הצביעו על פתרון משביע באופן ומעורבות הברזל במחלה לא זכתה לטיפול כלשהו. לפרופ' מוניך כ-120 חולים, ילדים ונערים, בהם הוא מטפל באזור פריז, ודאגתו לעתידם ולפתרון בעייתם היא משאת נפשו. הוא טען שבבעיית הצטברות הברזל היא מרכזית לנוק התאי במח ומכאן שעצם סילוק הברזל הזה ישפר את פעילות התאים שצברו את המתכת. כל זה ללא צורך בהפסקת הטיפול באידבנן. אכן, הטיפול הכילטורי שהוצע עבור מחלת האנמיה הכרונית, התאים לכאורה לזו של פרידריך אטקסיה, הן מההיבט של סילוק ברזל רעיל מתוך תאים והן מההיבט של העברת הברזל לצרכי סינתזה של חלבונים החיוניים לנשימה. אך התנאי היה שלכילטור תהיה נגישות למוקדי הצטברות הברזל במח והיכולת הכימית לכלוא את הברזל שצורתו הכימית במח לא הייתה ידועה. החלטת להתחיל במחקר שנייה את היסודות לטיפול החדשני בהסתמך על מה שכבר נלמד במערכות אחרות ובהערכות לניסוי קליני על מנת לבדוק מועדים מסוימים שיעזו לדרישות הנ"ל.

הבחירה נפלה על החומר דפריפרוקס, הן מתוך המידע והניסיון שהצטבר במעבדה שהצביע על כך שלחומר היכולת לחצות את מחסום הדם-מח, לכלוא ברזל לאבילי בעילות ובספציפיות גבוהה הן מתוך תאי לב מבודדים והן מהלב השלם של חיות מעבדה ומחולי תלסמיה, אך גם היכולת לתרום את הברזל למרכיבים אחרים בתא או בנוזל הגוף.

בעקבות הפגישה החל תהליך בניית פרוטוקול קליני של שימוש בחומר שנועד לאזן את הברזל על ידי פיזור ובכך ליישם את אותה גישה כמו

באנמיה, אבל בתאים אחרים ובמקומות אחרים בטוף, מבלי לשכוח שהיא נועדה להשפיע גם על הלב ועל המערכת האנדוקרינית.

בקינור, האסטרטגיה הייתה ונשארה להוציא את הברזל מאזורים שבהם הוא מצטבר ברמות טוקסיות, אבל במקביל יאפשר לספק את אותו הברזל (או אחר) לבניית חלבונים שהיווצרותם בזמן המחלה מוגבלת. השאלה מרחיקת הלכת היא האם יש באפשרותנו להחליף ולו חלקית על ידי טיפול כימותרפי את החוסר באותו חלבון הנקרא פראטקסין בחומר הסינתטי, דפריפרוק, הכולא ברזל, ושניתן לקחתו דרך הפה. תוצאות ניסיוניות שהתקבלו במודלים מעבדתיים היוו בסיס חשוב ליישום הרעיון לקליניקה, אך לא פחות חשובה הייתה העובדה שדפריפרוק היה כבר בשימוש קליני ככילטור אורלי עבור מקרים מיוחדים של חולי תלסמיה. מכאן שתרגום המידע מהמעבדה לקליניקה היה קצר אך לא בהכרח טריבואלי.

הפרויקט

עם הידע שכבר הצטבר על דפריפרוק מציור של פרופ' קבנצ'יק ואישור הרשויות הצרפתיות לבצע את הניסוי לטיפול ראשוני ב-16 חולים בגילאי 13-24, מציור של פרופ' מוניך, השניים יצאו לדרך עם פרוטוקולים קליניים שבנו. "לא היה ברור מה צריך להיות היקף הבריקות שהיוני חייבים לבצע בסוג מחקר שהוא בעיקרו בחינה של סבילות לתרופה ופעילותה. מהן אותן נקודות מטרה קליניות שיהיו אבני הבוחן של המחקר ושיעורו על פעילותו של החומר. החלטת להיעזר בשלב הראשון ב-MRI על ידי שימוש בפרוטוקולים מיוחדים המאפשרים לזהות מוקדי ברזל באזורים שונים במח. הימצאותם של המוקדים הללו הייתה ידועה בספרות המקצועית וציפיתנו בהתאם היו שהטיפול יפחית את אותם צברים של ברזל. הקטנת המוקדים לאחר טיפול יכולה להיות סימן שהכילטור חודר דרך מחסום דם מח ומגיע למקום הנכון וגם כולא את המתכת. למרות שהחומר היה מוצלח במערכות מודל, לא הייתה כל ערובה שהוא יעבוד בקליניקה ויקטין את צברי הברזל וגם יביא לשיפורים פיזיולוגיים-תפקודיים אצל החולים. בעיות של בחירת מינון מתאים, חולים מתאימים העונים על קריטריונים של גיל, המוטציה בגן פרטאקסין, מין וכדומה לא היו חסרות. היו גם בעיות לוגיסטיות רבות הקשורות בבדיקות MRI עצמן הדורשות מומחיות גדולה בפענוח וגם בדיקות נוירולוגיות הדורשות כוח מקצועי ייעודי ומעבר לכל, בדיקות דם דו שבועיות על מנת לגלות כל סימן לניטרופניה ואגרנולוציטוזיס שהטיפול בדפריפרוק יכול לגרום לחולים (כ-1% מהאוכלוסיה רגישים לחומר מסיבות שטרם הובהרו).

להפתעתנו הרבה, התוצאות הראו בתוך שלושה חודשים, שרמות הברזל ב-DENTATE NUCLEI החלו לרדת, כאשר הירידה הייתה מתכנתית

לרמת הברזל ההתחלתית אצל החולה. בתוך 9 חודשים הברזל הגיע לרמות נורמאליות באזורים הספציפיים וללא שינויים באזורים אחרים. יש לציין, שבכל התקופה הזו החולים המשיכו לקבל את האידבונן מתוך הנחה שהוא אכן יעיל ללב, כפי שהוא הוכח בעבר".

ההצלחה

"התוצאות הקליניות שהתקבלו עם הזמן הפתיעו אותנו עוד יותר", אומר פרופ' קבנצ'יק. "מעבר להשפעתו של הכילטור על מוקדי הברזל במח, אלה היו דיווחים של החולים, ההורים וצוותי העזר על שיפורים מוטוריים ואחרים שהפיעו תקווה אותה לא ציפינו לקבל בזמן כה קצר. מסתבר שלחולים אלו, מעבר לבעיות המוטוריות, יש בעיות של חוסר ריכוז, עצירות, הפרעות שליטה על מתן שתן וקשיים נוספים. מלווה לבעיות הנ"ל גם מרכיב חברתי. כמובן שכשהחולים הללו החלו לראות שיפור, נוצר תהליך סטימולאטורי, של שיפור והשתרלות להשתפרות, הכרוכים זה בזה. כידוע, המחלה מחמירה כשהחולה שוקע בריכוז ובחוסר תנועתיות, ולהפך. לכן, למרות שאין השפעה קוגניטיבית ישירה, יש השפעה כזו עקיפה. נצפה שיפור כללי שחלקו תרופתי וחלקו תלוי במשהו שקשה להגדירו. לגבי עצירות וחוסר שליטה על מתן שתן בחולים אלו, היה שיפור מדהים. היו אלמנטים רבים סביב הטיפול כי חולים בקבוצת הביקורת, שקיבלו רק את האידבונן, החלו לדרוש גם את הטיפול ולכן המעקב ללא קבוצות ביקורת מתאימות היה קשה במיוחד. הדיווחים המדהימים יותר היו אצל החולים הצעירים, ששם גם החלק התנועתי השתפר משמעותית לפי קריטריונים אובייקטיביים וגם סובייקטיביים. חלקם גם החלו לעמוד על רגליהם וזה יש להבין, דבר גדול עבור מי שמרותק לכיסא גלגלים".

ניסיון להרחיב את הפרויקט

"ברור היה אז שתוצאות מחקר שנועד לבחון תחילה יעילות ורעילות ללא קבוצת ביקורת פלסבו אינן קבילות ומספיקות והן מהוות רק בסיס למחקר מקיף ומבוקר עם מספר רב של מטופלים", מספר פרופ' קבנצ'יק. "לצורך זה היינו זקוקים למשאבים כספיים ולכן פנינו בשלב ראשון לאגודות תמיכה שונות בהצעה שישלגלו את הבעיה לרשויות המתאימות להשגת מימון. ברור היה שעל מנת לכסות הוצאות עבור מספר גדול של מטופלים, היה צורך להעביר את הנושא לפתחן של חברות שונות – הן חברות תרופות והן אגודת החולים התומכת במחקר. פרופ' קבנצ'יק מספר כי מרכזים באירופה, בספרד ובאיטליה לוחצים שגם הם יצורפו לניסויים המתוכננים בארה"ב (הכוללים 120 חולים) ושהטיפול יחל גם אצלם. "היו מספר משפחות ישראליות שקראו על הנושא באינטרנט ופנו אלינו בבקשה להיכלל במחקר. הדבר הועבר לטיפולו של פרופ' מוניך,

שעוסק יותר בצד הקליני במרכז לאבחון גנטי שהוא עומד בראשו, והוא הגדול מסוגו באירופה ושבמקביל קשור גם למרפאות נירולוגיות. פרופ' מוניך מייעץ בהתנדבות גם בישראל והוא מגיע לצורך כך לארץ כ-3-4 פעמים בשנה. לפי המידע שברשותנו יש בארץ כ-15-20 חולי פרידריך אטקסיה שאינם מקבלים טיפול כלשהו בכל מה שנוגע לבעיות שהוזכרו לעיל. בארץ יש גם בעיה איך לספק את החומר דפריפרון ואיך לעקוב אחרי חולים באמצעות הכלים הזמינים בצרפת, אם כי הדבר בהחלט בהישג יד גם בארץ. יש לציין שהמחלה מתקדמת ומהווה גור דין מוות מוקדם כשהחולים לא זוכים לשום טיפול מכל סוג והם משתוקקים להיכלל בכל מחקר קליני שיכול להביא להם למזור.

השאלות שונות פתוחות

פרופ' קבנצ'יק מצביע על מספר רב של שאלות שונות עדיין פתוחות, שכן הניסיון שהצטבר עם החולים שעוברים טיפול עם דפריפרון הוא מצומצם מאוד. אין כל מידע על מתי (אם בכלל) יש להתחיל בטיפול לאחר זיהוי נשא המחלה. "יש חולים שההפרעות מופיעות אצלם בגיל 6-7 ויש כאלה שזה מגיע רק בגיל 13. הבדיקה הגנטית היא אכן המכרעת לזיהוי המחלה, אבל היא נערכת לרוב לאחר הופעת סימפטומים או עבור כאלה שיש להם קשר משפחתי עם נשא המחלה. ולכן, לוקח שנים עד שמגלים את המחלה שהיא פרוגרסיבית, ועד שמתחילים טיפול (אם בכלל) כבר נגרם נזק בלתי הפיך כנראה. ברור שכלל הטיפול מוקדם יותר, כך האפשרות למנוע את הנזקים גדלה ואולי ניתן לתקן חלק מהנזקים. אך מרגע שהמחלה אובחנה והטיפול בכילטור הוחל, אין מידע על הצורך בהמשך הטיפול, ומהו המינון לטיפול פרופילקטי, אם בכלל".

פרויקטים עתידיים

"אני רחוק מלהיות נירולוג או להתיימר להבין מה חומר שמגיע למח עלול לגרום לפעילויות הבסיסיות בו", שבו פרופ' קבנצ'יק ומדגיש. "כל מה שהשגנו עד כה, הוא לתרגם – כנראה בהצלחה – פיתוח שנועד לרפא קבוצת מחלות של הצטברות אזורית של ברזל, במטרה לגרום למתכת להתפזר בצורה יותר אחידה אך מבוקרת, למחלות נירולוגיות כמו פרידריך אטקסיה. כמו בהרבה מחקרים, גם אלמנט המזל משחק כנראה אצל אלה שערוכים היטב לקבלו-לפי דבריו של לואי פסטר האגדי. בעקבות פרסום העבודה הקלינית שנתמכה על ידי עבודה בסיסית ענפה, מגיעות כל הזמן פניות מחולים ומאגודות חולים באירופה, כולל מחוקרים שעוסקים במחלות הנכללות בקטגוריה של מחלות NBIA neuro-degeneration with brain iron accumulation, ניוון עצבי/מוחי עם הצטברות ברזל. מי שגילו את אחת המחלות הללו

היו שני רופאים גרמניים שעברו עם חולים ממחנות ריכוז, וזהו את המחלה ואפיינו אותה ראשונים. המחלה נקראה עד לאחרונה תסמונת Hallervorden spatz, אך השם הרשמי הוסב ל-NBIA הן מסיבות של אתיקה והן בגלל אופי המחלה שבינתיים אפיינה גם כנגטית. המחלה דומה לפרידריך אטקסיה, אם כי היא הרבה יותר אגרסיבית, מתפתחת הרבה יותר מהר, והרבה יותר סוערת. מוקד המחלה באזור סמוך במח, וגם שם נגרם נזק לתאים כתוצאה מהצטברות ברזל. מדובר בחוסר בגן המקודד את החלבון פנטוטנטקינו (PKAN), אשר גורם להצטברות ברזל ברמות גבוהות אף יותר מאשר אצל חולי פרידריך אטקסיה, והנזקים יותר חמורים עד לכדי גרימת דמנציה. כעת מנסים החוקרים לבדוק האם ניתן יהיה להקטין את הנזקים או להאט אותם, בטיפולים דומים לאלה שיושמו עבור פרידריך אטקסיה.

השימוש בדפריפרון

לגבי החומר דפריפרון – זהו כילטור אותו חקרנו מספר שנים, ושימושו המיוחד הוא בכושרו לסלק ברזל שהצטבר בלב של חולי תלסמיה. העובדה שתכונותיו של החומר היו ידועות לנו ממחקריו והעובדה שהחומר אושר לשימוש קליני בחולי תלסמיה באירופה, באסיה ובאפריקה, הקל עלינו מאוד בהצדקת שימושו כתרופה אפשרית למחלות נירולוגיות שבהן מרכיב הצטברות אזורית של ברזל רעיל. עבור כל תרופה הניתנת יומימית לאורך שנים יש לצפות כי מספר חולים יהיו בעלי רגישות יתר לתרופה עצמה. במקרה של דפריפרון זה מתבטא בהופעת אגרנולוציטוזיס אצל 1% מכלל החולים, ואז חייבים להפסיק את הטיפול (ותוך מספר ימים החולה מבריא). מכאן, שבמסגרת השימוש בדפריפרון חובה לעקוב אחרי החולים מעקב המטולוגי צמוד הן על מנת להימנע מכילצית יתר והן בכדי לזהות התפתחות של אגרנולוציטוזיס, דבר שהקדנו מאוד במחקר הנוכחי וגם בניסויים הקליניים שנערכים זה עתה. סיבה שנייה להקפדה מיוחדת היא השימוש המקביל בתרופות אחרות, כפי שקרה עם חולה שהייתה בקבוצת הטיפול בדפריפרון. לאחר שהצטרפה למשפחתה לטיול באפריקה ולקחה לצורך זה תרופה אנטי מלרית כהגנה פרופילקטית, הופיעו הפרעות קשות שדרשו את אשפוזו והפסקה מיידית של הטיפול הכילטורי (וסילוקה מהמחקר הקליני) והאנטימלרי. אמנם אין לנו מידע איזו משתי התרופות גרמה להפרעות או שמא השילוב שלהן. הדבר מצביע על כך שניסויים עם מספר קטן של חולים אינו מספיק או מספק והוא רק מהווה נקודת זינוק לעבודה יותר מקיפה ומבוקרת. אך בכל זאת מדובר בנקודת זינוק מבטיחה ביותר!



די לסרבוול בעלוני התרופות

העלונים של התרופות המשווקות בארץ גורמים לעתים קרובות לבלבול, חשש וחרדה בקרב החולים במקום להיות מקור אמין למידע רפואי

התרופות שהתקבלו מאת ד"ר דיאנה פלאקו, פרופ' יהודית אהרן, ד"ר מיכאל אינספקטור, ד"ר תרז טרס, ד"ר אלי ורטמן וד"ר דפנה קדרון. היות והתרופות מיועדות אולי לחולי אלצהיימר, יש לנסח את ההסברים בצורה חדה יותר. כשהם לא מכוונים אל החולה, במקרים רבים הוא אינו מסוגל להבין את האמור. המידע הכלול רב ומפורט מדי, וכתוב לעתים קרובות בשפה שאינה מובנת לחולים ובני משפחותיהם מכיוון שהיא כוללת מונחים מקצועיים. כמו כן, רבים מהעלונים כתובים באותיות קטנות המקשות על הקריאה.

אחד המקורות החשובים מהם חולים מקבלים מידע על הטיפול הניתן להם הם העלונים המצורפים לאריזת התרופות. המידע הכלול נכתב על ידי החברות ומאושר על ידי מחלקת הרוקחות ומשרד הבריאות. המידע חייב לעמוד בדרישות אמת בפרסום ולהוות הדרכה נכונה ועזרה לחולה לגבי האספקטים המעשיים, כגון מתי יש להפסיק את נטילת התרופה. לעתים לא נדירות אנו נתקלים בשאלות מצד החולים המתבססים על מידע זה. כדי לראות עד כמה המידע מספק את הדרישות, פנינו למומחים מובילים בשטח, כדי שיחוו דעתם על עלוני התרופות למחלת אלצהיימר. להלן

אינה מציינת כתופעת לוואי. יעיל הרבה יותר לבקש את החולים להישקל לפני תחילת השימוש, לערוך מעקב חודשי ולדווח לרופא במקרה של שינוי במשקל. ספק גם אם ההסבר על מנגנון הפעולה, "העלאת ריכוז הניורטרנסמיטר אצטילכולין" נדרש או מועיל. אין הסברים כאלה לגבי תרופות אחרות, כגון תכשירים קרדיו-וסקולריים או אנטיביוטיקה. הפרעות שינה, ובמיוחד חלומות ביעותים, הן תופעות לוואי מוכרות של דנפזיל אשר אינן מוזכרות בעלונים של תרופות אלו. לגבי אביקסא רשומה תופעת הלוואי "היפרטוניה", כאשר אין לדעת האם הכוונה לעליית טונוס השרירים או עלייה בלחץ הדם. למעשה, כל ההערות מיותרות.

חוסר היגיון

רשימת התרופות האסורות לשימוש ביחד עם התרופות הנדונות, אינה הגיונית. לדוגמה, ביחס לתכשיר אביקסא ובעקבותיו כנראה גם ממוקס, רשומות תרופות מקבוצת הניורולפטטיקה או תרופות לפרקינסון. בעלון של רמיניל נרשמו תרופות נוגדות דכאון כאסורות. אין למומחים ספק כי יש לשפר את העלונים ולעשות אותם יותר ידידותיים למשתמשים. אחת מהדרכים שיש לשקול היא נוסח גג אחיד, כך שלא בכל מקרה יהיה צורך לחפש נתון (כגון תופעות לוואי) במרחבי דף המידע.

תוכן לא אחיד

התוכן בעלוני המידע אינו אחיד. קיימים חמישה מוצרים מקבוצת חוסמי כולין-אסטרוזה. בחלקם רשום כי התרופה מותווית רק לחולים בדרגה קלה עד בינונית ובאחרים לא. תופעות לוואי אף הן רשומות בצורה לא אחידה. לדוגמה, התכשיר רמיניל מציינ נזלת, כאבי ראש, חום וזיהום בדרכי השתן כתופעות לוואי של התרופות. האם היצרן או משרד הבריאות מאמינים לכך? סביר להניח שלא. אבל, החולים עלולים בהחלט להאמין ולהפסיק נטילת התרופה לאחר הופעת נזלת. ככלל, את תופעות הלוואי יש לרשום בסדר החשיבות, ולציין שכיחות בסוגריים.

הוראות הנגר כוללות קביעות כגון "רגישות לנגזרות פיפרידין". כיצד יוכל החולה להתמודד עם מידע כזה? הוא בוודאי יפנה לרופא, אך ספק אם מרבית הרופאים יודעים מהו פיפרידין ואילו נגזרות שלו נמצאות בשוק. בהיבט של תגובות בין תרופתיות, אספירין מצויינת לגבי רמיניל כאחת התרופות הללו. המומחים בוודאי ימליצו להתעלם מקביעה זו, אך האם זה ישכנע את החולים? או הקביעה (לגבי ממוריט) בדבר תגובתה עם סוקצינילכולין. בנוסף לחוסר הדיוק המדעי (אם בכלל, נתון זה צריך להירשם לגבי אקסלון אשר חוסם בוטידילכולין אסטרוז), מידע זה אינו יכול בשום מקרה לשרת את החולה או המטפל בו.

מידע מטעה

מה לעשות במקרה של מינון יתר? כאן יש מגוון המלצות: לפנות לחדר מיון, לפנות מיד לחדר מיון (ממוריט), או "פנה מיד לחדר המיון" וגם "עליך לפנות לרופא המטפל" (אקסלון). שוב, גם כאן המידע כתוב בצורה מטעה. דווקא במחלה זו אנו נתקלים לעתים קרובות במקרים בהם חולים שכחו שלקחו כדור ולוקחים כדור נוסף. כאשר מתברר הדבר, האם זה כבר מינון יתר? האחסון של התרופה צריך להיות "לפי תנאי האריזה המומלצים". מה הכוונה בקביעה זו? מי הממליץ וכיצד יידע החולה מה לעשות? תחת הכותרת "אזהרות" נכתב (אקסלון): "הרופא יעקוב אחר משקל גופך". המלצה זו אינה מתבצעת על ידי אף אחד מהמומחים. מאידך, ירידה במשקל

ד"ר דיאנה פלאקו, השיירות הניורולוגי ומרפאת זיכרון, בי"ח אברבנאל, פרופ' יהודית אהרן, מנהלת ניורולוגיה קוגניטיבית, בי"ח רמב"ם
ד"ר מיכאל אינספקטור, ניורולוגיה קוגניטיבית, רמב"ם
ד"ר תרז טרס, מנהלת היחידה להפרעות זיכרון, מחלקת עצבים, בי"ח בילינסון, מרכז רפואי רבין
ד"ר אלי ורטמן, מנהל המרפאה הניורולוגית מגדלי המאה, שירותי בריאות כללית ומנהל מרפאת "מרחב", תל-אביב
ד"ר דפנה קדרון, מומחית בניורולוגיה, מכבי שירותי בריאות



מקרים חריגים ומלמדים

מיאליטיס חוזרת בחולה עם היסטוריה של דלקת עצב הראיה

ד"ר אמיר דורי ופרופ' יואב צ'פמן

בבדיקת פוטנציאלים מעוררים הייתה הארכת כביון אותות מחוט השדרה (SSER) ועם הארכה דו-צדדית כביון מעצבי הראיה (VER), אך תקינה עבור גזע המוח (BERA).

תוך כדי הבירור הופיע כאב "שורף בצורת חגורה" סביב הבטן והגב בגובה הפטמות ובתוך כיממה התפתחה עצירת שתן. בבדיקה נוירולוגית חוזרת, נתגלתה חולשה מתקדמת בגפיים תחתונות שהתקדמה עד שיתוק מלא בתוך יומיים. בבדיקת התחושה נמצא פלס תחושי בגובה D5. MRI מה וצוואר נותר ללא שינוי. לעומת זאת, ב-MRI גבי נצפה בחוט השדרה ממצא היפראינטנסי ב-T2, שהשתרע לאורך לפחות 3 חוליות גביות עליונות (תמונה 3). הממצא עבר האדרה עם חומר ניגודי. בחתכים רוחביים הממצא נצפה מערב את החומר האפור בעיקר של חוט השדרה הגבי עליון (תמונה 4).

ניקור מותני חוזר היה עם לחץ פתיחה תקין, אך עם מבחן Queckenstedt חיובי. נוזל השדרה היה צלול, ובו 19 תאים חד גרעיניים במ"מ³ (טווח תקין 0-5 תאים חד גרעיניים), גלוקוז בגדר הנורמה, חלבון 187 מ"ג % (טווח תקין 15-50 מ"ג %). צילום חזה נצפה תקין ונלקחו בדיקות מעבדה נוספות שכללו ספירת דם, כימיה מלאה של דם ושתן, שקיעת דם, ANA, dsDNA, ENA, כנגד, PPD, ACE, HIV, anti-SSA&SSB, p-ANCA, ACL, RF, כמו כן, נשלחה דגימת סרום לבדיקת נוכחות נוגדני NMO (anti-Neuromyelitis Optica) (הבדיקה מבוצעת במרפאת Mayo בארה"ב). דגימות נוזל השדרה נשלחו שוב לבדיקת פסים אוליגוקלונלים, סרולוגיה לעגבת, וריצלה, EBV, תרבויות חיידקים ומיקובקטריום.

עם הופעת החולשה הוחל בטיפול ב-methylprednisolone5 בתוך ורידי במהלך 5 ימים ובשל ההחמרה בחולשת הרגליים, טופלה גם בסינון דם (plasmapheresis).

הבירור המתואר מעלה נמצא שלילי, ובכלל זה, לא נמצאו פסים אוליגוקלונלים ובדיקת נוגדני anti-NMO נמצאה שלילית. כן נמצא שיפור נוירולוגי קל בכוח הגס של הגפיים התחתונות. בהמשך הוחל במהלך שיקומי פיזיותרפי וטיפול אימונוסופרסיבי ב-azathioprine.

דיון

תסמונת הכוללת דלקת של עצבי ראייה ושל חוט השדרה מופיעה במגוון מחלות, בהן טרשת נפוצה, דלקת מוחית-שיריתית חדה ADEM (acute disseminated encephalomyelitis), זאבת (Lupus), Sjogren ובמחלות זיהומיות, אך לעיתים קרובות לא נמצא לכך גורם. נוירומיאליטיס אופטיקה (Neuromyelitis Optica) או מחלת Devic הינה מחלה דלקתית של מערכת העצבים המרכזית, המתאפיינת במעורבות

חולה בת 35, ילדת בריה"מ לשעבר, פנתה לבירור עקב חולשת רגליים. החולה הייתה בריאה בד"כ עד 3 שנים טרם קבלתה, אז סבלה לדבריה מדלקת של עצב הראיה מימין. היא טופלה בסטרואידים ובתוך כשבוע חלה הטבה, אך נותרה עם חסר בשדה הראיה הרקטי-עליון של עין ימין.

כשנה טרם קבלתה סבלה מחולשה קלה של רגל ימין, מלווה בתחושת "חגורה לוחצת" באזור החזה והגב בקו הפטמות. סריקת MRI צווארי וגבי שבוצעה אז, פוענחה כתקינה, טופלה בפזיותרפיה בלבד והחולשה חלפה במלואה בתוך כשבועיים.

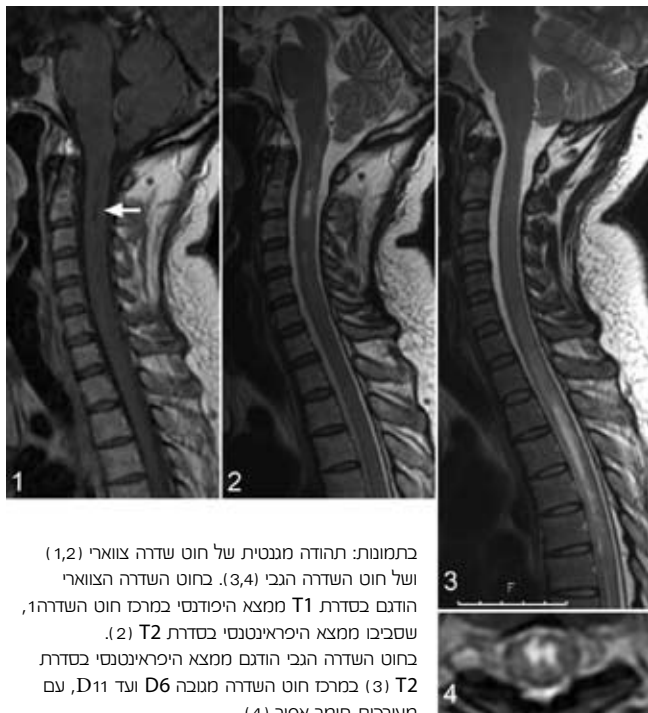
כשלושה חודשים טרם קבלתה, הופיעה חולשה קשה של רגל שמאל. בסריקת MRI צווארי נצפה ממצא חשוד כתהליך דלקתי או גידולי. היא טופלה ב-Acyclovir תוך ורידי, אך חלה החמרה עד שיתוק שתי הרגליים, ובנוסף הופיעו חולשה ביד שמאל והפרעות במתן שתן. לאחר טיפול בסטרואידים לווריד במשך 4 ימים, הופיעה הטבה ניכרת בחולשת הגפיים, והחולה הצליחה אף ללכת מטרים בודדים. בשלב זה היא פנתה לבירור נוסף.

בבדיקה נצפה חסר בשדה טמפורלי עליון של עין ימין, חדות ראייה 6/9 מימין, 6/6 משמאל. בבדיקת קרקעיות העיניים נצפה חיזורון רקטי מימין, נמצא גם סימן Marcus Gunn pupil מימין. זריזות הידיים נמצאה ירודה מעט משמאל, עם חולשת שרירים בגפה עליונה משמאל - פלקסורים 4/5, אקסטנסורים 5/3. בגפיים התחתונות נצפתה חולשה דו-צדדית, פרוקסימלית ודיסטלית, 4/5.

החזרי גפיים עליונות היו ערים באופן סימטרי, החזרים ע"ש הופמן וטרמנר הופקו באופן דו-צדדי. בגפיים התחתונות ההחזרים הגדיים היו ערים מאוד באופן סימטרי, וסימנים ע"ש בבינסקי וצ'דוק הופקו בשתי הרגליים. נצפתה דיסאסותזיה דו-צדדית בגפיים העליונות והתחתונות, וסימן ע"ש לרמיט היה חיובי. ההליכה הייתה ספסטית מעט משמאל, עם הגבלה במרחק הליכה לכ-100 מטר. התרונות כיס השתן הייתה תקינה לפי בדיקת אולטרה-סאונד.

הוחל בירור שכלל את בדיקות המעבדה הבאות: ספירת דם, כימיה מלאה של הדם, ותפקודי קרישה שהתקבלו תקינים. רמת B12 נמצאה תקינה. MRI מה וע"ש גבי נצפו תקינים. לעומת זאת, ב-MRI צווארי נצפה בחוט השדרה הצווארי ממצא היפראינטנסי ב-T1, המכיל נוזל בתוכו וסביבו ממצא היפראינטנסי ב-T2, שעיקרו משתרע לאורך כשתי חוליות (תמונה 1,2).

ניקור מותני היה עם לחץ פתיחה תקין, נוזל שדרה צלול וללא תאים. גלוקוז וחלבון היו בגדר הנורמה. לא נמצאו פסים אוליגוקלונלים בנוזל זה.



בתמונות: תהודה מגנטית של חוט שדרה צווארי (1,2) ושל חוט השדרה הגבי (3,4). בחוט השדרה הצווארי הודגם בסדרת T1 ממצא היפודנסי במרכז חוט השדרה, שסביבו ממצא היפראינטנסי בסדרת T2 (2). בחוט השדרה הגבי הודגם ממצא היפראינטנסי בסדרת T2 (3) במרכז חוט השדרה מנבה D6 ועד D11, עם מעורבות חומר אפור (4).

נוספים ונכות מצטברת¹³.

החולה המתוארת כאן התאפיינה בפגיעה דימילינטיבית בשני עצבי הראיה, ופגיעה חוזרת בחוט השדרה בעיקר בחומר אפור, ללא ממצאים מוחיים המאפיינים מחלה אחרת. למרות זאת, כיוון שאורכו של הנגע הראשוני בחוט השדרה הצווארי היה פחות מ-3 חוליות, ובנוכחות בדיקה שלילית ל-anti-NMO לא מולאו הקריטריונים לאבחנה ודאית של NMO על פי הקריטריונים (המחודשים)³. קריטריונים אלה מולאו לאחר ההתקף השני שחל תוך כדי הברירה, בו נצפה ממצא דלקתי בחוט השדרה שאורכו היה לפחות 3 חוליות ואף מעבר לכך.

מהלך קליני ודימוי האופייני למחלת דוויק בצירוף בדיקות מעבדה השוללת מצבים דומים מצריך טיפול מונע מוקדם ככל הניתן גם בנוכחות בדיקה שלילית ל-anti-NMO. יחד עם זאת, בדיקה חיובית לנוגדנים אלה בחולה עם התקף ראשון יכולה להביא לזיהוי מוקדם של המחלה ובכך לטיפול מוקדם המונע הישנות.

ד"ר אמיר דורי, דוא"ל: amir.dori@gmail.com
פרופ' יואב צ'פמן, דוא"ל: jchapman@post.tau.ac.il
 מרכז רפואי ע"ש חיים שיבא, תל-השומר

חוט השדרה ועצבי הראיה¹. התיאורים המוקדמים של המחלה אופיינו בהיארעות סימולטאנית או כמעט סימולטאנית של דלקת בעצבי הראיה בשתי העיניים ושל חוט השדרה, אך בהמשך הסתבר כי המחלה הינה לרוב בעלת מהלך התקפי מתמשך².

ההתקפים האופייניים למחלת Devic הינם קשים יותר מאלה הנצפים בטרשת נפוצה, עם מעורבות מרכז חוט השדרה המשתרעת לאורך החוט, למרחק של לפחות 3 חוליות^{3,4}. בנוסף, לאחרונה התגלה כי כ-73% מחולי Devic ניתן לאתר נוגדן המכונה anti-NMO. הוא מכון כנגד תעלת המים הנפוצה ביותר במערכת העצבים המרכזית, המכונה aquaporin-4. תעלות אלו נמצאות גם לאורך שלוחות אסטרואיטים כחלק ממבנה מחסום דם-מח^{5,6}.

בדיקה זו נמצאה חיובית גם ב-37.9% מהחולים עם אירוע ראשון של דלקת ממושטת בחוט השדרה (לאורך לפחות 3 חוליות)¹³, וכ-25% מהחולים עם דלקת חוזרת בעצבי הראיה⁵. לפיכך, ישנם חולים שטרם חלו במחלת Devic כהגדרתה המלאה, אך הינם בסיכון גבוה להופעת דלקות חוזרות, שיתכן ובעקבותיהן "ישלימו" את הקריטריונים החסרים לאבחנה ודאית. אכן, 90% מחולים אלה לוקים בהתקף נוסף בתוך 5 שנים, ובמעקב אחר חולים עם דלקת ממושטת בחוט השדרה שנמצאו חיוביים לבדיקת anti-NMO, 55.6% מהם לקו בהתקף נוסף של דלקת חוט השדרה או של עצב הראיה בתוך שנה¹³. לעומת זאת, במהלך יותר משנתיים, לא נצפה התקף נוסף באף אחד מהחולים שהיו שליליים לבדיקה.

תעלת aquaporin-4 אינה מוגבלת לעצבי הראיה או חוט השדרה. בהתאם לכך, בחולים רבים, במהלך המחלה מופיעים ממצאים באזורים העשירים בתעלה זו. ממצאים אלה הינם לרוב ממושטים ובעלי מראה בלתי ספציפי, אינם אופייניים או אבחנתיים לטרשת נפוצה, ולעיתים מרוכזים סמוך לאפנדימה של ההיפותלמוס או גזע המוח⁷. גם ממצאים אלה, על כן, יכולים לתרום לאבחון מוקדם של התסמונת בטרם הופעת התקפים נוספים.

נוגדני anti-NMO נמצאים בעיקר בסרום וריכוזם נמוך מאוד בנוזל השדרה⁸. ממצא זה מצביע על יצור היקפי של הנוגדנים, ותואם את חוסר הימצאות פסים אוליגוקלונלים במחלה זו⁴, להבדיל מטרשת נפוצה. ממצאים אלה גם תואמים את התגובה הטובה לסינון דם בעת הישנות מחלת Devic⁹ והינם הבסיס לטיפול אימונוסופרסיבי ב-azathioprine עם או ללא שילוב פרדניזון¹⁰. טיפול מונע ב-mitoxantrone גם הוא התקבל כיעיל¹¹, ו-rituximab, התרופה שהינה נוגדן מונוקלונלי כנגד לימפוציטים מסוג B החיוביים ל-CD20 נצפתה יעילה במחקר פרוספקטיבי פתוח בלתי מבוקר שכלל 8 חולי Devic¹². מחלת Devic כאמור הינה בעלת מהלך התקפי, ועל כן, טיפול מוקדם, הנשען על אבחנה מוקדמת הנתמכת באיתור נוגדני anti-NMO בדם, עור טרם הופעת התסמונת המלאה, הינה בעלת חשיבות ניכרת למניעת התקפים

רשימת מקורות

- Matiello M, Jacob A, Wingerchuk DM, Weinshenker BG. Neuromyelitis optica. *Curr Opin Neurol* 2007;20 (3):255-60.
- Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC, Weinshenker BG. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology* 1999;53 (5):1107-14.
- Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology* 2006;66 (10):1485-9.
- Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, Pittock SJ, Weinshenker BG. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol* 2007;6 (9):805-15.
- Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Fujihara K, Nakashima I, Weinshenker BG. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet* 2004;364 (9451):2106-12.
- Lennon VA, Kryzer TJ, Pittock SJ, Verkman AS, Hinson SR. IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. *J Exp Med* 2005;202 (4):473-7.
- Pittock SJ, Lennon VA, Krecke K, Wingerchuk DM, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Brain abnormalities in neuromyelitis optica. *Arch Neurol* 2006;63 (3):390-6.
- Takahashi T, Fujihara K, Nakashima I, Mitsu T, Miyazawa I, Nakamura M, Watanabe

- Shiga Y, Kanaoka C, Fujimori J, Sato S, Itoyama Y. Anti-aquaporin-4 antibody is involved in the pathogenesis of NMO: a study on antibody titre. *Brain* 2007;130 (Pt 5):1235-43.
- Keegan M, Pineda AA, McClelland RL, Darby CH, Rodriguez M, Weinshenker BG. Plasma exchange for severe attacks of CNS demyelination: predictors of response. *Neurology* 2002;58 (1):143-6.
- Mandler RN, Ahmed W, Dencoff JE. Devic's neuromyelitis optica: a prospective study of seven patients treated with prednisone and azathioprine. *Neurology* 1998;51 (4):1219-20.
- Weinstock-Guttman B, Ramanathan M, Lincoff N, Napoli SQ, Sharma J, Feichter J, Bakshi R. Study of mitoxantrone for the treatment of recurrent neuromyelitis optica (Devic disease). *Arch Neurol* 2006;63 (7):957-63.
- Cree BA, Lamb S, Morgan K, Chen A, Waubant E, Genain C. An open label study of the effects of rituximab in neuromyelitis optica. *Neurology* 2005;64 (7):1270-2.
- Weinshenker BG, Wingerchuk DM, Vukusic S, Linbo L, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Lennon VA. Neuromyelitis optica IgG predicts relapse after longitudinally extensive transverse myelitis. *Ann Neurol* 2006;59 (3):566-9.



מחקרים קליניים חדשים

מחלת אלצהיימר

טיפול במחלת אלצהיימר בתכשיר חדש - מעכב של האנזים גמא-סוקרטאז - למניעת התקדמות המחלה. המחקר הוא בינלאומי, אקראי, כפול סמיות בפאזה III, מיועד לחולים במחלת אלצהיימר בדרגת חומרה קלה עד בינונית המטופלים כבר בתרופה מקובלת במחלה, אשר יקבלו מינון נמוך או גבוה של תרופת המחקר או פלצבו במשך 23 חודשים. בהמשך מתוכנן מחקר פתוח, במסגרתו יקבלו כל המשתתפים את התרופה הפעילה.

פרטים אצל מרי, בית חולים ברזילי, מתאמת מחקרים, טל. 08-6745958, או אצל ד"ר מילוא, 052-2938758, רחל, מתאמת מחקרים, בית חולים איכילוב, טל: 052-6973698, או אצל ד"ר וכפוב, טל: 052-4262399.

מחלת אפילפסיה

טיפול באפילפסיה חלקית רפרקטורית ב-1 perampone E2007 אנטגוניסט של הקולטן (AMPA). המחקר הוא בינלאומי, אקראי, כפול סמיות בפאזה III, מיועד לחולים עם אפילפסיה חלקית עמידה אשר טופלו לפחות בשתי תרופות אנטיאפילפטיות בשנתיים האחרונות. המשתתפים יקבלו מינון נמוך או גבוה של התרופה או פלצבו במשך 4 חודשים.

פרטים אצל מרי, מתאמת מחקרים, בית חולים ברזילי, אשקלון טל. 08-6745958, או אצל ד"ר מילוא, 052-2938758.

מחלת פרקינסון

טיפול במחלת פרקינסון מתקדמת (דרגה II-IV) בחולים המטופלים ב-L-Dopa עם פלוקטאציות ומצבי OFF לפחות שעתיים ביום על ידי תרופה החוסמת את הקולטן לאדנוזין A2A וניתנת 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 יאספו בעיקר נתוני בטיחות, סבילות ופרמקוקינטיקה.

המחקר מתנהל בבתי החולים איכילוב, שיבא, הדסה עין כרם וברזילי.

פרטים אצל ד"ר רון מילוא, בית חולים ברזילי, אשקלון טל: 08-6745958, 052-2938758, או אצל ד"ר שבתאי, בית חולים איכילוב, טל: 052-4266741, 03-6974913.

מתן תרופה חדשה ADENOSINE A2 ANTAGONIST למשך חודשיים לנשים חולות פרקינסון התחלתי DENOVO. המחקר הוא בינלאומי, רנדומלי, כפול סמיות. בתום המחקר החולות ממשכות להיות במעקב ובקור במרפאת הפרעות תנועה למשך שלוש שנים ללא טופס 17. המחקר מתקיים ביחידת הפרעות תנועה בבית החולים איכילוב.

פרטים אצל ד"ר שבתאי, בית חולים איכילוב, טל: 052-4266741, 03-6974913.

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 במרפאתנו כל שלושה חודשים ללא תשלום. המחקר מתקיים ביחידת הפרעות

תנועה בבית חולים איכילוב.

פרטים אצל ד"ר שבתאי, בית חולים איכילוב, טל: 052-4266741, 03-6974913.

● טיפול בשני מיונים או פלצבו של Safinamide (מעכב B-MAO סלקטיבי, הפיך ופוטנטי חדש) בחולי פרקינסון בדרגה II-IV עם פלוקטאציות ומצבי OFF המקבלים L-Dopa וטיפול 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 חולים ברזילי, אשקלון, טל: 08-6745958, 052-2938758, או אצל ד"ר שבתאי, בית חולים איכילוב, טל: 052-4266741, 03-6974913.

מחלת טרשת נפוצה

טיפול בתכשיר אוראלי חדש, 12BG נגזרת של חומצה פומאריית בעל תכונות אנטי דלקתיות וניידופרוטקטיביות 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 בגדילנים.

המחקר הוא בינלאומי, רב מרכזי, אקראי ומבוקר פלצבו בפאזה III למשך שנתיים, שלאחריה תהיה אפשרות לעבור למחקר פתוח ארוך טווח בתרופה.

פרטים אצל ד"ר רון מילוא, בית חולים ברזילי, אשקלון טל: 08-6745958, 052-2938758.

ANCROD - ACUTE STROKE

טיפול תוך ורידי (חומר המופק מארס נחשים), בעל תכונות תרומבולטיות (דה-פיברינוגניזציה), הניתן תוך שש שעות מהתחלת תסמינים של אירוע מוחי איסכמי. חולים הנכללים במחקר הינם בגילאי 18 ומעלה עם NIHSS יותר מ-5.

משתתפים במחקר המרכזים הרפואיים הבאים: איכילוב, הדסה עין כרם, הגליל המערבי, רמב"ם, ברזילי, שיבא, וולפסון, השרון, בני ציון וסורוקה.

פרטים אצל ד"ר שופין, בית חולים איכילוב, טל: 052-4266735.

IRIS

(insulin resistance intervention after stroke trial)

מחקר למניעה שניונית לאחר אירוע מוחי איסכמי או TIA בחולים בעלי עמידות לאינסולין, תוך חצי שנה מאירוע מוחי, בגילאי 45 ומעלה.

משתתפים במחקר המרכזים הרפואיים הבאים: איכילוב, הדסה עין כרם, רמב"ם, שיבא, וולפסון, השרון, בני ציון וסורוקה.

פרטים אצל ד"ר שופין, בית חולים איכילוב, טל: 052-4266735.

TABASCO

מחקר עוקב (פרוספקטיבי) לאחר אירוע מוחי איסכמי ראשון בחייהם או TIA במטרה לבדוק מנבאים להתפתחות שטיון, אירוע מוחי חוזר ונפילות תוך 72 שעות מהתחלת אירוע בגילאי 50 ומעלה.

פרטים אצל ד"ר שופין, בית חולים איכילוב, טל: 052-4266735.



חדש בסל התרופות

צ'מפיקס

חברת פיור

צ'מפיקס היא תרופת המרשם הראשונה שפותחה במיוחד עבור גמילה מניקוטין והפסקת עישון. התרופה מסייעת להפסיק לעשן תוך טיפול של 12 שבועות: לצ'מפיקס אפקט אנטיסטי - היא נקשרת באופן ספציפי לרצפטור לניקוטין; משפעת אורו חלקית, ובכך מפחיתה את סימפטומי הגמילה ואת הצורך לעשן. כמו כן התרופה חוסמת את קישור הניקוטין לרצפטור ולכן מונעת את תחושת ההנאה מעישון. כתוצאה מכך צ'מפיקס מכפילה את הסיכוי להפסיק לעשן ביחס לתרופות מרשם אחרות.

צ'מפיקס נבדקה על ידי ה-FDA במסלול בדיקה מועדף של שישה חודשים, החל משלהי שנת 2005, וחתה לאישור מזורז, הן בארה"ב והן באירופה (2006) ולאחרונה גם בארץ.

נתוני מחקרי הצ'מפיקס

ממחקרים שנערכו בצ'מפיקס בקרב אלפי מעשנים, עולה כי התרופה החדשה עשויה להוביל לשיפור בשיעורי ההצלחה להפסקת עישון עם עלייה בשיעור המפסיקים לעשן במשך תקופות קצרות וארוכות, בהשוואה לנטלי הפלסבו והברופנין (וייבן).

הטיפול בצ'מפיקס להפסקת עישון הוא טיפול משולב, הכולל טיפול תרופתי בצ'מפיקס לצד טיפול התנהגותי אישי, האמור להעלות ב-50% את סיכויי הצלחת הגמילה מעישון ביחס לטיפול תרופתי גרידא.

תופעות לוואי

תופעות הלוואי השכיחות ביותר של השימוש בצ'מפיקס דומות מאוד לתופעות הלוואי של השימוש בתרופת פלסבו (11.4% לצ'מפיקס לעומת 9.7% בפלסבו): בחילה, חלומות אבנורמליים, כאבי ראש, נדודי שינה, עצירות, גדים והקאות. בדקושר זה חשוב להזכיר כי ה-FDA מצייץ ש"הפסקת עישון עלולה לגרום לשינוי במצב הרוח, ולכן על הרופא לעקוב אחר התנהגות המטופל". יחד עם זאת, לא נמצא קשר סיבתי ישיר בין השימוש בצ'מפיקס לבין תופעות הלוואי העשויות לנבוע מעצם הפסקת העישון.



פרוויג'יל

חברת Medison Pharma

לראשונה בישראל, אשר טיפול תרופתי לתופעת ישנוניות סרנית בלתי מוסברת (idiopathic hypersomnia) ממנה סובלים כמה מאות אנשים באוכלוסייה הבוגרת. רבים יותר סובלים מישנוניות סרנית מסוכנת נוספות.

הטיפול היחיד באמצעות התרופה פרוויג'יל (PROVIGIL), הרשומה מזה מספר שנים לטיפול במחלה אחרת הגורמת לישנוניות יתר - נרקולפסיה. התרופה משמשת גם בחולים הסובלים מעייפות הטבעת מתחלואה במחלות אונקולוגיות ובמחלות נירולוגיות כמו טרשת נפוצה, מחלת פרקינסון ותסמונת דום נשימה בשינה. בימים אלה אושרה הרחבת ההתוויה לתרופה פרוויג'יל, אשר תיתן באמצעות מרשם חפא, לאנשים הסובלים מישנוניות סרנית בלתי מוסברת.

הסובלים מישנוניות בלתי מוסברת ישנוניים רוב שעות היום ומתקשים לשמור על ערנות גם לאחר שינה ארוכה, וגם לאחר תנועות במהלך היום. הבעיה מתחילה בדרך כלל בגיל הנעורים, ולסובלים ממנה יש לעתים היסטוריה משפחתית של הפרעות שינה. תסמונת זו גורמת לחוסר ריכוז בעבודה או בכל פעולה אשר נמשכת לאורך זמן.

פרוויג'יל פועלת כ-8 עד 12 שעות מזמן נטילתה ומסייעת לשמירה על ערנות במהלך היום, ועם זאת אינה פוגעת ביכולת השינה. נטילת 1-2 כדורים, בימים בהם חשים בעייפות יתר, משפרת באופן ניכר את רמת הערנות, את התפקוד היומיומי ואת יכולת הריכוז. התרופה מקלה באופן ניכר על ישנוניות היתר, אולם אינה מרפאת את ההפרעה הגורמת לה, ואינה מהווה תחליף לשינה בכמות מספקת. התרופה אינה מהווה פיצוי על מחסור בשינה באנשים בריאים, אלא בנסיבות מיוחדות.

פרוויג'יל הוכחה במחקרים קליניים רבים כבטוחה ויעילה, והיא אינה ממכרת מכיוון שאינה פועלת במרכזים במח הקשורים להתמכרות.

ישראל הינה המדינה הראשונה שאישרה שימוש בפרוויג'יל להתוויה זו. בארה"ב התרופה מאושרת לטיפול בישנוניות יתר הגורמת על ידי נרקולפסיה, עבודת משמרות ותסמונת דום נשימה בשינה. באירופה מאושרת התרופה לנרקולפסיה ובקרב תאורש בחלק מהמדינות גם לישנוניות הקשורה בתסמונת דום נשימה בשינה. לתרופה זו יש יעילות מסוימת גם בהפרעת קשב וריכוז והיא משמשת כאמור מטופלים רבים הסובלים מישנוניות-יתר עקב מחלות נירולוגיות ואחרות, אם כי שימוש זה הוא מחוץ להתוויה הרשמית.



קפרה (Keppra-Levetiracetam)

חברת כצט

ההתוויות הקיימות לתרופה האנטי-אפילפטית קפרה הן כטיפול נוסף לחולים עם אפילפסיה מוקדית, עם או ללא הכללה משנית, מגיל 4. לאחרונה, אושרה התוויה חדשה כטיפול נוסף במבוגרים ומתבגרים מעל גיל 12 הסובלים מפרוסים מיקולוניים באפילפסיה מסוג JME. 7% מהחולים האפילפטיים סובלים מ-JME. 90% מהחולים סובלים בנוסף מפרוסים טוני-קלונים בעוד בשליש יופיעו גם התקפים מסוג אבסנס. קפרה הוכחה יעילות גבוהה בחולים עמידים ובתום מחקר כפול סמיות, 25% מהמטופלים היו חופשיים מהתקפים מיקולוניים לעומת 5% בלבד בקבוצת הפלסבו.



קונגרסים חסביב לעולם

10-12 באפריל, מגדבורג, גרמניה
Annual Conference of the German Society of Clinical
Neurophysiology and Functional Imaging
(בגרמנית) conventus.de/dgkn2008

12-15 באפריל, סן פרנסיסקו, ארה"ב
Annual Meeting of the Cognitive Neuroscience Society
www.cnsmeeting.org

12-19 באפריל, שיקגו, ארה"ב
Annual Meeting of the American Academy of Neurology
www.aan.com

12 באפריל, בולטימור, ארה"ב
Treatment of Alzheimer's and Related Disorders: Defining
the Standard of Care
www.hopkinscme.edu/course/detail

4-8 במאי, איסטנבול, טורקיה
European Congress of Clinical Neurophysiology
www.eccn2008.org

16-20 במאי, סנט פטרסבורג, רוסיה
Neuroscience "STRESS AND BEHAVIOUR"
Conference - 1st Congress of ISBS (International
Stress and Behaviour Society
rus-neuroscience-soc.bm-science.com/stress-and-behaviour

17-21 במאי, מרמריס, טורקיה
Marmaris Cognitive Neuroscience Meeting
www.kognitifnoroloji2008.org/en_index.php

21-24 במאי, סינאיה, רומניה
International Danube Symposium and Congress of The
Romanian Society of neurology
www.danube2008.ro

7-11 ביוני, ניס, צרפת
European Neurological Society
www.akm.ch/ens2008

22-26 ביוני, שיקגו, ארה"ב
Movement Disorder Society
<http://www.movementdisorders.org/congress/congress08>

7-10 ביולי, אפורה, רומניה
SSNN Summer School

17-22 באוגוסט, גלזגו, סקוטלנד
12th World Congress on Pain
www.eventsinteractive.com/mm/getdemo

23-26 באוגוסט, מדריד, ספרד
European Federation of Neurological Societies
www.kenes.com/efns

16-19 באוקטובר, דרזדן, גרמניה
Mental Dysfunctions & Other Non-Motor Features in
Parkinson's disease
www.kenes.com/pdment2008

23-26 באוקטובר, אתונה, יוון
Controversies in Neurology
comtecmed.com/cony/2008

קופקסון - מחקרים השוואתיים

חברת טבע

במשך שנים זוהי צורך משמעותי בנתונים השוואתיים בין הטיפולים הקיימים לטרשת נפוצה. במהלך השנה האחרונה, ולראשונה, הוצגו בכנסים בינלאומיים חשובים פרסומים לגבי 3 מחקרים קליניים שהשוו את ה-COPAXONE לאינטרפרון. המחקרים הללו כללו למעלה מ-3000 מטופלים.

המחקר הראשון, BEYOND, שהתקיים בחסות חברת Schering Bayer, בחן את היעילות, הסבילות והבטיחות במתן Betaseron* במינון גבוה (500 mcg) בהשוואה ל-Betaseron* במינון מקובל (250 mcg) ובהשוואה ל-COPAXONE*.

מחקר זה הוא אחד מהמחקרים רחבי ההיקף שנעשו בתחום הטרשת הנפוצה. המחקר כלל 2244 מטופלים וארך כ-24 חודשים. תוצאות המחקר הצביעו על יעילות דומה של Betaseron* במינון גבוה בהשוואה למינון המקובל שלו ובהשוואה ל-COPAXONE*. בנוסף, הסיכון לאירועים חוזרים, שנבדק אף הוא במחקר, היה שווה בין Betaseron* על כל מינוני ל-COPAXONE*.

המחקר השני, REGARD, התקיים בחסות חברת Serono, ובדק כ-primary endpoint את השפעת ה-Rebif* בהשוואה ל-COPAXONE* על משך הזמן ל-first relapse. המחקר כלל למעלה מ-700 חולים וארך כשנתיים. מחצית מהחולים טופלו ב-Rebif* ומחצית טופלו ב-COPAXONE*. מתוצאות מחקר רחב היקף זה, עולה כי אין הבדל משמעותי סטטיסטי בין שני התכשירים במשך הזמן להופעת ההתקף החוזר הראשון.

לעומת זאת, נמצא הבדל משמעותי בפרופיל תופעות הלוואי של כל אחד משני התכשירים: תסמינים דמויי שפעת בטיפול ב-Rebif* ותגובת מקומיות במקום ההזרקה ב-COPAXONE*.

בטיפול ב-Rebif* דווח על יותר תופעות לוואי כמו כאבי ראש, כאבי שרירים ופגיעה בכבד. ב-COPAXONE* דווח יותר על קוצר נשימה.

המחקר השלישי, BECOME, התקיים גם הוא בחסות חברת התרופות Bayer Schering ובחן את ההבדלים בין Betaseron* ו-COPAXONE* בהשפעה על מדדי MRI שונים, מספר התקפים, נכות גופנית, ופגיעה קוגניטיבית. המחקר כלל 75 חולים וארך 24 חודשים. מחציתם טופלו ב-Betaseron* ומחציתם טופלו ב-COPAXONE*.

תוצאות המחקר הראו כי אין הבדל משמעותי סטטיסטי בין ה-Betaseron* וה-COPAXONE* במספר ה-combined active lesions (per scan and per month) new enhancing lesions. כמו כן, לא נמצאו הבדלים משמעותיים סטטיסטיים במספר ההתקפים, מדדי נכות המטופלים ואו פרמטרים קוגניטיביים. שלושה מחקרים חדשים אלה, מצביעים על יעילות דומה בטווח הקצר במתן COPAXONE* בהשוואה למתן אינטרפרון הן כאשר אינטרפרון ביתא ניתן במינון גבוה והן במינון נמוך.



*המידע הועבר על ידי חברות התרופות

טיפול תרופתי לצורך מניעה שניונית של שבץ מח



אספירין, קלופידוגרל (פלויקס) ודיפירידמול (קרדוקסין). מסייעים במניעה שניונית של שבץ מוחי, אך מהו השילוב הנכון ביניהם והאם הוא יעיל ובטוח?

ד"ר איתן אוריאלי, פרופ' נתן בורנשטיין

מהו המינון המיטבי לטיפול באספירין כמניעה שניונית?

התשובה לשאלה זו עדיין נותרה פתוחה. ה-FDA אישר שימוש באספירין במינונים הנעים בין 50-325 מ"ג ליום. באירופה, ובעיקר בגרמניה, נפוץ כיום השימוש במינון יומי של 100 מ"ג.

האם קלופידוגרל אכן יעיל יותר מאספירין? מחקר ה-CAPRIE, שהיה כפול סמיות ונערך בקרב למעלה מ-19,000 חולים, השווה את הטיפול (קלופידוגרל) במינון יומי של 75 מ"ג מול הטיפול באספירין במינון יומי של 325 מ"ג בחולים לאחר שבץ מח, אוטם שריר

200 מ"ג פעמיים ביום, יחד עם אספירין במינון יומי של 25 מ"ג פעמיים ביום. התכשיר המשולב נקרא אגרנוקס והוא עדיין אינו משווק בישראל, מכיוון ששני המרכיבים בנפרד ניתנים לרכישה.

מהי יעילותו של אספירין כטיפול מניעתי לאחר שבץ מח או אירוע מוחי חולף?

במטהאנליזה שכללה 11 מחקרים כפולי סמיות שהעריכו טיפול באספירין במינונים שונים מול אינבו, הטיפול באספירין הוריד את הסיכון היחסי (Relative Risk Reduction) RRR לשבץ, אוטם שריר הלב או מוות מסיבות וסקולריות ב-13% בלבד.

קיימים סימני שאלה רבים בנוגע לטיפול המונע המיטבי בחולים לאחר שבץ מח איסכמי או אירוע מוחי איסכמי חולף (TIA). ננסה לסקור בעזרת שאלות ותשובות קצרות את הטיפולים המונעים הנבחרים, בהסתמך על הספרות הערכנית בנושא.

מהן האפשרויות העומדות בפנינו כטיפול נוגד צימות טסיות לאחר שבץ מח?

התכשירים הבאים בחשבון הינם האספירין הישן והטוב, קלופידוגרל (פלויקס) במינון יומי של 75 מ"ג וטיפול משולב של דיפירידמול (קרדוקסין) בשחרור מושהה במינון יומי של

הלב או מחלה תסמינית של כלי דם היקפיים. המחקר הדגים כי טיפול בקלופידוגרל, ביחס לאספירין, הוריד את הסיכון היחסי לשבץ מח, אוטם שריר הלב או מוות מסיבות וסקולריות ב-8.7%. הירידה המחלטת בסיכון (ARR), עמדה על 0.51%, דהיינו, יש צורך לטפל ב-200 חולים בקלופידוגרל כדי למנוע אירוע אחד.

בחלוקה לתת קבוצות נראה כי קבוצות מסוימות, כגון חולי סוכרת או חולים לאחר ניתוח מעקפים, הרוויחו יותר מהטיפול בקלופידוגרל. חשוב לציין כי החלוקה לתת קבוצות נעשתה לאחר תום המחקר ולא הוגדרה מראש. שיעור הדימומים והסיבוכים במערכת העיכול נמצא נמוך באופן משמעותי בקבוצה שטופלה בקלופידוגרל ביחס לאספירין. לסיכום, ניתן לומר כי קלופידוגרל אכן נסבל טוב יותר מאספירין וערכו העדיף במניעה שניונית הינו קטן ביחס לאספירין. עם זאת, יתכן שהוא עדיף בקבוצות חולים מסוימות.

האם ניתן לשלב טיפול באספירין וקלופידוגרל כמניעה שניונית?

מאחר והערך המניעתי של אספירין וקלופידוגרל בנפרד אינו גבוה ומנגנוני הפעולה שלהם שונים, נראה הגיוני לנסות ולשלב את שתי התרופות הפועלות כנגד צימות טסיות במנגנונים שונים. מחקר MATCH בדק את השילוב של אספירין במינון יומי של 75 מ"ג בשילוב עם קלופידוגרל במינון זהה מול טיפול בקלופידוגרל כתרופה יחידנית בחולים לאחר שבץ מח או אירוע מוחי חולף. בתקופת המעקב של 18 חודשים לא נצפה הבדל מובהק בשיעורי ההיארעות של שבץ מח, אוטם שריר הלב או מוות מסיבות וסקולריות, אולם נצפתה הכפלה במקרי דמם מסכן חיים בקבוצת הטיפול המשולב (1.3% לעומת 2.6%). תוצאות דומות נצפו גם במחקר ה-CHARISMA שבדק טיפול משולב באספירין ובקלופידוגרל מול טיפול יחידני באספירין.

לסיכום, הטיפול המשולב, להוציא התוויות נבחרות, כגון לאחר הכנסת תומכן בעורקים הכליליים, עורקי התרדמה או בכלי דם תוך גולגולתיים, אינו מומלץ וטומן בחובו סיכונים רבים ללא תוספת תועלת משמעותית.

לאור תוצאות מחקר ה-MATCH, האם קיים שילוב תרופתי של תרופות נוגדות צימות שנמצא כיעיל ובטוח?

מחקר ה-ESPS2 נערך בקרב 6,602 חולים לאחר שבץ או אירוע מוחי חולף שחולקו באופן אקראי לארבע זרועות טיפוליות: טיפול באספירין במינון יומי של 25 מ"ג פעמיים ביום, טיפול בדיפירידמול בשחרור מושהה במינון יומי של 200 מ"ג פעמיים ביום, שילוב של שתי התרופות האחרונות ואינבו. הטיפול המשולב הוריד את הסיכון היחסי (RRR) לשבץ חוזר ב-23% ביחס לאספירין וב-37% ביחס לאינבו. לא נצפה הבדל משמעותי בשיעורי הדמם בין קבוצות הטיפול. תוצאות דומות הודגמו גם במחקר ESPRIT. גם אם הודגמה יעילות הטיפול המשולב בדיפירידמול ואספירין מול אספירין או אינבו, עדיין לא ברור מהי יעילותו ביחס לטיפול יחידני בקלופידוגרל.

יעילות הטיפול המשולב מול טיפול בקלופידוגרל, לצורך מניעה שניונית, נבדקה במחקר PROFESS שתוצאותיו טרם פורסמו. חשוב לציין את תופעת הלוואי של כאבי ראש בחולים המטופלים בדיפירידמול העשויה להימנע על ידי טיטורציה איטית או טיפול מניעתי בפרצטמול.

האם יש מקום לטיפול בנוגדי קרישה למניעה שניונית של שבץ מח ממקור לא לבבי?

שלושה מחקרים השוו בין טיפול נוגד צימות לטיפול נוגד קרישה בחולים לאחר שבץ מח ללא מקור לבבי או פרפור עליות. מחקר SPIRIT השווה בין נוגדי צימות במינון נמוך לנוגדי קרישה עם ערכי מטרה גבוהים של INR (3-4.5). במחקר ה-WARSS נבדקו ערכי מטרה של 1.4-2.8 ובמחקר ה-ESPRIT נבדקו ערכי מטרה שבין 2-3. באף אחד מהמחקרים לא הודגמה יעילות של הטיפול בנוגדי הקרישה ולכן באופן חד משמעי לא קיימת התוויה לטיפול מניעתי בנוגדי קרישה בחולים לאחר שבץ ממקור לא לבבי.

מהו טיפול הבחירה ביתר לחץ דם בחולים לאחר שבץ מח או אירוע מוחי חולף?

מחקר ה-PROGRESS היה המחקר הגדול הראשון שבחן טיפול ביתר לחץ דם בחולים לאחר שבץ או אירוע מוחי חולף. המחקר כלל למעלה מ-6,000

משתתפים שעברו רנדומיזציה לטיפול בחסם ACE, פרינופריל, בתוספת המשתן אינדרמיד מול אינבו. בקבוצת המחקר, ערכי לחץ הדם הסיסטולי והדיאסטולי ירדו כ-9/5 מ"מ בהתאמה. בקבוצת המחקר הודגמה ירידה אבסולוטית בסיכון לשבץ ARR (Absolute Risk Reduction) של 4% בקבוצת המחקר. לא היה הבדל בין החולים שסבלו מיתר לחץ דם לבין הנורמוטנסיביים. השאלה האם הירידה המשמעותית בסיכון לשבץ הייתה תוצאה של הטיפול בלחץ הדם או כתוצאה מאפקט ייחודי של חסמי ACE בשילוב עם משתן, נותרה פתוחה.

מחקר MOSES הדגים כי טיפול בחסמי הרצפטור לאנגיוטנסין (אפרוסרטן) היה יעיל באופן משמעותי מטיפול בחסמי סידן במניעת שבץ חוזר, למרות ירידה דומה בערכי לחץ דם בשתי הקבוצות. לאור תוצאות אלו ומחקרים נוספים, נראה כי הטיפול בחסמי ACE או חסמי הרצפטור עם או בלי משתנים ממשפחת התיאזידים, מהווה טיפול בחירה ליתר לחץ דם לאחר אירוע מוחי.

מה מקום הטיפול בסטטינים כטיפול מניעתי לאחר שבץ מח?

מחקר SPARCL, שתוצאותיו פורסמו לאחרונה, היו מחקר כפול סמיות שבדק טיפול באטורבסטטין במינון יומי גבוה יחסית של 80 מ"ג מול אינבו בחולים לאחר שבץ מח או אירוע מוחי חולף בששת החודשים האחרונים, ללא מחלה כלילית ידועה וערכי LDL שנעו בין 100-190 מ"ג ל"ל. ערכי ה-LDL הממוצעים בקבוצת הטיפול עמדו על 73 מ"ג ל"ל מול ערכים ממוצעים של 129 מ"ג ל"ל בקבוצת הביקורת. הטיפול בסטטינים הוריד את הסיכון המחלט לאירוע וסקולרי חמור בתקופה של חמש שנים ב-3.5%, כך שנראה כי לטיפול בסטטינים יש ערך מניעתי מעבר להורדת ערכי כולסטרול. יש לציין כי נצפתה עלייה קלה בשכיחות מקרי שבץ דימומי בקבוצת הטיפול.

פרופ' נתן בורנשטיין, דוא"ל:

natanb@tasmc.health.gov.il

ד"ר איתן אוריאל, המחלקה

לנוירולוגיה והיחידה לשבץ מח,

בית חולים איכילוב, תל אביב

1. Algra A et al. Cumulative meta-analysis of aspirin efficacy after cerebral ischaemia of arterial origin. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1999 Feb;66(2):255
2. Primary and Secondary Prevention of Cerebral Ischaemia. Joint Guidelines issued by the German Neurological Society. 2005.
3. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). Lancet 1996;348:1329-1339.
4. Diener H, Bogousslavsky J, Brass L, et al. Acetylsalicylic acid on a background of clopidogrel in high-risk patients randomised after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack: The MATCH trial results. Lancet 2004;364:331-334.
5. Diener HC. Modified-release dipyridamole combined with aspirin for secondary stroke prevention. Aging Health 2005;1:19-26. Diener HC, Cuhna L, Forbes C, et al. European Stroke Prevention Study 2.
6. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. J Neurol Sci 1996;143:1-13
7. Gorter JW, for the Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial (SPIRIT) and European Atrial Fibrillation Trial (EAFT) Study Groups. Major bleeding during anticoagulation

after cerebral ischemia. Neurology 1999;53:1319-1327.

8. Mohr JP, Thompson JL, Lazar RM, et al. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. N Engl J Med 2001;345:1444-1451.
9. Progress Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based bloodpressure lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. Lancet 2001;358:1033-1041
10. Schrader J, Luders S, Kulschewski A, et al. Morbidity and mortality after stroke, eprosartan compared with nitrendipine for secondary prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). Stroke 2005;36(6):1218-26.
11. The Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial (SPIRIT) Study Group. A randomized trial of anticoagulants versus aspirin after cerebral ischemia of presumed arterial origin. Ann Neurol 1997;42:857-865.
12. ESPRIT study group. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. Lancet. 2006 20;367:1665-73.
13. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A et al. High dose atorvastatin after stroke or TIA. N Engl Med 2006 ;355:549-59.

דיסטרופיה של שרירי העין והלוע

דיסטרופיה של שרירי העין והלוע OPMD [oculopharyngeal muscular dystrophy], היא מחלה נדירה באוכלוסיה הכללית. כמעט 20 שנה חלפו מאז התגלה כי המחלה שכיחה מאוד בארץ אצל היהודים ממוצא בוכרי שעלו מאוזבקיסטן. בסקירה זו נתייחס להתפתחויות בהבנת מחלה זו, אבחונה וטיפול בארץ ובעולם

ד"ר סרגיי בלומן

הגורם ל-OPMD בכרומוזום q11 14 וב-1998 את המוטציה עצמה: הגדלת הטרינוקליאוטיד (GCG) המצוי באקסון הראשון של הגן 1PABPN מ-10 ל-12-17 חזרות. כתוצאה מכך גדל הפוליפפטיד המקודד (פוליאלנין) והופך לבלתי מסיס ורעיל לתאי השריר.

במקביל, ב-Michel ו-Fernando Tome, 1980, Fardeau מפרזי תיארו במיקרוסקופ האלקטרוני את גופיפי ההסגר התוך גרעיניים (Intranuclear inclusions) הפתוגנומיים למחלה, ומאוחר יותר את עובדת היותן בנויות משרשראות של פוליאלנין.

ב-1990 אנוחנו דיווחנו על שכיחות גבוהה למדי של OPMD אצל היהודים הבוכרים (1:700) ובהמשך על המוטציה האחראית למחלה בקרבם 13 (GCG) ועל קיומו של מייסד (founder) אחר באוכלוסיה זו. בשונה מהמייסדים הצרפתים ב-1999 תיארו יחד עם החברים הקנדים את ההומוזיגוטים הראשונים עם המחלה.

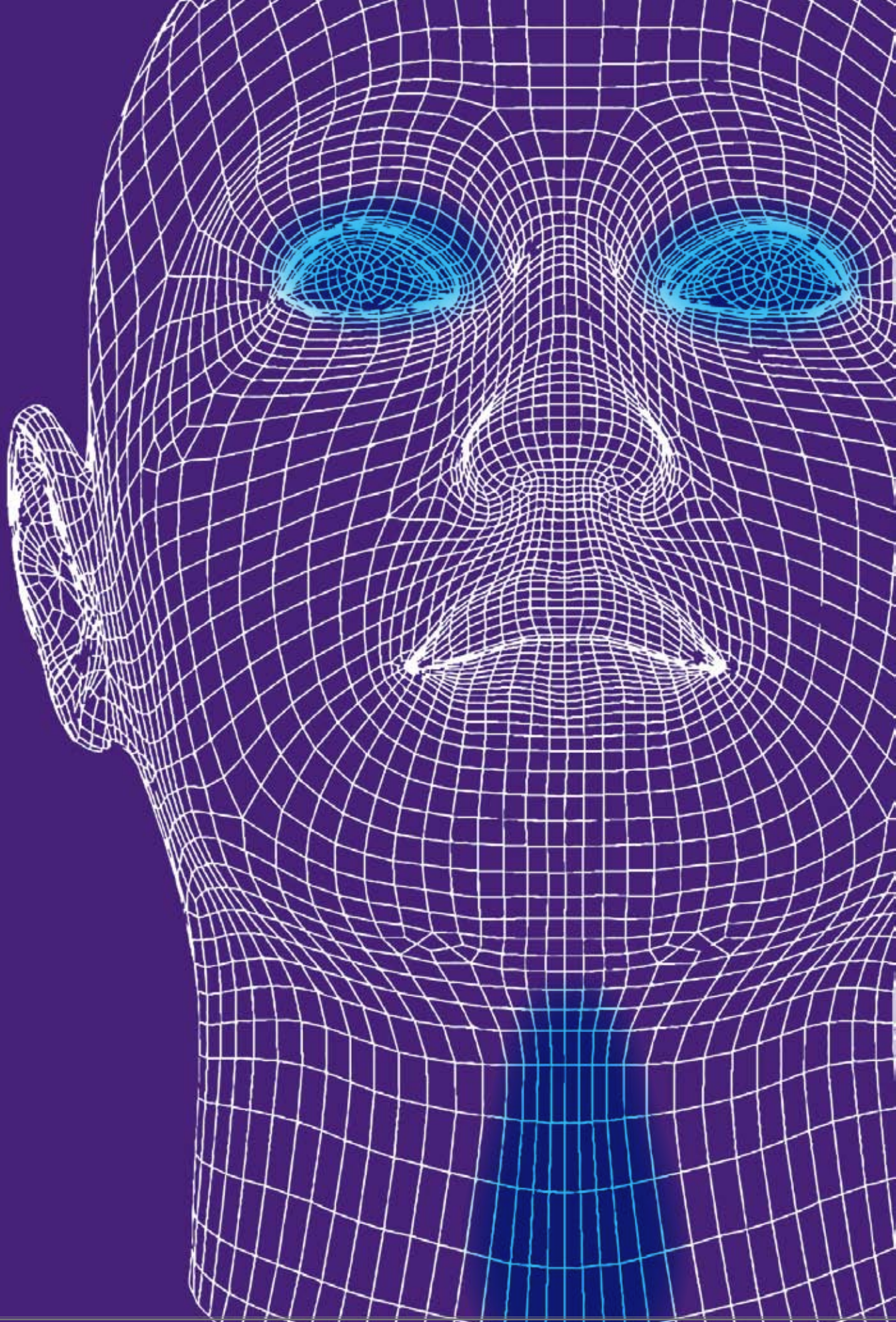
שכיחות ומאפיינים קליניים

שכיחות (טבלה 1) OPMD נדירה באוכלוסיה הכללית, אך שכיחה באוכלוסיות מיוחדות: צרפתים קנדים בצפון אמריקה (1:1000), יהודים

ב-1915, תיאר טיילור מחלה אותה כינה בשם progressive vagus-glossopharyngeal paralysis with ptosis במשפחה קנדית צרפתית. במאמר זה מודגשים הסימנים הקליניים העיקריים, העובדה שצניחת העפעפיים בולטת יותר מאשר ההפרעה בתנועות העיניים והמוצא האתני של החולים. נאמן לאופנת התקופה, טיילור חשב שהמחלה נירופטית. עברו 47 שנה עד ש-Victor Hayes ו-Adams, במאמר מפורסם מ-1962 ב-New England Journal of Medicine, הוכיחו שמדובר במיופטיה שהיא אוטוסומלית דומיננטית וכינו אותה OPMD (Oculopharyngeal Muscular Dystrophy).

החל משנות ה-60 של המאה הקודמת, עיקר המחקר הקליני והגנטי של המחלה התקיים בקוויבק בקנדה על ידי הצוותים של Barbeau, Guy ו-Jean Pierre Bouchard, Bernard Brais (founder) שתיארו את תופעת המייסד Rouleau effect, כלומר שלוש אחיות שהיגרו מצרפת לקנדה במאה ה-17 המהוות את האמהות הקדמוניות של כל החולים הצרפתים קנדים.

ב-1995 מצאה קבוצת הגנטיקאים ממונטריאול, בראשותו של G. Rouleau, מצאה את מיקום הגן



ממוצא בוכרי (1:700), אמריקאים היספנים בניו מקסיקו, קולורדו ובאריזונה, וגם באורוגוואי באזור מונטווידאו. הרוב המכריע של חולי OPMD הם הטרוזיגוטים. ידוע על 12 הומוזיגוטים, מתוכם שישה יהודים בוכרים. אצל ההטרוזיגוטים המחלה מתחילה לאחר גיל 45 עם צניחת עפעפיים (בדרך כלל סימטרית) ודיספגיה, יותר למוצקים. הצניחה מטרידה מאוד ומונעת נהיגה כאשר העפעף העליון מכסה יותר מ-50 אחוז מהאישון. נסיונות קומפנסציה כוללות קימוט מתמיד של המצח ויישור יתר של הצוואר (תנוחת המתבונן בכוכבים - astronomer's position) וכתוצאה מכך נגרמים כאבי צוואר. לפעמים החולה שולל הפרעות בליעה, אך בתשובה לשאלה מכוונת מאשר שהוא תמיד האחרון לסיים את הארוחה המשפחתית.

פורמלית, דיספגיה מוגדרת לפי מבחן "זמן הבליעה": החולה זקוק ליותר משבע שניות לבלוע 80 סמ"ק של מי קרח. עם התקדמות המחלה הדיספגיה מחמירה, מערכת גם נוזלים ועלולה לגרום לדלקות ריאה חוזרות (recurrent aspiration pneumonia), ירידה במשקל עד קחקסיה ולעתים רחוקות מצבי חנק (choking). מאוחר יותר מופיעים: דיספגיה, חולשה פרוקסימלית יותר בגפיים התחתונות וחולשה, בדרך כלל קלה, של הפנים או של הלשון.

בניגוד לפטוזיס הניכר, ההגבלה בתנועות גלגלי העיניים אצל החולים הבוכרים היא נדירה ובמידה שהיא מופיעה, זה קורה מאוחר במהלך המחלה. אצל הצרפתים הקנדים ואצל בעלי המוטציות הגדולות יותר, מקבוצת 14-17 (GCA), האופתלמופוזיס מוקדם וכולט יותר. קרוב לוודאי שגם חולשת הפנים והלשון משמעותית יותר באוכלוסיות אלו. אין הפרעות בקצב הלב, קרדיומיופטיה או הפרעות קוגניטיביות אצל ההטרוזיגוטים עם OPMD ותוחלת החיים שמורה.

לפי ניסיונו, אצל ההומוזיגוטים, ה-OPMD מתחילה לפני גיל 45 והיא מחלה קשה: היא עלולה לקצר משמעותית את החיים, קיימת הפרעה מוקדמת ניכרת בתנועות העיניים, חולשה של הפנים וגם מעורבות של מערכת העצבים המרכזית עם הפרעות קוגניטיביות ואפקטיביות. מתוך שישה הומוזיגוטים ממוצא בוכרי, במעקבנו, חמישה נזקקו לטיפול פסיכיאטרי (החולה הנוסף מת בגיל 50).

בדיקות עזר

אצל רוב החולים, ה-CPK תקין או מעט מוגבר, לא יותר מ-1,000 יחידות. בעבר חשבו שהפרגמאגלובולינמיה פוליקלונאלית מאפיינת את המחלה, אך הממצא איננו שכיח ומופיע בעקבות זיהומים חוזרים מסוג aspiration pneumonia. ה-EMG תקין או מיופטי בשירים המעורבים, אך לעתים קרובות קיים בשירי העפעפיים והפנים דגם דמוי מיופטי גם אצל בריאים שעלול להוביל לתוצאות false positive, בעיקר אצל בודק לא מנוסה עם שרירים אלה. ביופסיה של שריר מגלה בבדיקה עם מיקרוסקופ אופטי מיופטיה וסקולרית ובעזרת מיקרוסקופ אלקטרוני גופי הסגר תוך גרעינים פתוגנומיים, ה-INI, או, כפי שמעריציו של פרננדו טומא (אחד מהם המחבר!) מציעים לכנותם, Tome bodies. ניתן לזהות INI's בארבעה עד חמישה אחוזים מהגרעינים אצל הטרוזיגוטים ובעשרה עד שבעה אחוזים מהגרעינים אצל ההומוזיגוטים. בעידן של האבחנה הגנטית המולקולרית, כל הבדיקות הנ"ל על פי רוב מיותרות.

Clusters of OPMD

Population	Mutation	Prev.	FE
French Canadians	(GCG) ¹³	1:1000	+
Bukhara Jews	(GCG) ¹³	1:700	+
Hispanics New Mexico	(GCG) ¹³	?	?
Cajuns Louisiana	(GCG) ⁶ (GCA) ²⁻³	?	-
Spanish Uruguay	(GCG) ¹⁵	?	+



TRINUCLEOTIDE REPEAT DISEASES

DISORDER	GENE	CHROMO SOME	REPEAT	NORMAL	EXPANSION
Huntington	Huntingtin	4p	CAG	15-20	39-100*
Kennedy syndrome	Androgen receptor	Xq	CAG	15-20	40-100*
Myotonic dystrophy	Myotonin	19q	CTG	5-27	50-9000*
OPMD	PABPN1	14q	GCG	10	12-17**

*dynamic expansions: anticipation and aggravation

**stable expansion (meiotically, mitotically)

Genotype/phenotype correlations

(GCG)10-(GCG)10	normal phenotype
(GCG)10-(GCG)11	normal phenotype
(GCG)11-(GCG)11 recessive calculated prevalence: 1:10 000,	normal/mild phenotype reported: 1 case
(GCG)10-(GCG)12-17 dominant, (GCG)10-(GCG)13*	classical phenotype of heterozygotes
(GCG)11-(GCG)12-17 compound hetero	severe phenotype
(GCG)12-17-(GCG)12-17 homozygotes	worst phenotype

(GCG)13-(GCG)13* 10 cases: 6 BJ + 4 FC

*Bukharan Jews (BJ) and French Canadians (FC)

גנטיקה ופתוגנזה

OPMD נגרם על ידי הארכת מספר החזרות של הטרינוקליטיד GCG באקסון הראשון של הגן 1PABPN (Polyadenylate Binding Protein Nuclear 1). המוטציה השכיחה ביותר בעולם היא (GCG)13 (GCG)40 אחוז מהחולים, לרבות הצרפתים, הקנדים והיהודים הבוכרים. בשתי אוכלוסיות אלו נמצאו מספר מקרי הומוזיגוטים בעלי הגנוטיפ (GCG)13-(GCG)13. אצל הטרוזיגוטים, החזירות (penetrance) של המחלה עולה עם הגיל ומגיעה ל-100 אחוז מעבר לגיל 70.

בניגוד למרבית המחלות הנגרמות על ידי הגדלת מספר החזרות של טרינוקליטידים (טבלה 2), הגדלות ה-GCG יציבות בזמן מיוזה ולכן אין לצפות לתופעת האנטיסיפציה: אצל החולים הבוכרים במעקבנו, לאורך דורות רבים המוטציה נותרה (GCG)13. ברוב האוכלוסיות שבהן המחלה נשכח, המחקר הגנטי הצליח להוכיח "גורם מייסד". כלומר, החולים הם צאצאים של אב קדמון משותף, או במילים אחרות, הם קרובי משפחה רחוקים. אצל היהודים הבוכרים, המוטציה נוצרה לפני כ-800 שנה בסמוך לתחילת התיישבותם במרכז אסיה.

ה-GCG מקודד את חומצת האמינו אלנין (Alanin). ההארכה של הפוליפטיד פולי-אלנין אל מעבר לעשר חומצות אמינו, הופכת אותו לבלתי מסיס והשרשראות של פוליאלנין מוגדל מצטברות בתוך גרעיני תאי השריר בצורת INIs רעילים. ה-OPMD היא אפוא הראשונה בקבוצה חדשה של מחלות גנטיות, הפוליאלינופטיות. עם זאת, עדיין לא ברורה סיבת הפגיעה הקשה במיוחד בשרירי העפעפיים והלוע.

קיים קשר בין הגנוטיפ לפנוטיפ (טבלה 3). המחלה קשה יותר אצל: א. בעלי המספר הגדול יותר של חזרות, כלומר 15-17 (GCG), ב. הטרוזיגוטים מורכבים בעלי הגנוטיפ 11-13 (GCG). ג. הומוזיגוטים (GCG)13 הם ללא ספק החולים הקשים ביותר.

אבחנה

האבחנה מבוססת על צניחת העפעפיים ודיספגיה שמתחילה בדרך כלל אחרי גיל 45. אנמנוזה משפחתית מתאימה לתורשה דומיננטית. הצניחה מוגדרת כהפרדה רטיקלית של פחות מ-8 מ"מ במנוחה, בין העפעף העליון לתחתון. הדיספגיה מוגדרת על ידי מבחן שתיית מי קרח: צורך ביותר משבע שניות כדי לבלוע 80 סמ"ק מי קרח. לעתים קרובות החולה הוא האחרון במשפחתו לסיים ארוחה ונוהג להימנע מאוכל יבש מדי.

היום ניתן לאבחן בקלות OPMD על ידי בדיקת דנ"א פשוטה יחסית. בדרך כלל אין יותר צורך ב-EMG או ביופסיה של שריר, למעט במקרים

של "קליניקה משכנעת" עם מספר תקין (10) של חזרות GCG בשני האללים של PABPN1. OPMD היא מחלה "תת מאובחנת", "מפוספסת" לעתים קרובות ובמידה מסוימת יתומה. בניירולוגיה מצבה דומה מבחינה זו ל-myotonic dystrophy או neuralgic amyotrophy. לעתים קרובות החולה מגיע לרופא עיניים שמטפל בצניחת העפעפיים, אך אינו שואל את עצמו מהי סיבתה, לגסטוראנטרולוג או לרופא אף, אוזן, גרון עקב דיספגיה או דיספגיה, או אפילו לניירולוג שמאבחן "מיאסטניה גריביס סרונגטיכית" (!) למרות האנמנוזה המשפחתית והעדר פלוקטואציות קליניות. האמת המרה היא, שגם בארץ לא מעט חולי OPMD מקבלים טיפול במסטינון או, גרוע יותר, טיפולים אימונומודולטורים באבחנה שגויה של מיאסטניה.

לעתים רחוקות יותר קיימת אבחנה מברלת עם myotonic dystrophy-1 mitochondrial myopathy אך העדר מיוטניה, חולשה דיסטלית, קטרקטות, קרדיומיופטיה, הפרעות קצב או הולכה, ביטויים אנדוקריניים או ביופסיה של שריר, העדר Ragged red fibers מאפשרים אבחנה נכונה. Senile או idiopathic ptosis באים בחשבון באבחנה מברלת וייתכן שחלק מהמצבים הללו מהווים צורות קלות של OPMD.

טיפול

כמו במחלות תורשתיות אחרות, הטיפול אינו הצד החזק שלנו. נכון להיום, לא ניתן לרפא את המחלה או להאט את התהליך הביולוגי הבסיסי. ניתן לשפר את פתיחת העפעפיים על ידי ניתוח בלפרופלסטיה (Blepharoplasty) בטכניקות שונות או בשיטה המסורתית אצל בעלי הניסיון על ידי "משקפיים עם קביים" (Glasses with props). להפרעה בבליעה ההשפעה הכבדה ביותר על איכות החיים. בהתחלה ניתן להיעזר בדיאטטיקנים (מוזון דיסטי, הימנעות מאוכל חריף וכו'), אך מאוחר יותר המצב עלול לחייב הרחבה של דרכי העיכול העליונות על ידי אמצעים מכאניים, רעלן בוטוליניום או על ידי ניתוח מיוטומיה קריקופרינגיאלית (Cricopharyngeal myotomy), או בשם אחר (Upper esophageal sphincter myotomy). ניתן לבצע ניתוח זה גם בארץ, על ידי הצוות של מחלקת אף, אוזן, גרון של בית החולים הלל יפה בחדרה, שצבר ניסיון בשטח לאחר ביקורו במחלקה של פרופ' ז'אן לאקו סט. גילי (Prof. Jean Lacau St. Guilly), מומחה מוביל בניתוחים אלה.

הניתוח משפר את הבליעה למשך מספר שנים ומתאים לחולים עם דיספגיה ניכרת, אך ללא דיספגיה קשה וללא אי ספיקה של מיצר הוושט התחתון. אצל החולים הקשים (במיוחד אצל ההומוזיגוטים) בשלבים המתקדמים של

המחלה, הבליעה בלתי אפשרית ואין מנוס מהזנה דרך גסטרוסטומיה. בהתמודדות עם המחלה והיבטיה המשפחתיים והחברתיים ניתן להיעזר בפסיכולוג או בעובדת סוציאלית.

ייעוץ גנטי

ה-1-PABPN הוא הגן היחיד הגורם ל-OPMD. בדיקת דנ"א מאפשרת גילוי מספר החזרות של GCG באקסון הראשון של הגן ומהווה את ה-Gold Standard לאבחון המחלה בצורתה הדומיננטית, הרצסיבית, וכן לזהות את ההומוזיגוטים למוטציה הדומיננטית וגם נשאים פרהסימפטומטיים. קרוב לוודאי שב-OPMD המוטציות החדשות (de novo mutations) נדירות למדי. לכן, לפחות אחד ההורים של חולה דומיננטי אמור להיות חולה. כמו כן, 50 אחוז מצאצאי יפתחו את המחלה והיתר יהיו בריאים. במשפחות עם הומוזיגוטים, שני ההורים וכל ילדיהם של החולה יפתחו את המחלה: obligate carriers. במקרה של נישואים בין חולים, 25 אחוז מהצאצאים יהיו הומוזיגוטים, 50 אחוז יהיו הטרוזיגוטים ו-25 אחוז בריאים.

לא מומלץ בדרך כלל לבצע בדיקה גנטית אצל ילדים בסיכון, עקב ההשפעות הפסיכולוגיות והחברתיות של הבדיקה ועל מנת לשמור על זכותם להחליט באופן אוטונומי האם הם מעוניינים לדעת או לא. בדיקה טרם לידתית אפשרית מבחינה טכנית, אך מבוקשת לעתים רחוקות בהתחשב בעובדות הבאות: המחלה מתחילה בגיל מבוגר, לא פוגעת בתפקוד הקוגניטיבי ואצל הטרוזיגוטים, לא מקצרת את החיים. לעומת זאת, לדעתנו יש מקום לאבחון טרם לידתי במצבים שבהם עלול להיוולד ילד הומוזיגוט עם מחלה הרבה יותר קשה.

העתידי

מזה כשלוש שנים מתבצע בפריוז, בראשותו של פרופ' ז'אן לאקו סט. גילי, ניסוי של השתלת מיובלסטים אוטולוגים בשרירי הלוע תוך כדי ביצוע מיוטומיה קריקופרינגיאלית. טרם התקבלו תוצאות לגבי יעילותו בהקלת דיספגיה. במודלים של OPMD ניתן היה להקטין את הטוקסיות התוך תאית על ידי הגברת הביטוי של חלבונים מסוג heat shock על ידי נוגדנים lanti-PABPN וחומרים כגון איבופרופן ואינדומטצין. במודל טרנסגני של OPMD החוקרים הצליחו למנוע יצירת INIs ומוותם של תאים בעזרת חומרים המונעים אגרגציה של חלבונים כמו דוקסיציקלין וטרלזו. הניסויים בבני אדם יהיו השלב הבא.

סרגיו בלומן, בית החולים הלל יפה, חדרה, והפקולטה לרפואה על שם רפפורט, הטכניון, חיפה

לימפומה ראשונית של מערכת העצבים המרכזית Primary CNS Lymphoma (PCNSL)

PCNSL הינו גידול ממאיר נדיר יחסית בעל היארעות הולכת וגוברת. עם זאת, טיפולים כימיים וקרינתיים, מסייעים להפוך אותו לדוגמה לגידולי מח הניתנים לטיפול, ובמקרים מובחרים אף לריפוי

ד"ר דבורה בלומנטל, ד"ר פליקס בוקשטיין

לימפומה ראשונית של מערכת העצבים המרכזית (PCNSL) הינו גידול ממאיר נדיר יחסית ובעל משמעות קלינית רבה. זאת, עקב השכיחות העולה של גידול זה בשני עשורים האחרונים ועקב רגישותו הרבה לטיפולים אונקולוגיים. למרות שמבחינה פתולוגית הגידול דומה מאוד ללימפומות הסיסטמיות, הוא מפגין התנהגות ביולוגית שונה ודורש שימוש בדרכי אבחון וטיפול ייחודיות.

אפידמיולוגיה

במהלך 20 השנים האחרונות ההיארעות של PCNSL עלתה מ-1% לפני שנות ה-80 ל-3% עד 8% בשנות ה-90 וה-2000. העלייה יכולה להיות מוסברת לפחות בחלקה על ידי האפידמיה העולמית של תסמונת הכשל החיסוני הנרכש, אך נצפתה גם בקרב החולים האמנוקומפטיטניים.

בניגוד ללימפומה סיסטמית המראה מגוון גדול של סוגים היסטולוגיים שונים, ברוב המקרים של PCNSL מדובר בגידול דיפוזי המורכב מתאי B גדולים (diffuse large B-cell lymphoma), עם אחוזים בודדים בלבד של גידולים המורכבים מתאי T. התמונה ההיסטולוגית האופיינית היא של גידול ווזוצנטרי עם מעורבות של החללים

הפריווסקולריים. אם ההיסטולוגיה היא אחרת מגידול מתאי B גדולים, מומלץ בירור נוסף לגילוי של לימפומה סיסטמית.

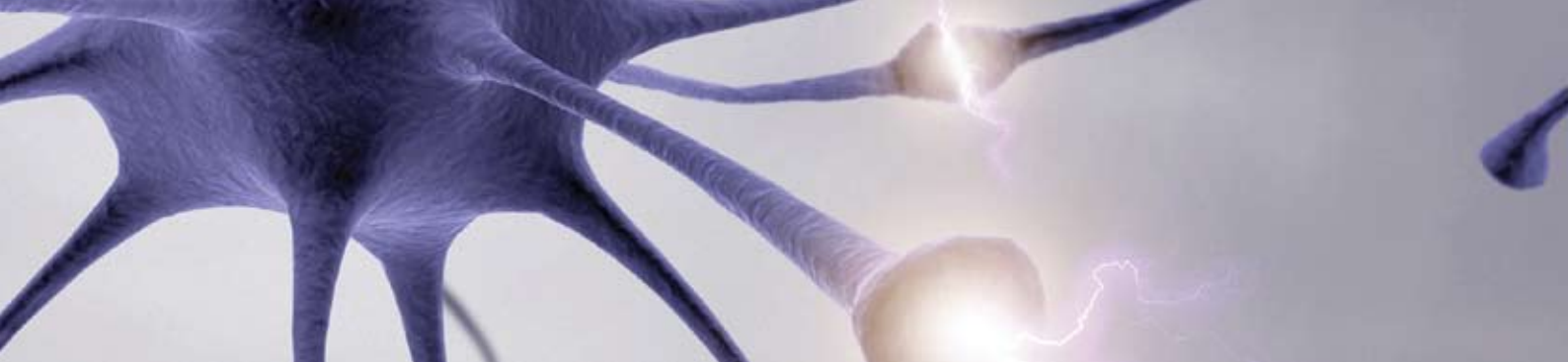
אבחון הגידול

האבחון של PCNSL צריך להיעשות מוקדם ככל האפשר במהלך הקליני של המחלה. הפרונטציה הקלינית יכולה להיות שונה מאוד, בהתאם לדגם המעורבות של רקמת המח על ידי המחלה. במקרים של מחלה רב-מוקדית, לעתים ניתן לראות התפתחות של תסמונת מחית אורגנית עם נסיגה קוגניטיבית, ירידה במצב ההכרה, הפרעות הליכה וחוסר שליטה על תפקוד הסוגרים. במקרים אחרים בולטים בעיקר חסרים נייורולוגיים מוקדניים שונים בהתאם למיקום הגידול. כיוון שברוב המקרים של PSNCL המעורבות היא בעיקר של החומר הלבן העמוק של המח, בניגוד לגידולי מח אחרים, רק כ-10% מהחולים מתחילים את מחלתם בהתקפים אפילפטיים.

ברוב המקרים האבחנה מבוססת על בדיקות הדימות של המח. הבדיקה האופטימאלית היא תהודה מגנטית (MRI), אך לעתים טמוגרפיה ממוחשבת (CT) של המח עם חומר ניגוד מספיקה על מנת לעורר חשד לקיומה של PCNSL. לרוב, בבדיקות CT הגידול נראה היפרדנסי, ב-MRI בסדרת

1T הוא היפראינטנסי (תמונה 1) ובסדרות 2T או FLAIR היפואינטנסי (תמונה 2). ברוב המקרים של המקרים, ישנה האדרה אינטנסיבית והומוגנית לאחר הזרקת חומר ניגוד, הן בבדיקת CT והן בסדרת 1T ב-MRI. האדרה "טבעתית" כה אופיינית לגידולי מח גליאליים, אינה טיפוסית ל-PCNSL, אולם נצפית לעתים אצל חולים עם לימפומה מחית על רקע AIDS. ביותר מ-30% מהמקרים, בבדיקות הדימות מראות מחלה מחית רב-מוקדית, עם מעורבות של החומר הלבן סביב מערכת חדרי המח (תמונה 3). תמונה אופיינית אחרת הנצפית ביותר מ-50% של PCNSL היא של גידול מוחי האדרתי יחיד לעתים מוקף בצקת ווזוגנית הגורם לאפקט מאסה משמעותי (תמונה 1).

חשוב מאוד שאפשרות של PCNSL תעלה באבחנה מברלת כבר אחרי בדיקות הדימות הראשוניות - דבר שעשוי למנוע התערבויות כירורגיות מיותרות, גם כאשר מדובר במקרים של גידול מוחי בודד וניתן לכאורה לכריתה מלאה. בכל מקרה של חשד ל-PCNSL ישנו צורך בביצוע ביופסיה מחית בהקדם האפשרי. חשוב להקפיד לא להתחיל טיפול בסטרואידים עד לביצוע ביופסיה (כמובן, בתנאי שאי מתן סטרואידים לא מהווה סכנה מיידית לחיי החולה), כיוון שנטילת סטרואידים עלולה



ל-PCNSL היה טיפול קרינתי לכל המח (whole brain radiation therapy, WBRT) טיפול זה גורם ברוב המכריע של החולים להיעלמות מהירה או הקטנה משמעותית של המחלה ולשיפור קליני בהתאם. עם זאת, אחרי WBRT המחלה חוזרת בדרך כלל תוך שנה ממתן הטיפול. בעיה נוספת הקשורה ל-WBRT היא התפתחות תגובה נוירוטוקסית, לעתים קשה מאוד וגורמת לנכות נוירולוגית בלתי מתקבלת על הדעת, במיוחד בקרב אנשים מעל גיל 65. ניסיונות רבים להשתמש בפרוטוקולים של טיפולים כימיים המקובלים במקרים של לימפומה סיסטמית כשלו, ככל הנראה עקב אי יכולת של התרופות (בראש וראשונה אדריאמיצין) לחדור דרך מחסום דם-מח ולהיכנס בצורה יעילה לרקמת המח המסוננת על ידי הגידול.

שינוי משמעותי בתוצאות הטיפול והפרוגנוזה של PCNSL הסתמן לפני כ-20 שנה עם תחילת השימוש במתורקסט במינון גבוה (high-dose Methotrexate, HDM). רוב הפרוטוקולים המקובלים היום מבוססים על HDM, בדרך כלל בשילוב עם תרופות ציטוטוקסיות אחרות, כולל תרופות ממשפחות האלקילטורים והאנטימטבוליטים, לעתים בשילוב עם נוגדנים מונקלונליים (rituximab - נוגדן מונקלונלי לתאי B בעלי סמן CD20) - בלי או עם מתן WBRT. תוצאות המחקרים הקליניים של 10 השנים

מעבדתי מקיף, הכולל בדיקות דם ל-HIV ובדיקות של מצב המערכת החיסונית. בספרות ישנם חלוקי דעות לגבי הצורך לבצע בדיקת CT כל גופי או בדיקת PET עקב סיכון נמוך מאוד (כ-1%) של PCNSL לפיזור גורתי מחוץ למערכת העצבים והעיניים. עם זאת, מדובר בבדיקה לא פולשנית שעשויה לסייע להערכת מצב גופני ולשלילת נוזלים ב-third space (בחללי הפלאורה, הפריקורד או בחלל הצפקי) לפני תחילת טיפול על ידי מתורקסט במינון גבוה. ביצוע ביופסיית מח עצם בדרך כלל אינה מומלצת במקרים של PCNSL.

פרוגנוזיס וטיפול

התחזית במקרים של PCNSL ללא מתן טיפול אונקולוגי היא קשה מאוד, עם תוחלת חיים של פחות מ-4 חודשים. חולים בודדים יכולים להגיב תקופות ארוכות למדי לטיפול בסטרואידים בלבד. גיל מתקדם (יותר מ-60), מצב תפקודי ירוד ופיזור המחלה מעבר למח הגדול (נוזל השדרה, עיניים), מהווים גורמים פרוגנוסטיים שליליים. עם זאת, בניגוד לגידולי מח גליאליים, מצב תפקודי נמוך של החולה אינו מצדיק מעבר לטיפול פליאטיבי, כיוון שמתן מידי של טיפול אונקולוגי מתאים, עשוי לגרום לשיפור מהיר במצבו הקליני של החולה. לפני שנות ה-80, הטיפול הסטנדרטי המקובל

לגרום להרס מידי של תאי הלימפומה, היעלמות האדרה בבדיקות הדימות ולשבש את מתן התשובה ההיסטולוגית. מתן סטרואידים ניתן בדרך כלל להתחיל מייד לאחר ביצוע ביופסיה.

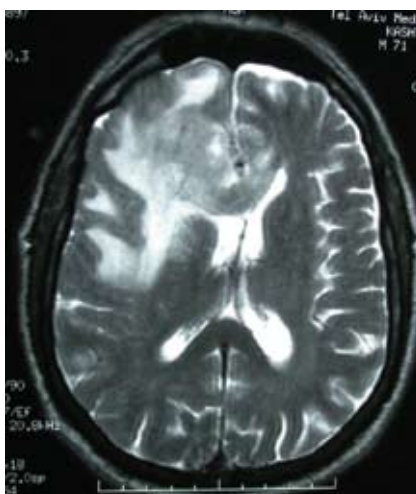
כל חולה עם אבחנה של PCNSL צריך לעבור בדיקות נוספות להערכת דרגת המפושטות של המחלה. במקרים בהם אין הוראת נגד לכיבוע ניקור מותני (בדרך כלל קשורות לאפקט מאסה ניכר וסכנת ההרניאציה), מומלץ לשלוח את נוזל השדרה לבדיקה ציטולוגית ו-flow cytometry, כמו גם לבדיקות מעבדה שגרתיות (רמות חלבון וסוכר). בדיקה של immunoglobuline gene rearrangement עשויה להגביר את רגישות הבדיקה הציטולוגית ולעזור באבחון של פיזור לפטומנינגיאלי של המחלה גם במקרים בהם כמות תאי הלימפומה בנוזל השדרה היא קטנה מאוד. ישנם מומחים הממליצים לבצע ניקור מותני בכל המקרים עם חשד ל-PCNSL לפני הביופסיה המחית, למרות שהיעילות של בדיקה זו לצורך אבחנה של PCNSL הינה נמוכה ובדרך כלל אינה מונעת ביצוע ביופסיה מחית.

כ-10% עד 25% מהחולים עם PCNSL מפתחים מעורבות עינית כבר בתחילת המחלה, לכן כל חולה עם PCNSL צריך לעבור בדיקת עיניים במנורת סדק. בכל מקרה של המחלה יש לבצע בירור

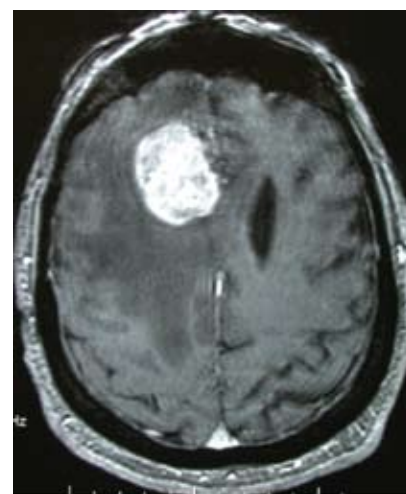
תמונה 3.



תמונה 2.



תמונה 1.



האחרונות ותומכות בגישה טיפולית זו עם השגת תוחלת החיים החצינית הגבוהה מ-3 שנים. הצורך בהזרקות של תרופות כימיות לתוך נוזל השדרה (מרכיב סטנדרטי של טיפול ב-PCNSL לפני כ-20 שנה) מוטל בספק בשנים האחרונות, במיוחד בחולים עם בדיקות ציטולוגיות שליליות של נוזל השדרה. השימוש במינינים גבוהים של מתורסקט (8 גרם למטר מרובע), משיג רמות ציטוטוקסיות של התרופה בנוזל השדרה וגורם ליעילות זהה של טיפול עם ירידה בשיעור של תופעות הלוואי. רוב הפרוטוקולים הפעילים של PCNSL בנויים בצורת "סנדרוויץ'": טיפול כימי מבוסס על (HDMTX induction), מתן WBRT לאחר השגת תגובה לטיפול כימי ראשוני ולאחר מכן שוב טיפול כימי (consolidation). בעשור האחרון נעשו ניסיונות של הימנעות ממתן קרינת למח, תוך שימוש בשיטות שונות של dose intensification של כמותרפיה, כולל פתיחה אוסמוטית של מחסום דם-מח והשתלה עצמית של תאי אב משולבת עם מתן טיפול כימי במינון גבוה. בחולים מעל גיל 65 בהם שתי השיטות הללו אינן ניתנות ליישום והסיכון להשפעה טוקסית קשה של טיפול קרינתי הוא גבוה במיוחד, נבדקת אפשרות של מתן קרינה במינון מופחת (Gy 24) משולבת עם מתן Temozolomide דרך הפה. תרופה זו השייכת למשפחת האלקילטורים ונמצאת בטיפול בגידולי מח גליאליים הודות ליכולתה לחדור דרך המחסום דם-מח, עשויה ככל הנראה לשמש תחליף ל-HD MTX בחולים אשר אינם יכולים לקבל מתורסקט עקב תופעות לוואי או סיבות אחרות.

בשנים האחרונות נבדק התפקיד של rituximab בטיפול משולב של PCNSL. תרופה זו נכללה לפני שנים בטיפול סטנדרטי בלימפומה סיסטמית, אך לא נבדקה ב-PCNSL, כיוון שבתור מולקולה גדולה מאוד אינה מסוגלת לחדור דרך מחסום דם-מח. בשנים האחרונות ישנה נטייה לכלול את rituximab בפרוטוקולים הטיפולים של PCNSL, במיוחד בשלב של induction, כאשר הגידול עדיין קולט חזק את חומר הניגוד בבדיקות הדימות - דבר המשקף פגיעה ניכרת במחסום דם-מח. היו גם דיווחים של מתן rituximab בזריקות לתוך נוזל השדרה אצל חולים עם פיזור לפטומנינגיאלי של PCNSL. מעורבות העין ב-PCNSL מהווה בעיה טיפולית לא פשוטה. הטיפול הסטנדרטי של המחלה העינית בעבר היה טיפול קרינתי לאזור העיניים. אולם, גם אם יעיל לחיסול תאי הלימפומה, טיפול זה עלול לגרום לתופעות לוואי לא קלות,

כולל קטרקט, יובש קשה בעיניים, פגיעה ברשתית ואטרופיה של העצב האופטי. שימוש ב-HD MTX עשוי לגרום לתגובה של המחלה בעיניים, אך עם הישנות עינית ביותר מ-50% של המקרים. בעשור האחרון גבר השימוש בהזרקות של MTX לתוך הנוזל הזוגי של העין כאלטרנטיבה לטיפול קרינתי המאפשרת להשיג תוצאות טובות לטווח ארוך עם סיכון נמוך לתופעות לוואי עיניות. הטיפול ניתן במשך מספר חודשים על ידי רופא עיניים מנוסה בטכניקה זו.

טיפול בהישנות [salvage treatment]

התחזית במקרים של מחלה חוזרת היא הרכה יותר קשה מזו של PCNSL בעת האבחון. הגישה הטיפולית תלויה בסוג הטיפול שהחולה קיבל בעבר ובפרק הזמן בין סיום הטיפול ובין הישנות המחלה. במקרים של הישנות מאוחרת (חודשים ושנים לאחר סיום הטיפול) ניתן להשתמש שוב ב-HD MTX, לעתים בשילוב עם תרופות ציטוטוקסיות אחרות (rituximab-1) (הישנות מוקדמת מצביעה על כשלון הטיפול והתפתחות של עמידות ל-MTX). מתן טיפול קרינתי מהווה אופציה טיפולית טובה לחולים שלא קיבלו קרינה כחלק מהטיפול הראשוני. תרופות ציטוטוקסיות שונות בעלות יכולת לחדור דרך המחסום דם-מח נבדקות במקרים של PCNSL חוזרת. Topotecan הראה יעילות במספר מחקרים קליניים, אך טיפול בו יכול לגרום לפגיעה ניכרת במח העצם - דבר אשר עלול להגביל את שימוש. במקרים מובחרים ניתן לשקול טיפול על ידי פתחה אוסמוטית של מחסום דם-מח, תוך שימוש בפרוטוקולים אשר אינם כוללים MTX (למשל, פרוטוקולים המבוססים על מתן Carboplatin) או השתלה עצמית של תאי אב המטופואטיים עם טיפול כימי במינון גבוה. אולם, אטרקטיביות ככל שיהיו מבחינה תיאורטית, טיפולים אלה לא הוכחו כיעילים במחקרים קליניים מבוקרים.

תופעות לוואי הקשורות לטיפול

כבר לפני כ-20 שנה התברר ששיעור גבוה של חולי PCNSL אשר שרדו יותר מ-6 חודשים פיתחו תסמונת נירולוגית קשה הכוללת שיטיון פרוגרסיבי, הפרעות הליכה והפרעות שליטה על מתן השתן. בדיקות הדימות של המח הראו במקרים הללו אטרופיה מחית ניכרת ושינויים ממושכים בחומר הלבן. אלו הסימנים הקליניים

והרדיולוגיים של אנצפלופתיה הנגרמת על ידי מתן טיפול קרינתי למח. הסיכון של התפתחות האנצפלופתיה בצורה קשה עולה עם גיל החולה. מתן HD MTX ומתן וטיפול ציטוטוקסי לתוך נוזל השדרה מהווים גם כן גורמים בלתי תלויים להתפתחות של אנצפלופתיה. התמונה של טיפול קרינתי וטיפול כימי משחק תפקיד חשוב בהתפתחות של פגיעה מחית - מתן HD MTX אחרי WBRT גורם לתגובה טוקסית ניכרת יותר מאשר אותו טיפול הניתן לפני הטיפול הקרינתי. התפתחות של שיטיון קשה, במיוחד בקשישים, הינה גורם עיקרי לניסיונות חוזרים לבנות פרוטוקול טיפולי יעיל המאפשר הימנעות מטיפול קרינתי או מתן קרינה במינון מופחת.

תופעת לוואי עיקרית של HD MTX קשורה לפגיעה כלייתית אפשרית. ניתן להפחית את הסיכון לפגיעה כלייתית קשה על ידי הקפדה של הפרוטוקול הטיפולי, כולל הערכה של התפקוד הכלייתי לפני מתן טיפול, מתן נוזלים בכמות הנדרשת ומתן leucovorin במינון המתאים תוך ניטור אחרי רמות של MTX בדם. תופעות לוואי אחרות (פגיעה בריאות, פגיעה בכבד, ירידה קשה בספירת הדם, מוקדוטיס ועוד) הן נדירות יחסית.

כיוונים לעתיד

PCNSL, בניגוד לגליומות ממאירות, מהווה דוגמה לגידולי מח הניתנים לטיפול, ובמקרים מובחרים אף לריפוי. אין ספק שהסיבה לכך היא רגישות רבה של גידול זה לטיפול כימי וטיפול קרינתי. המשימה העיקרית היום היא למצוא את הפרוטוקול הטיפולי האופטימלי בעל יעילות מרבית עם תוחלת חיים ארוכה וללא תופעות לוואי קשות ובלתי הפיכות. דבר זה דורש ביצוע מחקרים קליניים בעלי פאזה II ו-III. בהתחשב להיארעות הנמוכה של PCNSL, דרוש מאמץ רב מרכזי ובינלאומי על מנת לגייס כמות מספקת של מטופלים תוך זמן סביר. מספר מחקרים קליניים אשר מתנהלים עתה ברחבי העולם עשויים לתת תשובות לחלק מהשאלות החשובות הקשורות לקביעת טיפול אופטימלי למחלה זו.

ד"ר דבורה בלומנטל, דוא"ל:
dvorab@tasmc.health.gov.il
ד"ר פליקס בוקשטיין, דוא"ל:
felixb@tasmc.health.gov.il
שירות ניור-אונקולוגי,
מרכז רפואי תל אביב

Gerstner E, Batchelor T. Primary CNS lymphoma. Expert Rev Anticancer Ther. 2007;7:689-700.
 DeAngelis LM, Seiferheld W, Schold SC, Fisher B, Schultz CJ; Radiation Therapy Oncology Group Study 93-10. Combination chemotherapy and radiotherapy for primary central nervous system lymphoma: Radiation Therapy Oncology Group Study 93-10. J Clin Oncol. 2002;20:4643-8.
 Batchelor T, Carson K, O'Neill A, et al. Treatment of primary CNS lymphoma with

methotrexate and deferred radiotherapy: a report of NABTT 96-07. J Clin Oncol. 2003;21:1044-9.
 Wong ET. Salvage therapy for primary CNS lymphoma with a combination of rituximab and temozolomide. Neurology. 2004;63:901-3.
 Doolittle ND, Jahnke K, Belanger R, et al. Potential of chemo-immunotherapy in relapsed primary central nervous system (CNS) lymphoma. Leuk Lymphoma. 2007;48: 1712-20.

מחלת הנטינגטון

אבחון וטיפול

הנטינגטון היא מחלה תורשתית חשוכת מרפא המתבטאת באיבוד יכולת קוגניטיבית והפרעות תנועה קשות שעלולות להסתיים במצב סיעודי. אבחון מוקדם וטיפול נכון עשויים להקל על החולים

ד"ר דיאנה פלאקו



לכס (שם בדוי) נולד בעיירה קטנה בבריה"מ לשעבר. הוא היה נער יפה ומוכשר עד גיל 18 כשניס לזבא הסובייטי. במהלך השירות הצבאי החלו בעיותיו – הוא היה לא ממושמע וטען כי הוא שומע קולות ופקודות מפחידות. בשל מצבו הוא אושפז בבית חולים פסיכיאטרי ואובחן כלוקה בסכיזופרניה פרטאידית. תחת טיפול תרופתי מצבו השתפר והוא אף התקבל לאוניברסיטה ללימודי פילוסופיה.

במזלך השנה הראשונה ללימודים, החל לשמוע לטענתו את קול אלוהים ועזב את לימודיו כדי להצטרף לנזיר, שם בילה מספר חודשים שבסופם אושפז בבית חולים פסיכיאטרי פעם נוספת. באותה תקופה מת אביו (בגיל 53) ואמו החליטה לעלות לישראל עמו ועם אחותו הצעירה בת ה-20. לאחר הגעתם ארצה, מצבו של אלכס החמיר מאוד, הוא לא התאקלם בחברה והתקשה בלימוד עברית ובמציאת תעסוקה, למרות שהשתוקק לעבוד. שוב החל לשמוע קולות והזניח את עצמו ובסופו של דבר אושפז שוב בבית חולים פסיכיאטרי.

החשד הגנטי התממש

במזלך האשפוז התקבלה אנמנזה מפורטת על מחלתו של אביו שנפטרה ממחלה מתקדמת שגרמה לו לקשיי דיבור ושינוי משקל ולקראת הסוף גם לשיטיון. מחלה דומה הרגה גם את סבו של אלכס מצד האב, כך נוסדה אמו של אלכס במזלך אשפוז. אחותו של אלכס, שתמיד ליוותה אותו לבדיקות במרפאה, החלה לסבול ממצבי חרדה ודיכאון וקושי בריכוז. כמו כן הופיעו רעד וחרס וזריות של הידיים, שאילצו אותה להפסיק את עבודתה כספירת. אלכס ואחותו עברו בדיקות גנטיות בחשד למחלת הנטינגטון ושניהם נמצאו כחולים במחלה.

מקרה זה אינו אופייני למחלת הנטינגטון, אך בהחלט יסל להיות אפשרי. למעשה, המחלה מתגלה אצל רוב החולים סביב גיל 45-50 לערך, עם הפרעות נפשיות או תנועתיות בלתי רצוניות. המחלה מתקדמת באיטיות והחולים מאבדים את היכולות הקוגניטיביות טון סירש שיפוט, יחמה, ביצוע משימות ובהמשך נפגעים גם היסודות והפך לאיטי ולא ברור ותספות הפרעות בליעה והפרעות מוטוריות שפוגעות בתפקוד העצמאי.

התהליך, מהופעת הסימנים הראשונים של המחלה ועד השלבים הסופיים הוא ארוך ויסל להימשך עד 20 שנה. מודבר בשנים ארוכות של סבל לחולה ולמשפחה.

שכיחות המחלה

מחלת הנטינגטון הינה מחלה תורשתית עם העברה אוטוזומלית דומיננטית וחדירות הגן גבוהה מאוד. שכיחות המחלה נעה בין 5-10 ל-100,000 תושבים בארצות הברית. בארץ שכיחות המחלה אינה ידועה, אך אנו מעריכים כי קיימות בארץ בין 150 ל-200 משפחות הסובלות ממנה. בעדת הקראים יצאי מצרים שכיחות המחלה גבוהה והיא מגיעה עד כדי 1:1000.

מחקרים גנטיים במשפחות המתגוררות באזור בו המחלה שכיחה מאוד, ליד אגם מראקאיר שבסונצואלה, גילו את קיומו של חלק מאוד לא יציב על פני גן הנמצא בורע הקצרה של כרומוזום 4 ומקודד לחלבון בשם הנטינגטין. האזור הלא יציב מורכב מחזרות של טרינקלאוטידים מסוג CAG. באנשים בריאים מספר הטרינקלאוטידים מגיע עד ל-29, ובחולים מספר החזרות הוא למעלה מ-36 ויסל אף לעבור את ה-100. חלבון הנטינגטין המוטנטי מורכב משרשראות פוליגלואטאמין שמצטברות בתא העצב ויחד עם חלבונים אחרים בסופו של דבר גורם למות אפופטוטי של התא. זמן הישרדות ממוצע של החולים הינו 15-20 שנה מהאבחון, אבל יש חולים ששרדו גם 30 ואף 40 שנה עם המחלה.

תופעת ההקדמה (anticipation) ההטבעה (imprinting) מורכבת היטב במחלות של חזרת שלשות וגם במחלת הנטינגטון, כאשר ההטבעה היא מצד האב.

המחלה, כאמור, מתחילה לרוב במבוגרים סביב גיל 50, אך ב-10% מהמקרים המחלה מתחילה לפני גיל ההתבגרות וצורתה הקלינית לרוב שונה מזו של המבוגר.

בילדים, המחלה מתבטאת בתסמונת פרקינסונית עם ריגידיות מתקדמת בארבע הגפיים ובגב, המביאה אותם תוך זמן קצר לחוסר יכולת עמידה הליכה ודיתוק לכיסא גלגלים. מבחינה מנטאלית, הילד עובר רגרסיה קוגניטיבית ולעיתים סובל מהתקפים אפילפטיים מוקדמים וכלליים, הקשים לאיזון תרופתי.

בהמשך, חלה הפרעה בשפה ובדיבור והילד הופך תוך שנים ספורות לסיעודי. יש לציין שבמחלה המתחילה בילדות, מספר החזרות של השלשות בגן הפטע עובר את ה-100.

הפרעות קשות בתנועת הגפיים

אבחון המחלה פשוט מבחינה קלינית במידה ומכירים את הסימפטומים. סדיאה הינה הביטוי העיקרי של הפרעת התנועה והיא מאוד אופיינית – מודבר בתנועת מהירות, לא מסודרת בגפיים ובראש הנראות כמין אי שקט מתמיד הגורם הרבה פעמים לעיוותי פנים, גב וגפיים. יש המאמינים כי ציד המכשפות ב-Salem במאה ה-17, התרחש לאחר שה"מכשפות" סבלו מסדיאה והאשמו כי תנועת גופן הן ביטוי לכישופים, ולכן הועלו על המוקד.

המקור של המילה סדיאה הוא ביוונית – "choreo" שפירושו לרקוד ואכן, התנועות מאופיינות בקצב של ריקוד איטי. אבל מגוון התנועות הבלתי רצוניות במחלת הנטינגטון רחב מאוד, החל מטיקים ועד מיקלונס וגם תנועות דיסטוניות וכליזם אף מופיעה אטקסיה. שינוי המשקל של החולים שמור בשלבים ההתחלתיים של המחלה למרות התנועות והרטטיות, ותפילות הן נדירות עקב ריסת התנועות. בשלבים המתקדמים התנועות סה אלימות עד שלפעמים החולים חובטים בעצמם מבלי לדעת ואף תפלים בלילה מהמיטה. השינה של חולי הנטינגטון מופרעת ומקוטעת גם ללא תנועות.

גם מגוון הביטויים הנפשיים רחב ביותר ולמעשה כמעט ואין שום תסמונת או סימפטום נפשי שאינם מופיעים במחלה. מבין סלם, דיכאון הוא ההפרעה הנפשית הבלטת ולמעשה זו המחלה הנפחולוגית עם שיעור הדיכאון הגבוהים ביותר. לפי הקריטריונים של DSM-IV, כ-40% מחולי הנטינגטון מאובחנים סדיאניים, אך אם מדקים קיום דיכאון לאורך כל החיים בבקורת זמן שעות, שיעור הדיכאון הממוצע מגיע ל-98%. בקבצת הגיל 50-69, שיעור ההתאבדות היה פי 8 יותר מאשר באוכלוסייה סדיאה ממוצעת מבוססת גיל ומין. מחשבת סביב מוות והתאבדות שכיחות פי 5 בקרב חולי הנטינגטון מאשר באנשים בגיל ומין זהים, אך ללא מחלה, וב-2.3% מהחולים ניסון ההתאבדות מצליח.

שיטיון תת קורטיקלי

בשלבים מוקדמים אופייניות הפרעות ריסח וקשב, אך

lamotrigine ו-NGF, או תאים אשר נלקחו מעושרים, אך לגבי השיטות והתרצאות הדעות חלוקות.

השתלת תאי גזע

בשנים האחרונות נדגים להשתיל תאי גזע במחלות מיונחות שונות של המוח וגם ברנטגנטון דוח על חולים אשר עברו בסך ואוקראינה השתלת תאי גזע באזור גרעין הלב. מדובר בטיפולים ניסיוניים לא מבוקרים ולמרות שצילומי הווידיאו של המיקרם הבדדים שעבר את הפרוצדורה מראים שיפור מוטורי, אין להתלהב בלי הוכחות מדעיות.

כאמור, למחלת הנטיגנטון אין היום טיפול העוצר או מאט את קצב התקדמות המחלה. על רקע ההתקדמות הניסית במחלות הנטיגנטון והאבחון, קיימת שיטה לאבחון המחלה בעת ההריון על ידי בדיקת סיס שליה בשבוע ה-16 להריון ולחולל בהמשך לגבי טיול ההריון תחת ליווי יעץ גנטי. זו דרך מקובלת מאוד לתכנן המשפחה במשפחות החולים. כמובן שבמבדק אשר איש יודע מה הסטאטוס הגנטי שלו, בשיטה זו יתברר אם הוא בעצמו נשא או דגן הפטם או לא טרם הופעת התופעות הקליניות הראשונות. גם לגבי נשא זה קיים עדיין יחס בספרות המקצועית ויחס פילוסופי העוסק בסוגיות גילוי האבחנה למי שעלול לפתח סימפטומים כעבור 20 שנה ואין להתמודד עם טיול ותסריט קסע מראש כאשר עדיין לא קיים טיפול מרפא.

ללא ספק, הרפואה התקדמה בצעד ענק בשני העשורים האחרונים לגבי אבחון המחלה והמעגלים המולקולריים שמלווים אותה, יש תקווה שהעשור הבא יביא לאותה התקדמות גם בתחום הטיפולי.

ד"ר דיאנה פלאקו, מנהלת השירות

הניורולוגי ומרפאת זיכרון, מרכז רפואי

לבריאות הנפש ע"ש אברבנאל מסונן

לחוג לניורולוגיה של הפקולטה לרפואה

ע"ש סאקלר אוניברסיטת תל אביב,

יעצת ניורולוגית בשרותי בריאות כללית,

מרפאת הרוחה, רמת גן, דוא"ל:

paleacu@post.tau.ac.il

סיכון שיטל לגדום ל-tardive dyskinesia או תרופות מהדור החדש (Olanzapine) אשר הוכחו כיעילות נגד סריאה וגם כמשפרות סימפטומים של פסיכזה. אופציה טיפולית נוספת הינה תכשיר מרוקן הפאמין כטן, Tetrabenazine תכשיר יעיל מאוד נגד כל סוגי התנועות ההיפרקינוטיות ובמיוחד יעיל בסריאה. הוא בעל יתרון ניכר לעומת התכשירים הנירולפטים.

הטיפול בריאקון נעשה באמצעות תכשירים מקבוצת ה-SNRI, SSRI או טריציקליים. השפעת ליתום דומה לפלצבו בחולי הנטיגנטון. אפשרות טיפולית נוספת בריאקון עמיד הינה טיפול בנוזי חשמל. מצבם של אלו שטופלו בכך השתפר, אך דוחו גם מקרים שחולים פיתחו בלבם (דליריום) או הזמרה של הסריאה.

סימפטומים פסיכיים והפרעות התנהגות כמו אלימות ואי שקט פסיכומטרי יחד עם או ללא דיאקון הם הסימפטומים שמביאים את החולים לאשפוז.

הידחות למצב סיעודי

בשלב מתקדם של המחלה החולים סובלים מהפרעות בליעה, דיבור והליכה, הופכים מוחזקים לכיסא גלגלים או מיטה חקוקים לטיפול סיעודי מרבי ולעיתים אף חקוקים להאכלה דרך PEG. עקב הידרה במשקל יש צורך בריאה עשירה קלורית ותכשירים כטן Ensure, Osmolite.

למרות שבאופן תאורטי לא אמורות להיות תופעות של סריאה בזמן השינה, רוב החולים סובלים גם מתנועות במחלה ולכן נפלים מהמיטה - יש לדאוג למיטה מיוחדת עם דפנות ובכלל, יש לקבל יעוץ מקצועי לאבזור הבית כדי להקל על תנועות החולה.

הדמנציה של מחלת הנטיגנטון אינה מגיבה לטיפול במדכאי אצטילכולינאטור וקצב המחלה אינו מושפע על ידי תכשירים אלו. גם אמנטיין או ממנטיין אינם משפיעים על קצב התקדמות המחלה, בניגוד לחולי אלצהיימר.

מבחינת הטיפולים הנאורופרטקטיביים, נבדקו תכשירים כמו remacemide, coenzyme Q10,

שיטין הוא השלב המתקדם במחלה ומדובר בשיטין תת קורטיקלי, שהיה הפגיעה העיקרית היא ברעני הבסיס, בעיקר בראש גרעין הלב (קאודט). מעבר לירידה בויסרון והתפקודים הביצועיים, אין פגיעה בשפה למרות שהדיבור דיסאטורי וכך גם נשמר הדע הכללי עד שלבים מתקדמים. אפרקסיה מוקדמת מאפיינת את השיטין של חולי הנטיגנטון יש מחקרים הטוענים שקיים קשר בין מספר חוזות CAG וחומרת הידרה הקוגניטיבית.

בעיה נוספת של חולי הנטיגנטון הינה ירידה במשקל שנובעת מהפרעה במנגנון המרכזי של ויסות משקל הגוף והתמיכה בכך מתבטאת בין הוסר ההתאמה שבין חומרת התנועות הבלתי רצויות לבין משקל הגוף.

אבחון המחלה נעשה כאשר מתעורר חשד קליני על סמך סימפטומים אופייניים ורקע משפחתי. בדיקות ההדמיה מראות ניוון של ראש גרעין הלב. מדידות כ-MRI מזה הצביע על קיום מיתאם בין הניוון של גרעין הפוטם לבין חומרת ההפרעה הנירולוגית ומדד זה אף יותר רגיש מאשר מדידות גרעין הלב. בבדיקות של הדמיה פיזיולוגית כמו SPECT או PET ניתן לראות הפרעה במטבוליזם הסטריאטום עוד לפני שניתן להבחין באטרופיה בבדיקות אנטומיות. יש לציין שאף אחת מבדיקות ההדמיה כולל PET, אינה מסוגלת להוכיח סימני מחלה או שינוי כלשהו בנשאים עוד לפני השלב הסימפטומטי.

מבחינה טיפולית מדובר למעשה במחלה חסרת מרפא. אין עדיין שום טיפול מונע או מאט את קצב התקדמות המחלה. עקב ביטוייה הרבים של המחלה, יש לערב צוות רב מקצועי הכולל פסיכיאטר, נירולוג, דיאטנית, יעוץ במחלות גנטיות, עובדת סוציאלית ופסיכולוג שמטפלים בחולה ובמשפחה כולה.

טיפול תרופתי

קיימים היום טיפולים סימפטומטיים מסוגים לסימפטומים המוטוריים והנפשיים. הטיפול התרופתי נגד סריאה הינו בתכשירים אנטי פסיכיים מהדור הישן (Haloperidol, tiapride, pimozide), הנושאים

רשימת מקורות

Fried K. high heterozygote frequency of Huntington's chorea in the Karaite Community in Israel. Am J Hum Genet, 1983; 35: 89A
Huntington Disease collaborative research group. A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's Disease Chromosomes. Cell, 1993; 72: 971-98
Jankovic, J., Beach, J. & Ashizawa, T. Emotional and functional impact of DNA testing on patients with symptoms of Huntington's disease. J Med Genet, 1995; 32, 516-8
Caine ED, Shoulson I. Psychiatric syndromes in Huntington's Disease. Am J Psychiatry, 1983; 140: 728-733
Litvan I, Paulsen JS, Mega MS, Cummings J. Neuropsychiatric assesment of patients with hyperkinetic and hypokinetic movement disorders. Arch Neurol, 1998; 55: 1313-1319
Jason G, Suchowersky O, Pajurkova E, Graham L, Klimek ML, Garber AT, Poirier-Heine D. Cognitive manifestations of Huntington's Disease in relation to genetic structure and clinical onset. Arch Neurol, 1997; 54: 1081-1088
Grafton ST, Mazzotta JC, Pahl JJ et al. A comparison neurological, metabolic, structural and genetic evaluations in persons at risk for Huntington's Disease. Ann Neurol, 1990; 28: 614-621
Nagel JC, Ichise M, Holman BL. The scintigraphic evaluation of Huntington's Disease and other movement disorders using single photon emission computed tomography perfusion brain scans. Sem Nucl Med, 1991; 21: 11-23
Andrews TC, Weeks RA, Turjanski N, Gunn RN, Watkins LHA, Sahakian B, Hodges JR, Rosser AE, Wood NW, Brooks DJ. Huntington's disease progression, PET and clinical observations. Brain, 1999; 122: 2353-2363
Paleacu D, Anca M, Giladi N. Olanzapine in Huntington's disease. Acta Neurol Scand,

2002;105: 441-444
Jankovic J, Beach J. Long-term effects of tetrabenazine in hyperkinetic movement disorders. Neurology, 1997; 48: 358-62
Paleacu D, Giladi N, Moore O et al. Tetrabenazine treatment in movement disorders. Clin Neuropharmacol, 2004; 27: 230-3
Como PG, Rubin AJ, O'Brien C, Lawler C, Hickey C, Rubin AE, Henderson R, Mc Dermott MP, Mc Dermott M, Steiberg K, Shoulson I. A controlled trial of fluoxetine in nondepressed patients with Huntington's disease. Mov Disord, 1997; 12:397-401
Vestergaard P, Baastrup PC, Peterson H. Lithium treatment of Huntington's chorea. A placebo controlled clinical trial. Acta Psychiatr Scand, 1977; 56: 183-188
Ranen NG, Peyser CE, Folstein SE. ECT as a treatment for depression in Huntington's disease. J Neuropsych, 1994; 6: 154-158
Bonelli RM, Hofmann P. A review for the treatment options for Huntington's disease. Expert Opin Pharmacother, 2004; 5: 767-776
Huntington Study Group. A randomized placebo controlled trial of coenzyme Q10 and remacemide in Huntington's disease. Neurology, 2001; 57: 397-404
Kremer B, Clark CM, Almqvist EW, Raymond LA, Graf P, Jacova C, Mezei M, Hardy MA, Snow B, Martin W, Hayden MR. Influence of lamotrigine on progression of early Huntington disease: a randomized clinical trial. Neurology, 1999; 22:1000-11.
Borlongan CV, Sanberg PR, Freeman TB. Neural transplantation for neurodegenerative diseases. Lancet, 1999; 353 Suppl 1 SI 29-30 review
Diedrich NJ, Goetz CG. Neuropsychological and behavioral aspects of transplants in Huntington's disease. Brain Cogn, 2000; 42: 294-306

כאבי ראש ומיגרנה

מיגרנה היא כאב ראש ראשוני, אשר הגורם לו אינו ידוע. הטיפול בה הינו תרופתי ולא תרופתי

ד"ר אריה קוריצקי

מיגרנה - MIGRAINE

מיגרנה היא מחלה הידועה מהעת העתיקה ומקור השם מן היוונית הקדומה HEMICRANIA אשר שובש באנגלית ובצרפתית ל-MIGRAINE. המיגרנה מתאפיינת בכאבי ראש אפיזודיים, לרוב חד צדדיים, הנמשכים 4-72 שעות ומלווים בבחילה ו/או הקאה, או אי סבילות

נכללים כאבי ראש שהגורם להם ידוע והטיפול היעיל בהם מביא להפסקת כאב, לדוגמא כאבי הראש הקשורים לסינוסים, או תהליך תוך גלגלתי וכאבי ראש הקשורים לסטרוקטורות שונות בפנים: עיניים, שיניים, שרירים ועצבי הגלגל. סקירה זו תעסוק במיגרנה.

כאבי ראש הם מהתלונות השכיחות ביותר בפניה לרופא. כ-80% מן האוכלוסייה סובלים לפחות אחת לשנה מכאב ראש. ניתן לחלק את כאבי הראש לראשוניים ומשניים. כאבי הראש הראשוניים הם אותם כאבים בהם הגורם אינו ברור והמייצג הבולט בהם הוא המיגרנה. בקבוצה המשנית



לאור ולרעש. האבחנה עדיין קלינית ואין בידנו סימן ביולוגי אבחנתי.

מאז 1988 מאובחנת המיגרנה לפי הקריטריונים של החברה הבינלאומית לכאבי ראש (IHS) (ראה טבלה 1).

אנו מבחינים בשתי צורות עיקריות: מיגרנה ללא AURA ומיגרנה עם AURA.

ה-AURA היא פרע נייורולוגי חולף, המופיע באופן טיפוסי לפני שלב כאב הראש, נמשך 20-30 דקות, מערב לרוב את מערכת הראיה ומתבטא בסקיזומות, המיאנופסיה, טשטוש ראיה, הלוצינציות ראיה (אורות בוהקים, קווי זיגזג) ועד עיוורון מלא. לעיתים תתבטא ה-AURA בהמיפרזיס או המיהיפואסטזיה או אף אפזיה. כמו כן, תיתכן סחרחורת קשה במידה וקיים קשר לעורק הבסיס.



כ-15% מבין החולים סובלים ממיגרנה עם אאורה. כ-2/3 חווים מיגרנה ללא אאורה ול-13% מיגרנה משני הסוגים.

לאחרונה נעשו ניסיונות לפשט את האבחנה המתבצעת על ידי הרופא הראשוני בצורת סקירה (ID MIGRAINE). תשובה חיובית לשתיים מתוך שלוש התופעות של בחילה, אי סבילות לאור וירידה תפקודית בזמן ההתקף מנבאים אבחנה של מיגרנה בצורה טובה.

אפידמיולוגיה

בארץ, השכיחות היא כ-16% באוכלוסייה הכללית. בנשים השכיחות גבוהה יותר ועומדת על 20%-23% ובגברים 10%-12%. מספרים דומים נמצאו בארצות אירופה ובארה"ב. בילדים לפני גיל ההתבגרות, השכיחות בין בנים ובנות דומה ועומדת על 4%. השכיחות עולה בנשים במהירות גדולה יותר ומגיעה לשיא בגיל 40 לערך. ממוצע תדירות ההתקפים הוא 1.5 לחודש וכ-10% סובלים מהתקפים אחת לשבוע. איכות החיים של החולה המיגרנטי הסובל מהתקפים תכופים היא קשה, ומוגדרת על ידי ה-WHO כאחת המחלות המגבילות ביותר. המחלה פוגעת במארג הבריאותי של החולה עצמו, בקשריו המשפחתיים, בתפקודו החברתי וביכולתו לעבוד וללמוד. איכות החיים נמצאה דומה לזו של דיכאון קשה וירודה מזו של חולים לאחר התקף לב, יתר לחץ דם או סוכרת.

גנטיקה

מיגרנה היא מחלה תורשתית ועונה להגדרה של תורשה אוטוזומלית דומיננטית עם חדירות חלקית. בצורה ספציפית ונדירה של מיגרנה הקרויה FHM (FAMILIAL HEMIPLEGIC MIGRAINE) נמצאה מוטציה בכרומוזום P3 19 בגן CACNA1A המקודר לתת יחידה 1A של

טבלה מס' 1: הקריטריונים לאבחון מיגרנה לפי ה-IHS

1. לפחות 5 התקפים.
2. משך כאב הראש 4-72 שעות (אם אינו מטופל או מטופל ללא הצלחה).
3. לפחות שניים מתוך 4 הקריטריונים הבאים:
 - א. כאב חד צדדי
 - ב. כאב הולם (פולסטיילי)
 - ג. עצמת כאב בינונית עד קשה
 - ד. מחמר ע"י מאמץ גופני
4. לפחות אחד מתוך 2 הקריטריונים הבאים:
 - א. בחילה ו/או הקאה
 - ב. אי סבילות לאור ולרעש
5. נשללו גורמים אחרים

תעלת הסידן תלנית מתח. כן נמצאה מוטציה בגן של כרומוזום מספר אחד-21-23 q 1 הקשור לתעלות שחלוף נתון ואשלגן. ממצאים אלו מצביעים לכיוון הפרעה תעלתית (CHANNELOPATHY) כאטיולוגיה אפשרית במיגרנה.

פתופיסיולוגיה

המיגרנה היא, ככל הנראה, מחלת מח ולא מחלה וסקולרית, כפי שנתפשה עד לשנים האחרונות. ה-AURA נגרמת, לפי המשווער, ע"י ירידה בפעילות אזור מסוים בקליפת המוח, אשר מתקדמת בקצב של 2-3 מ"מ בדקה ומתאימה למה שתואר בחיות ניסיון כ-SPREADING DEPRESSION של קליפת המוח. בתחילת הגל מתבצעת עליה באספקת הדם האזורית עם שחרור אשלגן וגלומט מהתאים, ולאחריה ירידה ממושכת יותר בפעילות המוחית, הגורמת ליירידה משנית תגובתית באספקת הדם, המתפשטת בעקבות היירידה המטבולית המוחית (SPREADING OLIGEMIA). כאב הראש מתחיל כבר בשלב היירידה באספקת הדם ועל כן אינו קשור להתרחבות כלי הדם ועליה בפרפוזיה, כפי שחשבו קודם.

השינויים בקורטקס משפיעים, ככל הנראה, על גזע המוח ובעיקר על המערכת הטריגמינו-וסקולרית אשר מעצבת את כלי הדם המוחיים, בעיקר אלה הקשורים לקרומי המוח, ומכילה נייורונים המפרישים חמרים וזואקטיבים בהם נייורטרנסמיטורים כגון

CALCITONIN GENE RELATED) CGRP NEUROKININ, ו-PEPTIDE SUBSTANCE A. גרוי הניורונים הללו גורם להתרחבות כלי הדם הדורליים, יציאה של חלבוני הפלסמה, הפעלה של תסיות הדם ותאי MAST ויצירת תגובה דלקתית עצבית NEUROGENIC INFLAMMATION. משערים כי תגובה זו קשורה באופן חלקי לכאב והיא גורמת לפעילות חוזרת אפרנטית על גזע המוח וגירוי מרכזים אוטונומיים האחראים לחלק מן התופעות האוטונומיות במיגרנה (תמונה 1). כל המעגל הזה מוגבר ע"י מעין "גנרטור", שנמצא במח הביניים (MIDBRAIN).

טיפול

ניתן לחלק את הטיפול במיגרנה לטיפולים תרופתיים ולא תרופתיים. הטיפול שאינו כרוך בתרופות מתרכז בעיקר בשינויים בסדרי החיים והימנעות מגורמים מזדוים. נראה, כי המוח של החולה המיגרנטי מושפע ממצבים קיצוניים ויש על כן לדאוג לסדרי שינה ואכילה ולהימנע ממצבי מתח קיצוניים. כמו כן, יש להימנע ממאכלים שלעיתים עשויים להוות גורם מזדו, אם כי במקרים אלו יש לזהות באופן ברור מאכל מסוים כגורם לכאבי ראש ולא להסתמך על אינפורמציה כתובה או אחרת, שאינה

חופשי מכאב (2 שעות)	תגובה לטיפול (2 שעות)	שם התרופה ומינון
27% 33%	60% 66%	ELETRIPTAN (relert) 40mg 80mg
30% 40% 40%	62% 69% 69%	RIZATRIPTAN (RIZALT) 5mg 10mg 10mg RPD
30%	64% 66% 69%	ZOLMITRIPTAN (ZOMIG) 2.5mg 5mg 5mg Inhanazal 2.5mg PM
22%	49%	NARATRIPTAN (NARAMIG) 2.5mg
28% 29% 27%-37% 49%	63% 59% 61% 69%	SUMATRIPTAN 50mg 100mg 20mg (inhanazal) 6mg (S.C.)

המונע משפר את התגובה לטיפול בהתקף החריף ועל כן משפר את התפקוד ומקטין את המוגבלות (DISABILITY).

מטרה נוספת של הטיפול המונע היא מניעת הידרדרות במיגרנה והפיכתה מתהליך אפיזודי לכאב כרוני יומיומי, שכן, לאחרונה קיימות עדויות ברורות המצביעות על מיגרנה כמחלה מתקדמת כאשר השמנת יתר ותדירות ההתקפים מעל 1 לשבוע מהוות גורמי סיכון מוכחים. המנגנון להידרדרות המחלה אינו חד משמעי, אולם, מחקרים מראים הצטברות של ברזל בגזע המח באזור ה-PAG (PERIAQUADUCTAL) GRAY). ככל שהמיגרנה נעשית כרונית יותר, עולה כמות הברזל ועל ידי כך מופרע תפקוד ה-PAG ומעבר גירויי הכאב מוקל.

התוויות לטיפול מונע:

קיימים כמה מתווים (GUIDE LINES) לטיפול מונע, בתוכם אמריקאים וצרפתים. ההתוויות העיקריות כוללות:

א. התקפים תכופים מעל 1-2 לשבוע.
ב. מיגרנה הפוגעת בתפקוד היומיומי בצורה משמעותית.

ג. שימוש יתר בתרופות לטיפול חריף.

ד. כישלון או תופעות לוואי בלתי נסבלות של תרופות לטיפול בהתקף החריף.

ה. בחירת החולה או מצבים קיצוניים של נזק קבוע לאחר התקף מיגרנה.

המתווה הצרפתי ממליץ על טיפול מונע כאשר החולה נוטל יותר מ-6-8 מנות של טיפול חריף לחודש לתקופה של מעל 3 חודשים, ללא קשר להשפעת הטיפול.

בחירת תרופות צריכה להתחשב במחלות נוספות (CO-MORBIDITY) בחולה מסוים. לדוגמא, ניתן לבחור בחוסמי ביתא בחולה הסובל מיתר לחץ דם אך להימנע מהם כאשר קיימת אפשרות לעליה במשקל אצל אדם שמן, או כאשר צריך להתחשב בכושר גופני אצל אתלט.

תועלת התרופה על כן צריכה להישקל כנגד הסיכונים הכוללים את הסבילות לתרופה ובטיחותה. כדי למנוע תופעות לוואי קשות מיד בתחילה, מומלץ להתחיל במינון נמוך ולהעלותו באיטיות. מאידך, אין להסיק מסקנות תוך זמן קצר ויש לאפשר נטילת התרופה ל-6-8 שבועות לפחות. חשוב להסביר זאת לחולה ולבקש שיתוף פעולה. בחלק מחולי המיגרנה קיים דיכוי של מערכת ה-P-450 בכבד, שנובעת משימוש בתרופות כגון VALPROATE או FLUOXETINE ולכן יש עיכוב בפירוק תרופות אחרות וסיכוי מוגבר לתופעות לוואי.

מצבי תחלואה שונים שכיחים יותר בחולי מיגרנה (CO-MORBIDITY) והם כוללים:

דיכאון ששכיח כמעט פי 3 בחולי מיגרנה, מומים מולדים בלב, בעיקר PFO

הטריגמינלי בגזע המח. הפעולה על קולטני B מונעת התרחבותם של כלי הדם הדורליים והפעלת קולטני D מונעת את הדלקת הנוירוגנית, האופיינית להתקף מיגרנה.

בארץ 5 סוגי טריפטנים עם מנגנון פעולה זהה (ראה טבלה 2). הראשון שפותח הוא SUMATRIPTAN) IMITREX) כאשר אחריו פותח דור חדש הכולל את RIZATRIPTAN (ZOMING), ZOLMITRIPTAN (RIZALT) ו-ELETRIPTAN (RELERT). כן קיים NARATRIPTAN (NARAMIG). תופעות הלוואי כוללות בעיקר חולשה, תחושת לחץ ואי נוחות בחזה (CHEST SYMPTOMS), שאינם ממקור לבבי וחזרה של ההתקף תוך 24 שעות (30% בערך). קיימים הברלים באשר למהירות הפעולה, כאשר תרופות הדור החדש חוצות טוב יותר את המחסום בין הדם למח (BBB). התגובה לתרופות אלו היא מאד אישית ולעיתים לא ניתן לחזותה מראש. על כן, יש לנסות מספר תרופות עד שמגיעים לזו המראה פעילות טובה במינומים תופעות לוואי.

התרופות הן בטוחות ויעילות ולעיתים קרובות משנות לחלוטין את איכות החיים של החולים. התווית הנגר העיקרית היא מחלת העורקים הכליליים. ב-RIZALT יש להוריד את המינון בעת נטילת PROPRANOLOL. ניתן לתת את התרופות גם בשלב ה-AURA שכן, הן אינן משנות את זרימת הדם למח.

לאחרונה התברר כי מתן מוקדם של טריפטנים מונע הפיכת אלודיניה פריפרית למרכזית ומביא לתגובה מהירה יותר של חופש מכאב ראש, ולעיתים קרובות מוריד את ההארעות של חזרת ההתקף.

טיפול מונע

הטיפול המונע במיגרנה נועד להקטין את תדירות ההתקפים, משכם ועוצמתם. הטיפול

מוכתח בחולה עצמו. הגורמים הללו משתנים מעת לעת ועל כן גורמים לעתים לתסכול, שכן אינם עוזרים בצורה סדירה למניעת כאבי ראש.

הטיפול התרופתי נחלק ל-2 סוגים עיקריים:

א. הטיפול בהתקף החריף.

ב. טיפול תרופתי מונע.

הטיפול בהתקף החריף

ניתן לחלק את הטיפול בהתקף החריף לטיפול ספציפי (טריפטנים ולעיתים רחוקות ארגוטמינים) וטיפול בלתי ספציפי (אנלגטיקה ואופיואידים). הטיפול הספציפי יעיל רק במיגרנה ואינו פועל בסוגי כאב אחרים, בעוד התרופות הלא ספציפיות מכוונות כנגד כאב באופן כללי.

קיימות שתי גישות עקרוניות לטיפול החריף:

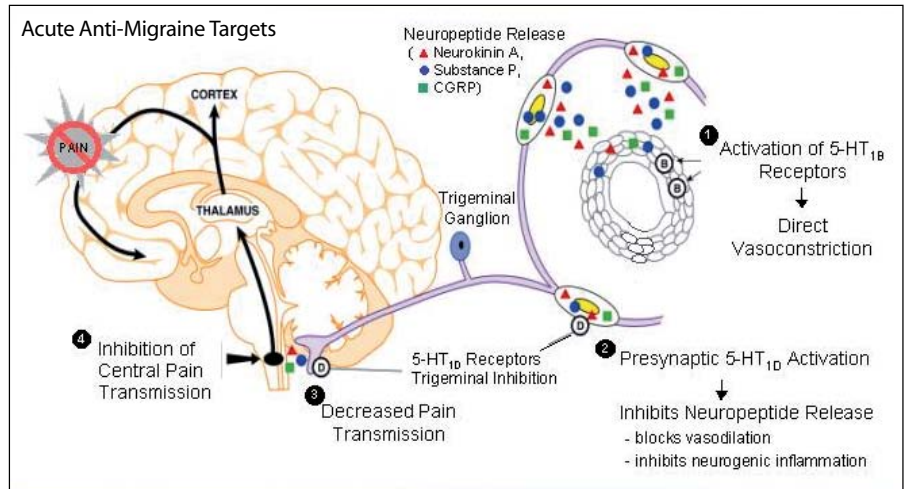
1. גישה מדורגת (STEP WISE) שבה מתחילים באנלגטיקה פשוטה. אם הטיפול נכשל מוסיפים תרופה נוגדת דלקת (NSAID). אם גם טיפול זה אינו יעיל, עוברים לטריפטן.

היתרון בשיטה הוא שלעיתים מספיקה תרופה אנלגטית פשוטה. החיסרון הוא, שתוך כדי הטיפול ההתקף מתקדם וקשה יותר לעצור אותו.

2. גישה מרובדת (STRATIFIED). בשיטה זו, הטיפול נקבע בהתאם לצורכי החולה וזאת בהתאם לעוצמת הכאב ומידת חוסר התפקוד. ככל שהחולה מוגבל יותר מתחילים מוקדם יותר במתן תרופה ספציפית.

הטריפטנים (TRIPTANS) הם קבוצת תרופות חדשה יחסית. אלה הם אגוניסטים ספציפיים של סרטונין הפועלים על קולטנים מסוג B ו-D בתת קבוצה 1 של סרטונין (5HT1 B/D). הקולטנים מסוג B נמצאים על כלי הדם המוחיים, ובעיקר הדורליים ואלו מקבוצת D נמצאים על קצות האקסונים הטריגמינו-וסקולריים וכן ע"פ גופי הנוירונים בגרעין

תמונה מס' 1: המערכת הטריגמינו-וסקולרית, יצירת הדלקת הנוירוגנית ואתרי הפעולה של הטריפטנים



(Adapted from Hargreaves, Shephard 1999)

מהם כנגד דרלין ופלצבו הראה יעילות דומה לזו של דרלין במניעת מיגרנה. קיימים דיווחים על יעילות התרופה במקרים בהם נכשלו נסיונות טיפוליים אחרים. תופעות הלוואי העיקריות ב-VALPROATE הן השמנה, רעד ולעיתים רחוקות נשירת שיער. מאידך, TOPIRAMATE גורם לידידה במשקל אך עלול לגרום לנמלול בקצות הגפיים וירידה בריכוז. שתי התרופות, בסך הכל, נסבלות היטב והשימוש בהן רב. בהתאם למחלות או מצבים נלווים ניתן להוסיף תרופות נוגדות דיכאון, חוסמי סידן או תרופות נוגדות דלקת.

כאב ראש כרוני יומיומי

לאחרונה מתרבות ההוכחות כי בחלק מן המקרים מיגרנה היא מחלה מתקדמת, ועלולה על כן לעבור מצורה אפיוודית לצורה כרונית יומיומית. שינוי צורני זה (TRANSFORMATION) כרוך ברוב המקרים (70%) בשימוש יתר בתרופות אנלגטיות אולם לעיתים המעבר ספונטני ואינו מובן די צורכו.

ייתכן ונוצרים דפוסים חדשים במערכת העצבים המרכזית (CENTRAL SENSITIZATION), הסף יורד ומערכת הכאב מופעלת מגירויים חיצוניים או פנימיים, שבמצב רגיל אינם גורמים לכאב או להתקף מיגרנה.

מידע זה משנה את השיקולים להתערבות טיפולית מונעת. התערבות מוקדמת עשויה למנוע את התקדמות המחלה לצורה של כאב יומיומי, היווצרות שינויים בלתי הפיכים במח ועמידות משמעותית לטיפולים מכל סוג.

מסקירה זו, ניתן לראות את החשיבות בהכרת הצורות הקליניות השונות של כאבי הראש המגנטיים שכן המגוון רחב והטיפול משתנים בהתאם לאבחנה ולמצבי חולי מקבילים. באחרונה חלה התקדמות רבה בהבנת המנגנונים הפתופיסיולוגיים, דבר המרחיב את אפשרויות הטיפול בחלק הארי של כאבי הראש. ידע זה כבר מניב טיפולים ספציפיים חדשים כגון תרופות מעכבות פעילות CGRP או חומרים וואקטיביים אחרים, המעורבים ביצירת ההתקף המיגרני. תרופות אלו נמצאות בשלב פיתוח.

ד"ר אריה קוריצקי, מנהל היחידה

לכאבי ראש, סגן מנהל מחלקה

נוירולוגית, מרכז רפואי רבין (קמפוס

בילינסון), דוא"ל:

kuritzky@zahav.net.il

ותרופות נוגדות דלקת.

מומלץ להתחיל במינון נמוך ולהעלות בהדרגה. כמו כן, יש להמתין לפחות 6-8 שבועות בכדי לקבוע יעילות הטיפול ולהמשיך בו לפחות 6-8 חודשים. לעיתים ניתן לשלב טיפול חריף כאשר מופיע התקף תוך נטילת הטיפול המונע.

הבחירה בסוג הטיפול המונע תיעשה לפי קיום מחלות נלוות, תופעות הלוואי והתוויות נגד. בנשים בגיל הפריור יש לדאוג למניעת היריון בעת הטיפול.

התרופות שיעילותן הוכחה במחקרים מבוקרים במניעת מיגרנה הן חוסמי ביתא, בהן PROPRANOLOL, METOPROLOL, NADOLOL ואחרות. בקבוצה זו יש להימנע מטיפול בחולים הסובלים מאסתמה, סוכרת תלוית אינסולין ואי ספיקת לב. באנשים העוסקים בספורט תחרותי עלולות תרופות אלה להוריד את הכושר הגופני.

לאחרונה הוגבר השימוש בתרופות נוגדות כפיון כטיפול מונע במיגרנה, כאשר שתי התרופות המובילות הן SODIUM VALPROATE (DEPALEPT) ובתקופה האחרונה ה-TOPIRAMATE (TOPAMAX). מבחינת היעילות, טופירמט דומה ל-VALPROATE אך ייחודית בכך שהיא גורמת לרוב לידידה במשקל. המינון המועדף הוא 100 מ"ג ליום. תופעות הלוואי הן נימול שלרוב חולף ספונטנית, ולעיתים קשירי ריכוז.

בתרופה זו נעשו המחקרים המבוקרים הרחבים ביותר מכל תרופות המניעה במיגרנה. אחד

(PATENT FORAMEN OVALE) שנמצא

בשכיחות גבוהה בעיקר בחולי מיגרנה עם Aura בהשוואה לאוכלוסייה הכללית. כמו כן, לאחרונה דיווחה קבוצת מחקר הולנדית על שכיחות רבה יותר של אוטמים, רובם תת קליניים, במח, בעיקר בצרבלום. מצבים אחרים המצויים בשכיחות יתר בחולי מיגרנה הם: כאבים כרוניים אחרים, בעיקר מוסקולו-סקלטליים כגון כאבי צוואר וכאבי גב תחתון, תופעת רנו (Raynaud), אסטמה ותסמונת המעי הרגיש.

בחירת התרופה תעשה, על כן, על בסיס יעילותה, תופעות הלוואי וקיום מחלה נוספת (COMORBID).

מנגנון הפעולה של תרופות מונעות:

רוב התרופות המונעות יועדו לצרכים אחרים, והתגלו רק במקרה כיעילים במניעת מיגרנה. נוגדי הדיכאון גורמים לוויסות כלפי מטה של קולטני סרטונין וביטא אדרנרגיים. תרופות אנטי כפיוניות מורידות את פעילות הגלומטט ומעלות פעילות GABA. כמו כן הן מווסתות את פעילות תעלות הנתון והסידן. מחקרים עכשוויים מראים כי מתן כרוני של תרופות מונעות חוסמות את היווצרות ה-CORTICAL SPREADING DEPRESSION- העומד ביסוד יצירת התקף המיגרנה. כמו כן, דווח על עיכוב הדלקת הנוירוגנית ומניעת ריגוש (SENSITIZATION) היקפי ומרכזי.

בתרופות המונעות נכללים חוסמי ביתא, תרופות נוגדות דיכאון, תרופות נוגדות כפיון, חוסמי תעלות סידן, אנטגוניסטים לסרטונין מקבוצה 2

1. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. Headache classification committee of the international headache society. Cephalalgia 1988;7:1-96
2. Goadsby PJ, Lipton RB, Ferrari MD. Migraine-current understanding and treatment. NEJM 2002; 346: 257-270
3. Lipton RB, Diamond S, Reed M, Diamond ML, Stewart WF. Migraine diag-

nosis and treatment: results from the American Migraine Study II. Headache 2001;41:638-645
4. Steiner TJ, Stewart WF, Kolodner K, Liberman J, Lipton RB. Epidemiology of migraine in England. Cephalalgia 1999;19:305-306.abstract
5. Lipton RB, Stewart WF, von Korff M. Burden of migraine: societal costs and therapeutic opportunities. Neurology 1997;48:Suppl 3:S4-S9



חומצה ולפרואית במתן תוך- וריד - לאן?

חומצה ולפרואית במתן תוך ורידי במצבים חריפים של סיגרנה ואפילפסיה היא יעילה, מגיעה לרמה תרפאוטית במהירות, קלה לשימוש, בעלת תופעות לוואי מועטות ביותר ומהווה אלטרנטיבה טובה לטיפול בחולים שזקוקים לטיפול פרנטרלי שישפיע תוך זמן קצר

ד"ר רונית גלעד

טיפול מונע בחומצה ולפרואית כנגד מיגרנה פורסם בשנת 1989 על ידי החוקר האמריקאי Diamond. עם זאת, מנגנון הפעולה של חומצה ולפרואית במיגרנה לא ידוע באופן מדויק. אחד מהמנגנונים המשוערים הוא דיכוי של האקסיטביליות הקורטיכלית. ידוע כי במיגרנה עם אאורה יש גל של היפראקסיטביליות קורטיכלית המתפשט לאורך קליפת המח מהאזור האוקסיפיתלי לכיוון האזור הקדמי. גל זה גורם לדפולריזציה הקשורה להיפראמיה קורטיכלית. לפי המשוער, האירוע הקורטיכלי הזה גורם לגירוי של עצב הטריגמינלי וכן לתגובה דלקתית.

ההשפעה המודולטורית של חומצה ולפרואית על תעלות נתרן וסידן, גורמת לעיכוב השפועל המוחי. ההשפעה של חומצה ולפרואית על העיכוב הנוירוגני והדלקתי במיגרנה דרך רצפטורי GABA הוכחה במודל חיה. הטיפול המקובל כיום במיגרנה בהתקף

בדם הוא בתוס שעה ראשונה להזרקה התוך ורידית.

חומצה ולפרואית עוברת מטבוליזם בכבד. החומצה הוולפרואית מעלה את רמות ה-GABA (Gama-aminobutyric acid), דרך שפעול של GAD (Glutamic Acid Decarboxylase), וכמו כן היא מעכבת את האנזים GAT - GABA Aminotransferase או GABA - T, שמשותף בתהליך הפירוק של GABA.

כאבי ראש

תרופות אנטי אפילפטיות נמצאו כיעילות בטיפול במיגרנה מאז שנות ה-50 וה-60. התרופות האנטי אפילפטיות הראשונות לשימוש בהתקפי מיגרנה היו פניטואין ופנוברביטל. בהמשך, בשנות ה-70 נבדק קרבמזפין בטיפול במיגרנה, אבל התוצאות היו מאכזבות. התיאור הראשון בספרות על

חומצה ולפרואית במתן פומי נמצאת בשימוש רחב מזה שנים רבות וידועה כתרופה בעלת יעילות ובטיחות טובים. התרופה משמשת מזה שנים רבות לטיפול בהפרעות שונות הכוללות מחלות כמו אפילפסיה כללית ומוקדית, טיפול מונע במיגרנה, וכן טיפול במחלות נפש כגון מחלות ביפולריות שבהן התרופה פועלת כמייצבת מצב רוח וכן במצבי מניה.

נפח הפיזור הממוצע במבוגרים הוא 0.02 ± 0.15 L/kg. בחולים מבוגרים המטופלים בחומצה ולפרואית כמונותרפיה, הפינוי הוא 1 ± 7 מ"ל/שעה/ק"ג. יש לקחת בחשבון כי חומצה ולפרואית קשורה לחלבון בדם ב-85%-95%, וככל שהריכוז שלה עולה, כך תעלה גם כמות התרופה הלא קשורה שיכולה לגרום לטוקסיות. מנת העמסה מקובלת 15-20 מ"ג לק"ג למרות שיש מחקרים רבים המשתמשים במינונים שונים. הזמן לשיא הריכוז שלה



חריף הוא שימוש בטרופטנים שהם אגוניסטים סרוטונין (HT-1B/ID 5) כמו SUMATRIPTAN. חלק מהחולים לא מגיבים לטיפול זה או אינם יכולים להשתמש בתרופות אלה עקב התוויות נגד, רגישות או אי יכולת לבלוע, ולכן אפשרות נוספת היא שימוש אלטרנטיבי בחומצה ולפרואית במתן תוך ורידי. העדות הראשונה ליעילותה פורסמה על ידי NORTON בשנת 2000 שתאר מקרים עם Status migrainosus שטופלו בחומצה ולפרואית תוך ורידי עם יעילות וסבילות טובים. באותה שנה, תאר Mathem 61 חולים שטופלו בחומצה ולפרואית במינון של 300 מ"ג. הפעולה החלה תוך 8 דקות מעת ההזרקה ויעילות מלאה הושגה תוך 25 דקות. שיפור משמעותי הופיע ב-73% מהחולים.

הידרוארגוטאמין בשילוב עם מטוקלופרמיד

Edwards השווה (בשנת 2001) את היעילות והסבילות של טיפול על ידי דהידרוארגוטאמין במתן תוך שרירי (1 מ"ג) בשילוב עם מטוקלופרמיד 10 מ"ג, לחומצה ולפרואית במתן תוך ורידי במינון של 500 מ"ג.

שיפור הופיע תוך שעותיים ב-60% מהחולים עם חומצה ולפרואית וב-50% מהחולים עם ארגוטאמין. לאחר 4 שעות היעילות הושוותה, אבל תופעות לוואי הופיעו בקבוצה עם ארגוטאמין ב-15%, ובאף אחד מהחולים שטופלו עם חומצה ולפרואית.

חומצה ולפרואית תוך ורידית נוסתה גם בחולים עם Chronic daily headaches. חולים אלה קיבלו מנת המעסה של 15 מ"ג לק"ג ובהמשך 5 מ"ג לק"ג כל 8 שעות במשך מספר ימים. 80% הגיבו לטיפול והסבילות הייתה טובה.

מחקרים אלה מראים יעילות וסבילות טובה של חומצה ולפרואית לפחות כמו דהידרוארגוטאמין בטיפול חריף בכאבי ראש מיגרנוטיים.

גם במחלקתנו יש ניסיון טיפולי ב-20 חולים שהגיעו לחדר מיון עם התקף מיגרנה חריף שלא הגיב לטיפול עם טריפטנים או אלננטיקה וטופלו בחומצה ולפרואית תוך ורידי במינון של 600 מ"ג. התרופה ניתנה בעירוי בהזלפה איטית במשך כ-20 דקות עם 80% שיפור בהתקף, ורוב החולים שוחררו הביתה ללא צורך באשפוז ולא נצפו תופעות לוואי.

במאמר שפורסם ע"י Stilman ב-2004, טופלו חולים עם סוגים שונים של כאבי ראש בחומצה ולפרואית תוך ורידי במינון של 500 מ"ג, ובהמשך אם לא הייתה הטבה הגיעו עד

מינון של 1200 מ"ג.

אחוז החולים שמצבם השתפר במינון הראשוני היה 57% והתרופה נמצאה בטוחה ויעילה. במאמר שפורסם ב-2005 נבדקו חולים שטופלו במתן חומצה ולפרואית תוך ורידי במינון של 800 מ"ג, בהשוואה ל-Lysine Acid Acetylsalicylic (1000 מ"ג תוך ורידי). התרופות נמצאו יעילות וסבילות באותה מידה.

לסיכום: חומצה ולפרואית במתן תוך ורידי היא אלטרנטיבה טובה בחולים שמגיעים לחדר מיון עם סוגים שונים של כאבי ראש אשר לא הגיבו לטיפול המקובל כמו אלננטיקה חזקה ו/או טריפטנים וכן לחולים שסובלים מהקאות ואינם יכולים לקחת תרופות באופן פומי או מפתחים תופעות לוואי.

המינון של חומצה ולפרואית נע בין 500-1200 מ"ג במתן תוך ורידי לפי מאמרים שונים ועדיין אין מדיניות חד משמעית לגביה. יש צורך במחקרים נוספים שיבחנו מינונים שונים ואולי גבוהים יותר להשגת יעילות גבוהה יותר של התרופה.

אפילפסיה

חומצה ולפרואית היא תרופה אנטי אפילפטית ידועה ביעילותה מזה שנים רבות. חומצה ולפרואית קיימת בגרמניה לשימוש משנת 1996 ואושרה לטיפול על ידי ה-FDA בשנת 1997 לטיפול באפילפסיה מסוג absence ו-complex partial seizures במינון של 20 מ"ג לק"ג.

יש מצבים שונים בחולי אפילפסיה שבהם נדרש טיפול פרנטרלי, אם בגלל שהחולה לא מסוגל לקבל טיפול פומי או בגלל שיש צורך בהעמסה מהירה של התרופה על מנת להגיע במהירות לרמה תרפאוטית בדם, כמו למשל בסטטוס אפילפטיקוס.

התרופות האנטיאפילפטיות שקיימות כיום למתן תוך ורידי הן בנזודיאזפינים, פניטואין ופנוברביטל שלכולן תופעות לוואי משמעותיות של סדיה, הפרעות נשימה והפרעות קצב לב.

מספר מאמרים שפורסמו ב-5 השנים האחרונות דיווחו על הצלחה בטיפול תוך ורידי בחומצה ולפרואית במצבים של סטטוס אפילפטיקוס במינוני העמסה שונים עד 45 מ"ג לק"ג, כשהיעילות שנמצאה נעה בין 66%-100% בסטטוס ובהתקפים חוזרים בשלבים החריפים.

מאמר שפורסם על ידי Peters וחב' ב-2005, תאר חולים אפילפטיים שטופלו במתן חומצה

ולפרואית תוך ורידי במצבי חרום כולל סטטוס אפילפטיקוס. שיפור בהתכווצויות הופיע בכ-80% מהחולים עם מיעוט של תופעות לוואי קלות (מינון 4-16 מ"ג לק"ג שניתנו תוך 5-10 דקות).

מחקרים ספציפיים בדקו את יעילות מתן החומצה והולפרואית במצבים של סטטוס אפילפטיקוס כתרופה בודדת או בהשוואה לפניטואין. כל המחקרים היו השוואתיים פתוחים. במחקר שפורסם ב-2005, המינון נע בין 10-78 מ"ג לק"ג.

מחקר שפורסם ב-2006 השתמש במינון של 30 מ"ג לק"ג והיה פרוספקטיבי בהשוואה לטיפול בפניטואין.

מחקרים אלה הראו יעילות שנעה בסביבות 60% עם חומצה ולפרואית לעומת 42% בקבוצת הפניטואין. תופעת לוואי היו בודדות וכללו ירידה בלחץ דם, הפרעות קלות בתפקודי כבד ונדיד דיכוי נשימתי. המינונים שניתנו במחקרים השונים לא היו קבועים.

במאמר שפורסם לפני שנה על ידי Agarwal וחב', נמצא כי יעילות התרופה דומה לזו של פניטואין (88% לעומת 84% בהתאמה) וגם לא היה הבדל בתופעות הלוואי.

מניסיון המחלקה, במחקר השוואתי שבוצע בחולים עם סטטוס אפילפטיקוס וכן התקפים אפילפטיים מרובים חוזרים שטופלו בחומצה ולפרואית תוך ורידי במינון של 30 מ"ג לק"ג בהשוואה לפניטואין 18 מ"ג לק"ג, נמצאה יעילות דומה בין התרופות, אך מספר תופעות הלוואי בקבוצה שטופלה בפניטואין היה גבוה יותר יחסית לטיפול בחומצה ולפרואית.

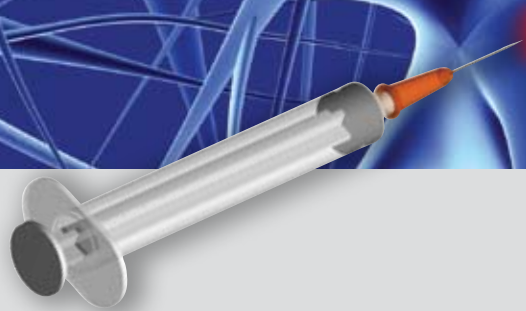
הפרעות נפשיות

ישנם מספר תיאורי מקרים על טיפול תוך ורידי בחומצה ולפרואית במקרים של הפרעות ביפוריות או במצבי מניה חריפה שבהם לא ניתן לקבל את התרופה באופן פומי.

לסיכום, ניתן לסכם כי חומצה ולפרואית במתן תוך ורידי שניתנת במצבים חריפים שונים יעילה, מגיעה לרמה תרפאוטית במהירות, קלה לשימוש, בעלת תופעות לוואי מועטות ביותר ומהווה אלטרנטיבה טובה לטיפול בעיקר בחולים שזקוקים לטיפול פרנטרלי שישפיע תוך זמן קצר עם תופעות לוואי מועטות.

**ד"ר רונית גלעד, מחלקה ניוורולוגית,
בי"ח וולפסון, חולון, דוא"ל:
gilad-ar@zahav.net.il**

בטאפרון ומעבר...



**תוצאות מחקר BEYOND מאשרות כי המינון האופטימלי לתרופת
הבטאפרון הינו המינון המקובל כיום (250 מק"ג). התוצאות מדגימות
יעילות גבוהה של 78% בהפחתת תדירות התקפים בטרשת נפוצה**

ד"ר שלמה פלכטר

טרשת נפוצה הינה מחלה כרונית קשה הנמנית על המחלות האוטואימוניות. מחלה זו גורמת לפגיעה במערכת העצבים המרכזית, כאשר אנשים עם נטייה גנטית שאינה מוגדרת עדיין, נחשפים לפקטורים סביבתיים הגורמים לתגובה משובשת של מערכת החיסון. בטרשת נפוצה מערכת החיסון מייצרת נוגדנים ותוקפת את הגוף על ידי פגיעה במיאלין, במערכת העצבים המרכזית. כתוצאה מכך נגרמים נזקים במסילות השונות הגורמים להפרעה במוליכויות החשמליות, העלולה להתפתח לליקויים תפקודיים.

המחלה שכיחה יותר בגילאים 20-40, כאשר הגיל הממוצע להופעת סימני המחלה הוא באמצע העשור השלישי. שכיחות המחלה גבוהה יותר בקרב נשים ביחס של 1:2.5 בערך.

אודות בטאפרון

בטאפרון הינה תרופת המטרה הראשונה שאושרה לטיפול בטרשת נפוצה. התרופה נמנית על קבוצת האינטרפרונים מסוג ביתא, הכוללת גם את רביף ואוונקס. תרופות אלו מותוות לטיפול בטרשת נפוצה מסוג התקפי, להפחתת תדירות התקפים קליניים

ולצורה המשנית-מתקדמת, ולאחרונה הומלצה גם לעיכוב התפתחות נכות קבועה החל מהאירוע הראשון במחלה CIS (Clinically Isolated Syndrome). השימוש בתרופה זו הינו הרחב ביותר בקרב הטיפולים השונים בטרשת נפוצה. בטאפרון הינו הטיפול היחיד המאושר לכל הסוגים ההתקפיים של המחלה, מטיפול מוקדם לאחר התקף ראשון (CIS), דרך השלב ההתקפי-הפוגתי ועד לשלב המתקדם במחלה. מעל 16 שנות מחקר-מעקב בבטאפרון הראו כי הטיפול הינו בטוח לשימוש וסביל בקרב חולי טרשת נפוצה.

כאשר משווים נתונים בין מחקרים קודמים שהתקיימו לפני 20-15 שנים לבין המחקרים העדכניים. ניתן למצוא הבדלים אשר יכולים להשפיע באופן משמעותי על התוצאות. למשל נתוני המטופלים לפני הכללתם במחקר. משך המחלה. חומרת נכות ומספר התקפים בשנתיים שקדמו למחקר

מחקר BEYOND:

לאחרונה הוצגו תוצאות מחקר חדש עם התרופה בטאפרון. BEYOND (The Betaferon Efficacy yielding outcomes of a new dose study) הינו מחקר בינלאומי שלב 3, rater - blinded, מ-198 מרכזים ב-26 מדינות כולל ישראל. המחקר כלל שלוש זרועות טיפול ביחס של 2:2:1. בטאפרון במינון 500 מ"ג בהזרקה תת-עורית אחת ליומיים, בטאפרון במינון 250 מ"ג בהזרקה תת-עורית אחת ליומיים וקופקסון במינון 20 מ"ג בהזרקה תת-עורית כל יום. משך הטיפול היה משנתיים ועד 3.5 שנים, בחולים חדשים הסובלים מטרשת נפוצה מסוג התקפי-הפוגתי.

מחקרים קודמים הצביעו על קשר בין מינון ותדירות הזרקה בטיפול באינטרפרון-ביתא לבין יעילות הטיפול (OPTIMS, IDEAS). על רקע זה הוחלט לבדוק יעילות טיפול בבטאפרון במינון של 500 מ"ג אל מול בטאפרון במינון 250 מ"ג, המינון המקובל כיום בעולם, ולהשוותו לטיפול בקופקסון. המחקר בדק יעילות וסבילות לתרופה מבחינת תדירות התקפים, קצב התקדמות המחלה והופעת נגעים ב-MRI לאורך שנתיים וסבילותה. כמו כן נבדקו נתונים נוספים שכללו נתונים לגבי איכות חיים, פרמקוגנטיקה, סמנים אימונולוגיים ונתונים על בטיחות הטיפולים.

70% ממשתתפי המחקר היו נשים בגיל ממוצע של 35.5 עם מחלת טרשת נפוצה במשך כ-5 שנים. מספר ההתקפים בשנה שקדמה למחקר היה 1.6 בממוצע, ודרגת הנכות על פי מדד EDSS הייתה 2.3 בממוצע. נפח נגעים מסוג T2 היה 6.0 מ"ל ונפח נגעים מסוג T1 היה 0.5 מ"ל בממוצע בעת הכניסה לניסוי.

התוצאות הראו כי בכל זרועות המחקר נמצאה יעילות גבוהה ודומה בהפחתת תדירות ההתקפים. בטאפרון במינון המקובל כיום (250 מ"ג) שהוכח כמינון האופטימלי, נמצא יעיל בהפחתת תדירות התקפים ב-78%.

היתרון לבטאפרון במינון 250 מ"ג נמצא בהפחתת הופעת נגעים חדשים במח מסוג T2 בהדמיה מגנטית ב-MRI. 17.3% עלייה בנגעים מסוג T2 בקבוצת מטופלי קופקסון בהשוואה ל-9.9% בקבוצת בטאפרון.

עם משך מחלה ארוך של 8 שנים, אשר מצבם הקליני היה מתקדם. בקרב מטופלים אלו, טיפול באינטרפרונים הצליח להראות הפחתה בתדירות התקפים ב-30%-40% בלבד. כיום, כאשר במחקרים נכללים מטופלים עם משך מחלה קצר יותר ומצב קליני טוב יותר, אנו ערים לתוצאות קליניות טובות בהרבה בהפחתת התקפים בכ-80%.

לאחרונה הוכנס טיפול אימונוסופרסיבי חדש (נוגדן המדכא פעילות גורמים במע' החיסון) בשם טיסברי (Natalizumab) שניתן אחת לחודש לחולי טרשת נפוצה. תוצאות המחקר בטיסברי הראו יעילות של 68% הפחתה בתדירות התקפים וכן הפחתה בהופעת נגעים חדשים ב-MRI. בקבוצת המחקר שנדגמה הוכללו חולים עם משך מחלה קצר יחסית, כאשר מצבם הקליני טוב יותר בהשוואה לחולים שהוכללו במחקרים שהתקיימו לפני שנים. למרות נוחות הטיפול בטיסברי, בטיחות הטיפול לטווח הארוך עדיין אינה מבוססת עקב תופעות לוואי שנתגלו עם חשש להופעת זיהומים מסכני-חיים. הטיפול בטיסברי הומלץ לכן רק כקו שני לחולים קשים שנכשלו בטיפולים המוכרים עקב חוסר יעילות או תופעות לוואי קשות, או במצבים בהם המחלה מאד אקטיבית.

תוצאות מחקר ה-BEYOND תומכים גם בגישה של הטיפול המוקדם בקרב חולי טרשת נפוצה, כאשר המחלה בתחילה ואפילו החל מההתקף הראשון. מחקר BENEFIT הדגים כי מתן טיפול מוקדם לאחר התקף ראשון בטרשת נפוצה מפחית ב-40% את הסיכון להתקדמות ברמת הנכות הקבועה במחלה (Kappos et al., 2007). בעקבות נתונים אלו הומלץ להרחיב את ההתוויות בטיפול בבטאפרון כמעכב נכות קבועה, כאשר ניתן לחולי טרשת נפוצה לאחר ההתקף הראשון.

סיכום: תוצאות מחקר BEYOND מאשרות את היעילות והסבילות הטובים שקיימים במינון המקובל של בטאפרון 250 מ"ג. מינון זה נמצא אופטימלי עבור חולי טרשת נפוצה מאובחנים חדשים. טיפול בבטאפרון מפחית את תדירות התקפים ב-78%. לבטאפרון שניתן כטיפול מוקדם לאחר התקף ראשון יש יתרון משמעותי מבחינת הפחתת תדירות התקפים וירידה משמעותית בסיכון להתקדמות דרגת הנכות במחלה ב-40%.

ד"ר שלמה פלכטר, מנהל השירות לטרשת נפוצה, מרכז רפואי אסף הרופא. מנהל מח' ניוירולוגית מחוז ת"א-יפו, שירותי בריאות כללית

הקשר המדויק בין הופעת נגעים ב-MRI לבין המצב הקליני של המטופל אינו ברור דיו, אולם להופעת נגעים חדשים במח מסוג T2 יש ככל הנראה קשר להתקדמות המחלה ודרגת הנכות, יכולת קוגניטיבית ומשך הזמן עד להתקדמות למחלה מסוג משני-מתקדם (PRISMS, Li. et al). בנוסף, נמצא במחקרים ארוכי-טווח של 16 שנים כי לרמה הבסיסית של נגעים מסוג T2 יש קשר עם התקדמות דרגת הנכות (Ebers et al).

הבדל נוסף שנצפה במהלך הניסוי היה בין רמת הסבילות לשתי התרופות. תרופת הבטאפרון, על שני מינוניה, נמצאה כבעלת סבילות טובה יותר בהשוואה לקופקסון. שיעור תופעות הלוואי בקרב מטופלים בבטאפרון נמצא נמוך לעומת קופקסון. תגובה מקומית באזור ההזרקה נמצאה נמוכה ב-27% בקרב מטופלי בטאפרון בהשוואה לקופקסון. שיעור הנשירה מטיפול תרופתי נמצא נמוך ביותר בקרב מטופלי בטאפרון במינון המקובל. 13% נשרו מטיפול בבטאפרון בהשוואה ל-17% נשירה מטיפול בקופקסון. הסבילות לטיפול כרוני הינה משמעותית ביותר במחלה ארוכת שנים כמו מחלת הטרשת הנפוצה.

חדש מול ישן...

הנתונים החדשים שהתקבלו במחקר BEYOND מעמידים את הטיפולים באמצעות התרופות האימונומודולטוריות בטרשת נפוצה באור חדש. תוצאות המחקרים כיום הינן טובות יותר בכל הפרמטרים שנבדקו (הפחתת תדירות התקפים והתקדמות דרגת הנכות) בהשוואה לתוצאות המחקרים שהתקיימו בתחילת שנות ה-90. כאשר משווים נתונים בין מחקרים קודמים שהתקיימו לפני 15-20 שנים לבין המחקרים העדכניים, ניתן למצוא הבדלים אשר יכולים להשפיע באופן משמעותי על התוצאות. למשל נתוני המטופלים לפני הכללתם במחקר: משך המחלה, חומרת נכות ומספר התקפים בשנתיים שקדמו למחקר. במחקרים הקודמים נתוני המטופלים היו מתקדמים יותר בהשוואה למטופלים במחקרים העדכניים. על כן, כיום, כאשר מטופלים רבים נכללים במחקר כאשר מצב מחלתם "קל" יותר, הם נהנים מתוצאות טובות יותר מבחינת יעילות הטיפול. לדוגמא, לפני 16 שנים נכללו במחקר מטופלים

הערכת סכנת נפילות בעבודה נוירולוגית

דו"ח תת-הוועדה לסטנדרטים של האיכות מטעם האקדמיה האמריקנית לנוירולוגיה

מדור חדש זה יסקור מחקרים מקיפים מהעולם בנושאי נוירולוגיה - הנחיות, הערכות, הנחיות ומסקנות לטיפול ומניעה



Tinetti Mobility Scale (רמה B).
אין מספיק עבודות כדי לקבוע יעילות הערכות הליכה ושיווי משקל מעבר
לבדיקה נוירולוגית שגרתית מכוונת.

המלצות

1. כל מטופל עם אחד מגורמי הסיכון לנפילות חייב להישאל לגבי נפילות
בשנה האחרונה (רמה A).
2. כאשר נדרשת הערכה מעמיקה יותר ומעבר להערכה המכילה בדיקה
נוירולוגית מלאה, בדיקת ראייה והערכה קוגניטיבית, נתן לשקול מדידות
נוספות, כגון מבחני Timed Up and Go ו־Get Up And Go, יכולת לקום
ללא תמיכה משיבה, וכן טולם Tinetti Mobility Scale (רמה B).

המלצות למחקרים עתידיים

קיים צורך במחקרי מעקב נוספים לצורך ניבוי גורמי סיכון לנפילות באוכלוסיות
נרחבות יותר ובמיוחד בקרב הלוקים במחלות נוירולוגיות הפוגעות בהליכה,
תנועתיות ובשיווי משקל.

מבלבה: ד"ר מיכאל מורדוכוביץ
דוא"ל: michaelmo@clalit.org.il

..... **רשימת מקורות**

Practice Parameter: Assessing patients in a Neurology practice for risk of falls (an
evidence-based review)
Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology
David J. Thurman, MD, MPH, Judy A. Stevens, PhD and Jaya K. Rao, MD, MHS

הנחיות להפחתת נפילות

בשנים האחרונות פורסמו הנחיות שיישומן מצליח להפחית סכנת נפילות בקרב
קשישים. בהתאם להנחיות אלה, תרגולי שיווי משקל ותרגולי הליכה (כולל
תמיכה באביזרים) והפחתת צריכת תרופות (במיוחד תרופות בעלות השפעה
על מערכת העצבים המרכזית) - יעילים עבור קשישים החיים בסביבה רגילה.
במודעות סיעוד נמצאו כייעילות תוכניות תמיכה, הדרכה של הצוות המסייע,
שימוש באביזרי תמיכה וצמצום תרופות. הנחיות אלה לא סגוליות לחולים
במחלות נוירולוגיות ולא אומתו בקבוצת קשישים הנמצאים בסיכון מוגבר
במיוחד לנפילות. דווקא לנוירולוגים ניתנת אפשרות לאתר חולים כאלה
במטרה להגיש להם עזרה והדרכה לצורך מניעת נפילות.
מטרת הדו"ח הנוכחי הייתה לנסות לענות למספר שאלות, וביניהן - אילו
מחלות נוירולוגיות קשורות במיוחד לנפילות? האם קיימים מודים המתאימים
במיוחד לחולים הלוקים במחלות נוירולוגיות ממושכות?

סוגי נפילות

ניתן להגדיר נפילה כאירוע פתאומי, מקרי ולא צפוי אשר גורם לאדם למצוא
את עצמו מוטל על הקרקע. בדרך כלל לא נכללות במחקרים נפילות אשר
אירעו בתנאי סביבה קשים במיוחד (לדוגמה החלקה על קרח) או בעקבות
פעילות לא שגרתית (לדוגמה פעילות ספורטיבית או בעקבות דחירה). כמו כן,
נפילות הנובעות מאובדן הכרה, נחשבות כאירועים נפרדים (למשל, בעקבות
פרוסט או התעלפות) מכיוון שאלה דורשות טיפול במחלה בסיסית. הסקירה
הנוכחית הוקדשה למחקרים העוסקים בנפילות שלא כתוצאה מאובדן הכרה,
ובמחקרים בהם נפילה הייתה מרכזית.

מסקנות

חולים הלוקים בשבץ מח, בשיטיון או בהפרעות הליכה ושיווי משקל או אלה
שנתמכים באביזרי הליכה, נמצאים בסיכון מוגבר לנפילות (רמה A).
מחלות נוירולוגיות כגון מחלת פרקינסון, נוירופטיות היקפיות, חולשה או
חוסר תחושה ברגליים, לצד ירידה חמורה בחדות ראייה, הם מצבים שככל
הנראה מעלים סיכון לנפילות (רמה B).
גורמי סיכון נוספים לנפילות כוללים גיל מתקדם, חולשה כללית בקשישים,
מחלות מפרקים, הפרעה בתפקוד היומיומי, דיכאון ונטילת תרופות בעלות
השפעה על מערכת העצבים המרכזית (כדורי הרגעה, נוגדי דיכאון ונוגדי
פסיכוח).

היסטוריה של נפילה בתקופה האחרונה מנבאת נפילות עתידיות (רמה A).
כלי הערכה המסוגלים כנראה לנבא נפילות עתידיות הם מבחן Timed Up and Go,
מבחן Timed Up and Go, הערכת יכולת לקום משיבה, וסולם

היפותרמיה כשיטה טיפולית באיסכמיה צוברלית ובחבלת ראש טראומטית



טיפול בהיפותרמיה כנגד התהליכים המזיקים שגורמים לנזק כתוצאה מאיסכמיה צרברלית או חבלת ראש טראומטית

קונסטנטין איטין

איסכמיה, יש דמיון רב בין התהליכים אשר גורמים לנזק המשני לאחר TBI ובאזור ה-penumbra, בזמן איסכמיה מוחית. לכן, גם השיטות הטיפוליות נגד התהליכים המזיקים המאוחרים הללו, יכולות להיות דומות. המטרה בטיפול היא להקטין הפעלה של תהליכים טוקסיים ולהגביר פעילות של מנגנונים נירופרוטקטיביים אנדוגניים.

טיפולים אפשריים

הטיפול היחיד המאושר היום כטיפול לשבץ איסכמי, הוא תרומבוליזה מוקדמת, המאפשרת רה-פרפוזיה אל האזור האיסכמי. אם רה-פרפוזיה מושגת מוקדם מספיק, היא יכולה להקטין את הנזק האיסכמי במידה מסוימת. טיפולים אפשריים למניעת הנזק המשני הנוצר לאחר חבלת ראש טראומטית ושבץ איסכמי, אשר נמצאים עדיין במחקר, כוללים:

חומרים המעכבים שחרור או פעילות של חומצות אמינו אקסיטוריות הגורמות לנזק שימוש באנטיאקסידנטים.

שימוש בחומרים נוגדי דלקת.

מניעת תהליכים תוך תאים המביאים לאפופטוזיס של התא.

מתן חומרים המונעים כיווץ של כלי הדם במח ומאפשרים רה-פרפוזיה והקטנת איסכמיה.

למרות שטיפולים אלו נראו כיעילים בחיות מודל, הם הראו חוסר פעילות או פעילות נמוכה מאוד במחקרים שנעשו בבני אדם. יתכן שיש מקום לנסות לטפל במספר שיטות שונות בו זמנית, כדי לעכב בבת אחד מספר מסלולים הגורמים לנזק, למצוא טיפול אחד הפועל כנגד מספר מנגנונים מזיקים או לנסות להפעיל מנגנונים אנדוגניים מגנים¹.

היפותרמיה

שיטה טיפולית אפשרית נוספת, היא שימוש בהיפותרמיה. היפותרמיה כשיטה תרופוטית,

חת הסיבות לנזק מוחי, היא חבלת ראש טראומטית TBI (Traumatic Brain Injury) הנגרמת מפגיעה חיצונית חזקה באזור הראש. פגיעה זו מפעילה מהלך אירועים המאופיינים בהפעלה של תגובות מולקולאריות ותאיות עם נזק משני במח הכולל דימומים, בצקת ואירועים איסכמיים בגלל וואזוקונסטריקציה ופגיעה בניקוז הווריד. הנזק הולך ומתפתח תוך הפעלת מסלולים ביוכימיים וגורם לפגיעה משנית בתאים שנמצאים מסביב למקום החבלה. TBI קשה יכול לגרום למוות תוך דקות בגלל דיכוי נשימה. מוות יכול להיגרם גם לאחר זמן ממושך מאז הפגיעה, בגלל הנזק המשני.

איסכמיה מוחית, היא סיבה אחרת לנזק מוחי. פתולוגיות רבות עלולות לגרום לאיסכמיה, אך המשותף לכולן הוא ירידה משמעותית ואף עצירה של זרימת דם למח. כתוצאה מחסר באספקת דם, נוצר מחסור בחמצן וגלוקוז לרקמת המח. נוירונים רגישים מאוד למחסור בשני חומרים אלו, ולכן כשמדובר על איסכמיה ממושכת ובאזור רחב דיו - חסר כזה עלול לגרום, בסופו של דבר, למוות של התאים. התאים הראשונים שימותו, הם תאים הנמצאים במרכז האזור האיסכמי - ischemic core. מותם עלול להתרחש תוך דקות ספורות מרגע תחילת האיסכמיה. מסביב לליבה זו של תאים מתים נוצר אזור המכונה - ischemic penumbra. אזור זה מאופיין בזרימת דם ירודה, אך התאים עדיין חיים. יחד עם זאת, תאים אלו נתונים תחת תהליכים פתולוגיים שונים, הפוגעים בהם ואף יכולים להביא למוותם תוך זמן קצר למדי - בסביבות 6 שעות. רה-פרפוזיה (חזרה של זרימת דם) ספונטאנית, שמתרחשת זמן מסוים לאחר תחילת האיסכמיה, יכולה למנוע את הנזק המתפתח, אך לרוב היא מופיעה מאוחר מדי, כאשר תאים רבים כבר מתו. למרות האטיולוגיה השונה של TBI ושל

ידועה עוד מזמנים קדומים. היפותרמיה כטיפול נירופורטקטיבי מניעת מפני איסכמיה ומגן בזמן האיסכמיה, נמצאת בשימוש כבר משנות ה-50 של המאה הקודמת לצורך ניתוחים קרדיוסקולריים. בשנות ה-50 וה-60 נוסה טיפול בהיפותרמיה בנפגעי TBI. למרות שהוא נראה כיעיל בחיות מעבדה, הוא נכשל במבחנים קליניים בבני אדם, בגלל בעיות בהשריית היפותרמיה, תופעת לוואי וחוסר יעילות. בשנות ה-80 החלו שוב לחקור את ההיפותרמיה כטיפול אפשרי לאחר TBI ושכן איסכמי, בעיקר משום ששמו לב לכך, כי אצל מטופלים לאחר שבץ איסכמי, בהם התרחשה היפותרמיה ספונטאנית מוקדם לאחר האירוע, התוצאות ארוכות הטווח של פעילות מוחית היו טובות יותר.

היפותרמיה תרופיטית חייבת להיות מבוקרת ומושרית על ידי שיטות מוכחות. הואיל וטמפרטורה מתחת ל-28°C דורשת הנשמה מלאכותית וטמפרטורה מתחת ל-20°C עוצרת את פעילות הלב, ההיפותרמיה שאותה ניתן להשרות לצורכי טיפול חייבת להיות בין 36 ל-28°C. כדאי להשרות היפותרמיה כמה שיותר מוקדם, על מנת להצליח לעכב את התהליכים המזיקים המוקדמים. כמו כן, משך ההיפותרמיה חייב להיות ארוך דיו, כדי להצליח לעכב בצורה טובה את התהליכים הפוגעים. אסור שקצב החזרה לטמפרטורות רגילות של הגוף (rewarming) יהיה מהיר מדי, כי הדבר מזיק. סיבוכים מאוחרים של היפותרמיה תרופיטית מבוקרת כוללים סיבוכים לבביים (לדוגמה ventricular fibrillation), ירידה ביכולת הקרישיות (קואגולופתיה) וזיהומים². אך לרוב, היפותרמיה מבוקרת בשימוש נכון בטוחה ולא מעלה בהרבה את אחוז מקרי הסיבוכים בהשוואה לנורמוטרמיה³.

היפותרמיה פועלת כנגד מספר מנגנונים מזיקים. פעילותה היא דרך הקטנת דגדגיה של חלבונים ציטוסקלטאליים; אקסיטוטוקסיות; ייצור רדיקלים חופשיים; תצרוכת אנטיאוקסידנטים אנדוגניים; מטבוליזם מוח; צריכה אנרגטית; דלקת עם הצטברות נוירופיליים; ייצור לויקוטריאנים; ייצור IL-1β; חידירות BBB; אפופטוזיס; שינויים בזרימת דם צרברלית; שטפי דם; בצקת מוחית; לחץ דם תוך גולגולתי; בצקת של המוח וכתוצאה מכך herniation, שגורמת להתמוטטות כלי כמו כן, היפותרמיה מייצבת את ממברנת התא תוך שמירה על פלואידיות של ממברנות ליפופורטאניות. מאידך, היפותרמיה, אפילו קלה, פוגעת קשות וגורמת למות הנוירונים. ההיפותרמיה, אם כן, עונה למעשה על כל

הדרוש מטיפול נירופורטקטיבי: מנגנון פעולה רחב כנגד מספר גדול של תהליכים הפוגעים בתא. אין בעיה של חידירות ל-CNS (הבעיה היא בשיטה, שתוכל להוריד את הטמפרטורה מספיק מהר). בשימוש נכון, השיטה בטיחותית ועם מעט סיבוכים ותופעות לוואי, אשר ניתן לטפל בהם בקלות יחסית, ולא ידועות אינטראקציות עם תרופות תרומבולטיות או נירופורטקטיביות אחרות.

אפשרויות הקירור

ניתן לקרר את הגוף ולגרם להיפותרמיה באמצעות מספר דרכים:

1. קירור חיצוני סיסטמי על ידי עיטוף הגוף בשמיכות שדרן זורמים מים קרים - שיטה זו נוחה לשימוש וברת ביצוע בתנאי בית חולים, אך עוברות מספר שעות עד שהגוף מגיע להיפותרמיה המוגדרת כקלה, ומטופלים "בעלי גוף" לרוב לא מגיבים כלל ולא הופכים להיפותרמיים. בנוסף, יש לתת מרפי שרירים וחומרים מדכאי כאב למניעת רעד, אשר עלולים לגרום לזיהום בדרמי הנשימה, במיוחד לאחר שימוש ממושך.

2. קירור סלקטיבי של הראש - היתרון בשיטה זו, הוא שאין תופעות לוואי סיסטמיות הנובעות מקירור. חסרונה בכך, שקירור סלקטיבי של הראש מוריד לאט מדי את טמפרטורת המוח באוכלוסיה בוגרת ולפעמים לא מצליח להוריד כלל. הוא מהיר ויעיל רק בתינוקות או בחיות קטנות ונעשה על ידי הזרמת אוויר קר על הראש או עיטוף הראש בשקית עם קרח.

3. קירור מתוך פנים הגוף על ידי הזלפה תוך ורידית או תוך עורקית של נוזלים קרים - מהירות השריית היפותרמיה גבוהה יחסית. חסרון שיטה זו - לא ניתן להזריק נפח גדול מדי. ניתן להחזיר בלון לתוך הווריד שדרן מזרימים נוזלים קרים. שיטה זו פותרת את בעיית הנפח. עדיין לא נמצאת בשימוש קליני.

4. הוצאה של דם מחוץ לגוף, קירורו והחזרתו לגוף (extracorporeal) - שיטה מסובכת לביצוע ודורשת מכשירים מיוחדים. עדיין לא נמצאת בשימוש קליני.

יש שיטות נוספות בהן משתמשים על מנת להשרות היפותרמיה או להגביר את קצב הקירור, ביניהן:

- שימוש במאוורר במהירות גבוהה, אשר משיב אוויר קר אל המטופל.
- שימוש בעיסויים עם מים קרים ואלכוהול.
- שימוש בהזלפת נוזלים לתוך המעיין דרך צינור נאוזוגסטרי.

מחקרים בחיות מודל

על מנת לבדוק את השפעת ההיפותרמיה, נעשו מחקרים בחיות מודל - חולדות.

מחקר אחד בדק את השפעת ההיפותרמיה על תוצאות היסטופתולוגיות בחולדות שעברו TBI. ואכן, נמצא כי היפותרמיה היתה בעלת אפקטים מגנים מפני התקדמות הנזק והקטינה את חומרתו. היפותרמיה הפחיתה משמעותית את הדלקת במח (אשר ידועה כמגבירה את הנזק המשני לאחר הפגיעה הראשונית). היפותרמיה גם הקטינה שטפי דם וכן מנעה מוות של נוירונים באזורים מסביב לאזור הפגיעה, אשר נובע כנראה מהנזק המשני. נראה, שמבחינה היסטופתולוגית, היפותרמיה אכן מקטינה את הנזק המשני לאחר TBI.

חסרוננו של המחקר נעוץ בכך, שהבדיקה ההיסטולוגית נעשתה מוקדם לאחר הפגיעה. עובדה זו אומנם מוכיחה את היעילות של היפותרמיה לזמן קצר, אך עדיין משאירה בסימן שאלה את השפעתה לטווח ארוך.

מחקר אחר בדק את השפעת ההיפותרמיה בחולדות שעברו איסכמיה מוחית. כמו במחקר הקודם, גם כאן הראתה ההיפותרמיה יעילות בהגנה על המוח מפני נזקים היסטופתולוגיים. נצפו עדויות להקטנה של חומרת הנזק הראשוני כתוצאה מהאיסכמיה ומהנזקים המשניים, שהתבטאו בהקטנת הדלקת, צמצום מוות של נוירונים סביב אזור הפגיעה (באזור ה-penumbra) וכן באזורים רחוקים יותר של המוח. בנוסף, בשונה מהמחקר הקודם, הבדיקה ההיסטולוגית נעשתה לאחר זמן רב יותר מיום הפגיעה. תוצאות מחקר זה מוכיחות כי מבחינת הגנה היסטולוגית, היפותרמיה יעילה בחולדות שעברו איסכמיה גם לטווח ארוך.

חסרוננו של מחקר זה הוא בכך שהיפותרמיה הושרתה בזמן הפגיעה האיסכמית ולא אחריה. בקליניקה, קשה להספיק להשרות היפותרמיה כבר בזמן השבץ האיסכמי ולרוב השרייה מתאפשרת רק לאחר פרק זמן משמעותי אחרי הפגיעה (שעות).

מחקר שלישי בדק את יעילות ההיפותרמיה בחולדות בתנאים יותר קיצוניים, שכללו חבלת ראש טראומטית וגם היפוקסמיה. בתנאים אלו, היפותרמיה לא הצליחה לספק הגנה ולשפר את התוצאות. גם חולדות שעברו היפותרמיה וגם אלו שלא עברו, לא הצליחו במבחנים שבדקו את תפקודם הסנסורימטורי. גם מבחינה היסטופתולוגית, הנזק המוחי בשתי הקבוצות היה דומה. לא נראה יתרון להשרייה מוקדמת של היפותרמיה כנגד השרייה מאוחרת. חוסר היעילות נובע כנראה מחומרת הפגיעה. במקרים כאלה, יש מקום לחשוב על שילוב של היפותרמיה עם

טיפולם נירופורטקטיביים אחרים, על מנת להגיע להגנה גם בפגיעות שהן קשות מאוד. טיפולים רבים ל-TBI ואיסכמיה מראים יעילות במחקרים בחיות מודל, אך חסרי השפעה כשהדבר מגיע למחקר קליני בבני אדם. חשוב מאוד, שמחקרים על חיות מודל ידמו בצורה מרבית את המצב בקליניקה, על מנת שאפשר יהיה להסתמך על תוצאותיהם ולבדוק את הטיפולים המוצעים גם במחקרים קליניים בבני אדם, כאשר אנו מצויידים בביטחון חלקי כי הטיפול הוא בטיחותי ובעל השפעה מיטיבה.

מחקרים בבני אדם

על סמך עדויות לכך שלהיפותרמיה יש יעילות נירופורטקטיבית בחיות מודל, עדויות רטרופקטיביות להשפעה מיטיבה כאנשים שעברו נזק מוחי וגם על סמך העובדות שהיפותרמיה בטוחה בבני אדם, נערכים מחקרים קליניים בבני אדם על מנת לבדוק את יעילות ההיפותרמיה כשיטה טיפולית בנפגעי TBI ובנפגעי איסכמיה צרברלית.

מחקר אחד שבדק את השפעת ההיפותרמיה בנפגעי איסכמיה צרברלית הראה שיפור בתוצאות נירולוגיות לטווח ארוך בחולים שטופלו על ידי היפותרמיה כנגד אלו שלא טופלו ובנוסף, הראה עליה בהישרדות. לא היה הבדל באחוז הסיבוכים בין שתי קבוצות המטופלים, והדבר מוכיח פרופיל בטיחות טוב של היפותרמיה. תוצאות טובות לזכות היפותרמיה התקבלו גם במחקר אחר, שבדק את השפעתה בנפגעי חבלת ראש טראומטית. למרות שלא היה שיפור באחוזי ההישרדות, היה שיפור משמעותי בתוצאות נירולוגיות לטווח ארוך, אם כי הדבר היה קשור למצב המטופל בעת הגעתו לבית חולים: ככל שהמצב של המטופל היה חמור יותר, יעילות ההיפותרמיה היתה נמוכה יותר. עובדה זו מחזקת את ממצאי המחקר בחולדות שעברו

נזק קשה של TBI והיפוקסמיה, כי היפותרמיה לבדה אינה יעילה כשמדובר בפגיעות קשות. מאידך, מטופלים שהגיעו למיון עם נזק שלא היה קיצוני בחומרתו, הרוויחו מהטיפול. למרות כל המחקרים שנעשו בתחום, עדיין שורר בלבול רציני בנושא של היפותרמיה כשיטה טיפולית באיסכמיה מוחית ובחבלת ראש, עם מסקנות קוטביות מיעילות מעולה ועד חוסר יעילות מחלטת ואף החמרה של מצב החולה. הבלבול נובע מחוסר אחידות בשיטות שבהן מושרית היפותרמיה. חשוב מאוד שפרוטוקול הטיפול בעזרת היפותרמיה יהיה נכון ואחיד בין כל המחקרים. את תוצאות המחקרים יש לאסוף בצורה נכונה ואחידה ובמשך זמן ממושך על מנת לקבוע השפעה לטווח ארוך.

לסיכום, היפותרמיה מראה יעילות גם בנפגעי TBI וגם בנפגעי שבץ איסכמי. הדבר נובע כנראה מכך שהיפותרמיה מעכבת התפתחות תהליכים הגורמים לנזקים משניים לאחר הפגיעה הראשונית, אשר דומים למדי בשתי הפגיעות. יש צורך להמשיך לחקור כדי להבין לעומק את המנגנונים של הנזק המשני ואת הדרך שבה היפותרמיה מעכבת אותם, ובכלל את מנגנון הפעילות של היפותרמיה.

יש חשיבות לדרך שבה משרים היפותרמיה, שכן לכל שיטה יש תופעות לוואי, וזמן הגעה לטמפרטורת מטרה שונה משיטה לשיטה. כדאי לחפש שיטות חדשות להשריית היפותרמיה, עם מיעוט תופעות לוואי וסיבוכים ועם יכולת להשרות היפותרמיה במהירות יחסית. זמן הגעה לטמפרטורת מטרה מאוד חשוב ליעילות הטיפול. היפותרמיה שמושרית מאוחר מדי לא יכולה למנוע את התפתחות הנזקים המשניים המוקדמים, דבר אשר פוגע ביעילותה. חשוב מאוד להשרות היפותרמיה כמה שיותר מוקדם לאחר התרחשות

הפגיעה.

חשוב גם לחקור את המהירות הרצויה ביותר לקירור של הגוף כשרוצים להגיע להיפותרמיה.

יש צורך לחפש את הטמפרטורה המתאימה ביותר אליה יש להגיע על מנת להשיג השפעה מירבית, שכן קירור יתר עלול להזיק וטמפרטורות שאינן נמוכות מספיק עלולות להיות חסרות תועלת. ככל הנראה, הטמפרטורות צריכות להיות בסביבות 34 - 32 מ"צ.

מחקר ההיפותרמיה - משך זמן קצר מדי לא מצליח לעכב בצורה יעילה את התפתחות הנזקים, ואילו היפותרמיה הנמשכת זמן רב מדי, גורמת בעצמה להגברת נזק וסיבוכים. יש צורך לקבוע את משך ההיפותרמיה המתאים ביותר לטיפול יעיל, אשר צריך ככל הנראה להיות בין 12 עד 24 שעות.

חימום של הגוף חוזר לטמפרטורות רגילות (rewarming) - חייב להיות איטי ומבוקר, שכן חימום מהיר מדי עלול להזיק.

במקרים של פגיעה קשה, היפותרמיה לבד אינה מועילה, אך כדאי לנסות לשלב אותה יחד עם שיטות נירופורטקטיביות אחרות, כדי להגיע לאפקט סינרגיטי.

יעילות ההיפותרמיה עדיין לא הוכחה סופית, אך נראה כי בשימוש נכון היא יכולה להיות טיפול נירופורטקטיבי יעיל כנגד התהליכים המזיקים שגורמים לנזק משני כאנשים שעברו איסכמיה למח או חבלת ראש, והשריית מקנה יתרון למטופלים. חשוב להמשיך לחקור את ההיפותרמיה כשיטה טיפולית, ולבנות פרוטוקול טיפול שיאפשר לקבל את המיטב מהשימוש בה.

קונסטנטין איטין, רוקח, צה"ל
kostia84@gmail.com

1. R.R. Leker, E. Shohami, Cerebral ischemia and trauma - different etiologies yet similar mechanisms: neuroprotective opportunities, Brain Research Reviews 39 (2002) 55 - 73
2. S.A. Tisherman, A. Rodriguez, P. Safar, Therapeutic hypothermia in traumatology, Surgical Clinics of North America 79 (1999) 1269 - 1289
3. D.W. Krieger, M.A. DeGeorgia, A. Abou - Chebl, J.C. Andrefsky, C.A. Sila, I.L. Katzan, M.R. Mayberg, A.J. Furlan, Cooling for acute ischemic brain damage (COOL AID): an open pilot study of induced hypothermia in acute ischemic stroke, Stroke 32 (2001) 1847 - 1854
4. J. Inamasu, K. Ichikizaki, Mild hypothermia in neurologic emergency: an update, Annals of Emergency Medicine 40 (2002) 220 - 230
5. W.D. Dietrich, O. Alonso, R. Busto, M.Y. Globus, M.D. Ginsberg, Post - traumatic brain hypothermia reduces histopathological damage following concussive brain injury in the rat, Acta Neuropathology 87 (1994) 250 - 258

5. E.J. Green, W.D. Dietrich, F. vanDijk, R. Busto, C.G. Markgraf, P.M. McCabe, M.D. Ginsberg, N. Schneiderman, Protective effects of brain hypothermia on behavior and histopathology following global cerebral ischemia in rats, Brain Research 580 (1992) 197 - 204
6. D.W. Marion, L.E. Penrod, S.F. Kelsey, W.D. Obrist, P.M. Kochanek, A.M. Palmer, S.R. Wisniewski, S.T. DeKosky, Treatment of traumatic brain injury with moderate hypothermia, the New England Journal of Medicine 336 (1997) 540 - 546
7. C.L. Robertson, R.S. Clark, C.E. Dixon, H.L. Alexander, S.H. Graham, S.R. Wisniewski, D.W. Marion, P.J. Safar, P.M. Kochanek, No long - term benefit from hypothermia after severe traumatic brain injury with secondary insult in rats, Critical Care Medicine 28 (2000) 3218 - 3223
8. The Hypothermia After Cardiac Arrest Study Group, Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest, the New England Journal of Medicine 346 (2002) 549 - 556



הנוירופסיכיאטרים הרוסים בשירות ההיסטוריה

**הם הקימו את המרפאה הראשונה
לנוירופסיכיאטריה ב-1887, תיארו לראשונה
את תסמונת מרלגיה פרסטיקה (מחלת רוט),
גילו אפונימים רבים וטיפלו במנהיג בריה"ם לנין
במסירות. הנוירופסיכיאטרים הרוסים שעשו
היסטוריה ונעלמו בין דפיה**

ד"ר יבגני גולצמן, ד"ר אנטולי ליבשיץ, פרופ' אבי עורי

לנין הולך ודועך

באוקטובר 1923 שוב סבל לנין מאיבודי הכרה, פרכוסים, אדישות. אפזיה, הפרעות זיכרון ואי יכולת לבצע פעולות חשבון. הדבר הוסתר מהציבור. לנין רצה להתאבד וביקש שימנו את ליאון טרוצקי במקומו והזהיר מאישיותו הקשה של סטלין.

רשימת היועצים שברקו את לנין התארכה. היו בה רופאים רוסים כמו: קרמר, אליסטרטוב, גוטייה, רוסולימו, רזוב, לויין, בכטרב, קרול [MB Krol], סימשקו, לזרב, מינקובסקי, דרקשביץ.

גם רופאים גרמנים השתתפו בכדיקה: אוטפריד פורסטר, בורקרט, בומקה, גאורג קלמפרר, שטרומר, נונה, קפשר, שטרומפל ועוד.

חלל הקרמלין התמלא בשלל אבחנות: עייפות, עומס עבודה (פורסטר, קלמפרר), בעיה נפשית (דרקשביץ), הרעלת עופרת (פורסטר, קלמפרר) מהקליעים בגופו שירתה פניה קפלן. בורקהרט ניתח והוציא קליע, אך לא חל שיפור במצב.

אולי כבוד המנהיג חטא בעבר ולקה בעגבת, שאלו Kozhevnikov, A. M, רוסולימו, שטרומפל, נונה [Max Nonne 1861-1959, Hamburg], בומקה, ואחרים.

סאי 1922: השליחים יצאו בבהילות מהקרמלין. מנהיג מהפכת אוקטובר וברית המועצות, ולדימיר איליץ' לנין (אוליאנוב, יליד 1870) לקה בשבץ מוחי. טובי הנוירופסיכיאטרים מתבקשים לבדוק ולייעץ. עוד ב-1900 לקה לנין בעצבנות, רגזנות, רגישות לרעש ולמוסיקה. קדמו לשבץ המוחי התקפי איבוד הכרה, כבדות ביד ימין והפרעות בדיבור.

הפעם, המומחים אבחנו: המיפוזיס ואפזיה. ראשית, לנין נבדק על ידי המומחים הרוסים Osipov V, Kramer VV. הם המליצו להתייעץ עם הגרמנים Otfried Foerster מברסלאו [1873-1941] ופרופ' גאורג קלמפרר מברלין. כולם הסכימו בעת הקונסיליום שמקור הבעיה הוא תשישות ועומס העבודה הקשה שנפל על המנהיג הנערץ: מהפכת אוקטובר, מלחמת העולם הראשונה ומלחמת האזרחים נתנו בו את אותותיהן. הקרמלין שילם סכומי עתק ליועצים ולנין נשלח להחלמה בעוד שמיליוני רוסים סובלים מרעב. לפי אוסיפוב: ממרס עד דצמבר 1922 - סבל לנין מהתקפים תכופים של איבודי הכרה, כבדות ביד ימין והפרעה בדיבור. קרמר חשב על מחלת כלי דם כגורמת לכל התסמונות.



ולבסוף הוצע, כי לנין אולי חולה בפקקת (תרומבוזיס) עורקית מחית (קרמר, פורסטר, אליסטרטוב). נתיחה נירופתולוגית שביצעו זוג הפתולוגים הגרמנים Oskar & Cecilia Vogt, אישרה שמדובר בטרשת עורקית קשה. קוז'בניקוב א.מ. מ. Kozhevnikov, A. M. שהיה פרופסור מומחה לפגיעות מח במחלת העגבת, לקח מלנין דגימות דם ונוזל שדרה לבדיקת ווסרמן. הפריבט-דוצנט קוז'בניקוב ל.מ. ופרופ' קרמר היו הרופאים המטפלים של לנין, אך נמנעו מהם להשתתף בנתיחתו, עד למותו ב-1924.

תרומת הרופאים הרוסים לרפואה העולמית ולתחומי תרבות אחרים, לא תמיד זוכה למקום הראוי לה. העליות הברוכות של רופאים רוסיים לארץ הביאו בין השאר מודעות לתרומת רופאים רוסיים להיסטוריה של הרפואה והתרבות.

פריצת הדרך

בתקופת ימי הביניים כמעט ולא הייתה קיימת ברוסיה רפואה מסודרת. רשימת הרופאים או המדענים הרוסים שעל שמם נקראות מחלות או תסמונות (eponyms) הוא קטן בהשוואה לצרפתים, גרמנים, אוסטררים או אנגלים. פריצת הדרך קרתה במאה ה-19. ישנו מספר גדול של רופאים או מדענים רוסיים, יהודים ולא יהודים, שהיגרו לארצות המערב ושם התפרסמו. הספרות הרשמית הסובייטית מעלה על נס מספר רב של רופאים נוספים שלדעתם תרמו להיסטוריה של הרפואה, אך רק מיעוט זכה להירשם בספר דברי הימים הרפואי-היסטורי. נזכיר במאמר זה את

הבולטים בין הנירופסיכיאטרים הרוסים. **Alexis Kozhevnikov Yakovlievich (1836-1902)** - נחשב למייסד הנירופתולוגיה הרוסית. הוא סיים לימודי רפואה במוסקווה ב-1865, השתלם אצל שרקו, גריסינגר, דה-בוא-ריימון ואחרים בצרפת ובאנגליה. התזה שלו דנה על: ataxia locomotoria progressive. קוז'בניקוב פרסם ב-1895 את מאמריו בעיתונות הרוסית, הגרמנית והצרפתית על amyotrophic sclerosis, אופתלמופלגיה (1887), אפזיה, פוליומיאליטיס וולטיריום. הוא לימד דורות של נירופסיכיאטרים במוסקווה. ב-1890 ייסד את החברה המדעית הנירופתולוגית של מוסקווה ומאוחר יותר את האיגוד הרפואי ע"ש הכירורג הידוע פירוגוף. בזמנו, הפקולטה לרפואה במוסקווה הפרידה בין קליניקות נירופתולוגיות ופסיכיאטריות. על שמו שתי תסמונות:

1. אפילפסיה חלקית מתמשכת, המתאפיינת בהתכווצויות מתמידות של חלק גוף מוגבל (epilepsia partialis continua).
2. ניוון של שרירי הצוואר והכתפיים ובהמשך

שרירי הלעיסה.

הוא הקים את המרפאה הראשונה לנירופסיכיאטריה ב-1887 בכספי תרומות. סביבו הוא איגד את גדולי הנירופתולוגיה הרוסית של אותה תקופה: SS Korsakov, VK Rot, GI Pribytkov, VA Muratov, GI Rossolimo, LS Minor, LO Darksheevich ורבים אחרים.

Lazar Solomonovich Minor (1855-1942) - סיים את לימודי הרפואה במוסקווה ב-1879 והשתלם אצל שרקו, ווסטפל, ומנדל. על שמו הסימן המבדיל בין "לומבגו" לסכיזטיקה. הוא לחם נגד תופעת האלכוהוליזם ובין תלמידיו הבולטים היו VV Kramer, MB Krol, LG Chlenov, AM Grinshtein ואחרים.

Liverii Osipovich Darksheevich (1858-1925) - היה מהבולטים בין תלמידיו של קוז'בניקוב. גם הוא ינק אצל ענקי הנירופתולוגיה האירופית (מיינרט, פלכסיג, גולץ, שרקו ועוד). יחד עם בכטרב ייסדו את החברה הנירופסיכיאטרית בקזאן (1893). "הגרעין ע"ש דרקשביץ" הוא הגרעין העליון של עצב האוקולומוטוריום. דרקשביץ פרסם עבודות על הפגיעות הספיליות בעגבת.

Vladimir Karlovich Rot (Roth) (1848-1916) - ירש את קוז'בניקוב בניהול המחלקה. גם הוא למד אצל שרקו, וולפיאן, אך נדד גם לברלין ווינה. קרלוביץ' נודע כמרצה מעולה וכ"אנציקלופדיה מהלכת". הוא חקר את מחלות השרירים הניונית ואף הציע שיטת סיווג למחלות השרירים. הוא תאר לראשונה את תסמונת מרגליה פרסטטיקה (מחלת רות).

א Bernhardt-Roth meralgia paraesthetica או Roth-Lhermitte's syndrome הקרויה כיום אופתלמופלגיה בין גרעינית internuclear ophthalmoplegia או MLF syndrome.

Sergei Sergeievich Korsakov (1858-1900) - החל את לימודיו האוניברסיטאיים בגיל 14! ב-1892 מונה כפרופ' לפסיכיאטריה. הוא ייסד את ביה"ס המוסקווי לפסיכיאטריה והראשון שעמד בראש המחלקה הקלינית הפסיכיאטרית.

קורסקוב תרם לידע על סיווג מחלות הרוח. תרומתו ההיסטורית הייתה בתיאור השיתוק האלכוהולי-פסיכוי (תסמונת קורסקוב - 1887). מעניין לציין, שהקליניקה שלו שכנה בבית הסמוך לביתו של לב טולסטוי. הסופר ביקר תכופות במחלקה ושוחח עם החולים והצוות. קורסקוב לחם לזכויות חולי הרוח, וטען שמחלות הרוח יכולות לפגוע באנשים מכל שכבות העם, למרות שעוני ותת-תזונה יכולים להשפיע על הופעת המחלות. הוא טיפח את תלמידיו ובמיוחד את יורשו VP Serbsky (1858-1917). מחלת לב קשה

הכריעה אותו בגיל 46.

Vladimir Mikhailovich Bechterev (1857-1927) - סיים את לימודי הרפואה בגיל 21. הוא היה זה שתאר גם את מחלת הספונדיליטיס המקשחת ועל שמו ידועים 13 אפונימים, ביניהם הגרעין הקרוי על שמו (the superior nucleus of the vestibular nerve), והניסטגמוס הנגרם לאחר פגיעה בלכירינט. גם הוא מזכור כמי שסיווג את מחלות הרוח ומחלות נירופתולוגיות. בכטרב היה תלמידו של Paul Flechsig בליפציג, ווסטפל, ולודוויג, וו. וונדט, דה-בוא-ריימון, ת. מיינרט בווינה ועוד. בכטרב היה זה שמצא שלהיפוקמפוס יש תפקיד בשימור הזיכרון, העביר את עיקר ממצאי הפיסילוג איון פבלוב לרפואת בני-אדם על הרפלקס המותנה, ייסד את המכון לנירופסיכיאטריה בסנט פטרסבורג ב-1907 וייסד את העיתון Survey of Psychiatry and Experimental Psychology.

כנראה שהוזמן לטפל בדיכאנו של סטלין, אותו אבחן כפרנויה ושילם על כך בחייו. בנו, המהנדס והממציא פיוטר בכטרב, הוצא גם הוא להורג בפקודת סטלין. נכדתו נטליה בכטרבה, התפרסמה כמדענית במדעי העצב. מעניין לציין, שבכטרב היה מעורב במשפט בייליס, אשר הואשם בעלילת דם אנטישמית. הוא בדק את בייליס וטען לחפותו. מאותו רגע חלה הידרדרות במעמדו של הרופא האמין. הוא פוטר ממספר משרות אקדמיות, אך מלחמת העולם הראשונה נתנה לרוסים הזדמנות לראות בו פטריוט ורופא מוכשר. מעמדו לאחר המהפכה היה איתן.

Ludvig Martinovich Pussep (1875-1942) - היה אחד מתלמידי בכטרב. ב-1902 מונה פוספ כמנהלה של המחלקה לנירופתולוגיה ונירופתולוגיה. ב-1907 קיבל את המינוי של פריבט-דוצנט לנירופתולוגיה ושלוש שנים אחר כך מונה כפרופ'. ב-1917 פרסם פוספ את Surgery of the Peripheral Nervous System. בעקבות ניסיונו במלחמת העולם הראשונה פרסם עבודות רבות ביניהן: A Report on the Infirmary Activity; Surgical Treatment of Traumatic Lesions of the Nervous System; Traumatic Neurosis of Wartime, etc.

Kramer Vasilyi Vasilyevich (1876-1935) - היה בין רופאיו של לנין. סיים רפואה בשנת 1900 והשתלם אצל אופנהיים, מנדל, ארב ואחרים. עבד עם רות, מינור ועם ברנשטיין, ייסד עיתון נירופסיכיאטרי. מ-1922 היה כאמור יועץ נירופתולוגי של הקרמלין וייסד עם בורדנקו ב-1929 שירות ראשון נירופתולוגי במוסקווה, על שם מספר אפונימים שלא היו ידועים במערב.

Gregory I Rossolimo (1860-1928) - נירופתולוג

רשימת היועצים שבדקו את לנין התארכה. היו בה רופאים רוסים כמו: קרמו, אליסטרטוב, גוטייה, רוסוליו, חנוב, לוין, בכטרב, קרול (MB Krol), סימשקו, לזרב, מינקובסקי, דרקשביץ. חלל הקרמלין התמלא בשלל אבחנות: עייפות, עומס עבודה (פורסט), קלמפרר, בעיה נפשית (דרקשביץ), הרעלת עופרת (פורסט), קלמפרר) מהקליעים בגופו שירתה פניה כפלה. בורקהרט ניתח והוציא קליע, אך לא חל שיפור במצב

במח בהרעלת עופרת. כ-1917 ייסד בשווייץ את העיתון *Swiss Archives of Neurology and Psychiatry*. הוא נחשב כאבי הגישה הרב מקצועית במדעי העצב ויחד עם קורט גולדשטיין כתבו ספר בסיסי בנורולוגיה. **Vladimir Mikhailovich Kernig** - למד רפואה בדורפט, סיים ב-1864, עבד כל חייו כרופא פנימי בסנט פטרסבורג. מלבד היותו מנהל מחלקה בביה"ח Obuchow Women's Hospital, עבד כרופא יועץ לכ"ס לחרשים-אילמים. הוא לימד רפואה פנימית במוסדות הרפואה של הקיסרית מארי. על שמו הסימן המאפיין את דלקת העוצבה. ולהלן תרגום תיאורו המקורי: "צפיתי במשך מספר שנים במקרים של מנינגיטיס, סימפטום אשר אינו מוכר היטב למרות שלדעתי הוא בעל חשיבות מעשית. אני מתייחס לפלכסיה של הרגליים, ולעתים גם של הזרועות, המופיעה כשהחולה מתיישב. קשיון העורף והגו יחמירו, ויגרמו לכיפוף הברכיים ולעתים המרפקים. לא ניתן ליישר את הברכיים מעבר לזווית של בערך 135° ובמקרים חמורים הזווית תישאר בת 90°". נסיים רשימה חלקית זו בתרומתו היסטורית של א. ר. לוריא לנורולוגיה, נירופסיכולוגיה ולשיקום נפגעי המח. **Alexander Romanovich Luria** (1902-1977) - ההיסטוריה המחקרית שלו ארוכה ומעניינת. מייסדי הפקולטה למדעי ההתנהגות במוסקבה, עסק בחינוך, אך בעיקר נודע בהעמקת הידע על תפקודי המח הקוגניטיביים-התנהגותיים-אינטלקטואליים יחד עם לב ויגוצקי ואלכסי לאונטייב. שורת המבחנים שחיבר לאבחון הליקויים הקוגניטיביים לאחר פגיעות ראש, מצויים בשימוש עד היום. ספריו על עולמם של נפגעי המח תורגמו לשפות רבות ברחבי העולם, ובכך תרם להעמקת הידע על תפקודי המח האנושי במצבי מחלה רבים.

יבגני גולצמן, אנטולי ליבשיץ ואבי עורי, דוא"ל: aohry@bezeqint.net, אנף לרפואה שיקומית, מרכז רפואי "רעות", תל-אביב

רוסי ממוצא יווני, יליד אודסה. ב-1888 סיים את לימודי הרפואה במוסקבה. חברו הקרוב לספסל הלימודים היה ד"ר אנטון צ'וכוב, בין מוריהם אפשר למצוא את קורסקוב. על שמו קיים רפלקס המופק על ידי הקשה על השטח הפלנטרי של האצבעות 2-5 ברגליים, הגורם לכיפוף בייחוד בחולים עם נזקים פירמידליים [1902]. המחלה דיסטרופיה מוטונית ידועה ברוסיה בשם: Rossolimo-Myotonia Steinert-Kurshman-Bratten Dystrophica.

הוא ניהל מחלקה לנורולוגיה ומכון מחקר על שם קו'בניקוב, פתח קליניקה מיוחדת לנורופדיאטריה והכליל את הנושאים הפסיכולוגיים והפסיכופתולוגיים בתהליך האבחון. כן פרסם עבודות על טרשת נפוצה, גידולי מח, שיתוק ילדים ועוד. הוא פיתח מספר מכשירים רפואיים והיה מעורב במאמצים לשיפור מצב הבריאות בארצו.

Robert Wartenberg (יליד 1886) - סיים רפואה ברוסטוק ב-1919, עבד עם Nonne ופורסטר ומונה כמנהלה של הקליניקה הנורולוגית בפריבורג. עם על hhk הנאצים ברח לסן פרנציסקו. על שמו מספר אפונימים:

סימן וורטנברג: אבדוקציה של הזרת, המעידה על שיתוק של העצב האולנרי.

תסמונת וורטנברג I (הקרויה במערב תסמונת Putnam): הפרעה זוטוטורית המתבטאת בנימול, כאב או הפרעת תחושה בכל היד, המופיעים בעיקר בשונה, יתכן כביטוי ללחץ על העצב האולנרי.

תסמונת וורטנברג II: נאורופתיה תחושתית הפוגעת בענפים השטחיים של העצב הרדיאלי וגם פראסתוזיות, דיאסתוזיה או היפראסתוזיה סמוך לשורש האגודל.

Constantin von Monokow (1853-1930) - יליד רוסיה. למד אצל Eduard Hitzig (1839-1907) בציריך. פון מונקוב תאר את הקשרים בין האזורים התחושתיים למוטורים במח. הוא היה הראשון שתאר את גרעין הקונאטוס הצדדי ואת הפסיקולוס הרובור-ספינלי.

ב-1914 הוא טבע את המונח diaschisis: זהו תיאור התהליך בו מגיב איזור אחד במח לפגיעה באזורים אחרים. זהו הבסיס להתאוששות קלינית ותפקודית. הוא תאר את הפגיעה

אונת העורף וכפעי החזית

Tatsuji Inouye
רופא עיניים יפני,
הציג כבר לפני
למעלה מ-100 שנה
מחקר פורץ דרך
על גילוי האנטומיה
התפקודית של
הקורטקס הוויזואלי,
לאחר שבדק חיילים
יפנים שנפצעו בשדה
הקרב. ואולם, רק
לאחר כ-80 שנה
התקבלה עמדתו
בקהיליה הרפואית

המחקר השיטתי במיפוי של תפקודים מוטוריים ותחושתיים בקליפת המוח החל במחצית השנייה של המאה ה-19 בעקבות גילוי מרכז הריבור על ידי Paul Pierre Broca ב-1861. ערור תנועה על ידי גירוי חשמלי של קליפת המוח בידי Gustav Theodore Fritsch ו-Hitzig Eduard ב-1870, תצפיותיו הקליניות של Hughlings Jackson שהורו כי אזורים סמוכים במח שולטים על אברים סמוכים בגוף והעבודות הניסוייות של David Ferrier שמיהו אזורים סנסוריים ומוטוריים במחית קופים, הובילו למחקר ששילב תצפיות קליניות וניסויים בחיות מעבדה בחיפוש אחרי משכן תפקודי הראיה.

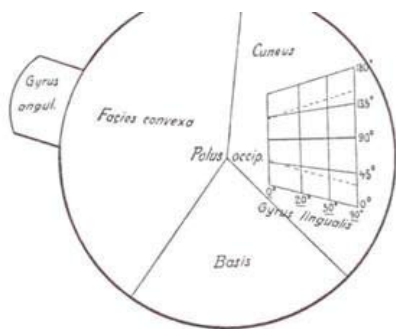
החוקר הבריטי Ferrier ערך ניסויים התנהגותיים בקופים ב-1875 והגיע למסקנה השגויה כי מרכז הראייה נמצא באונות הקודקודיות (הפריטליות). הפיזיולוג הגרמני Hermann Munk שערך ניסויים מדויקים יותר, הציג גרסה מנוגדת וקבע כי הראיה מיוצגת באונות העורף (אוקציפיתליות) וכי כל עין מיוצגת בשתי האונות. מסקנותיו אוששו בתצפיות נייורופתולוגיות שנערכו על



תמונה מס 1.
Tatsuji Inouye
1976-1881



תמונה מס 2. מימין סימני כניסה ויציאה של קליפת חבה באונות העורפיות. משמאל המפסיר הסטראוטקטי מורכב על ראש נבדק.



תמונה מס 3. מפת הייצוג של שדה הראיה בקליפת המוח לִי Inouye. ניתן לראות את תעיונו באשר לייצוג הנרחב של שדה הראיה המרכזי.

ביותר של שדה הראיה המרכזי לא התקבל ובמשך שנים רבות זכו השדות הרטינליים לייצוג שווה במפות התפקודיות של קליפת המוח. רק לפני 17 שנה, כ-80 שנה לאחר הופעת ספרו של Inouye, פירסמו William f. J.C. Horton ו-Hoyt את ההוכחות לקיומו של מה שכונה בפיהם magnification factor בטוגע לייצוג המקולה בקליפת מוח הראיה. עם הפרסום הם גזרו גזירה שווה מהייצוג הנרחב של אברי גוף שונים בקליפת המוח הסנסורי-מוטורית כפי שהיא מיוצגת במפות ה-homunculus של Penfield.

פרופ' משה פיינסוד, הפקולטה לרפואה, הטכניון, חיפה

אלה שהיו מצויות באותו זמן. הוא הוכיח בברור כי מרכז הראיה הראשוני באדם אינו נמצא בקוטב האונה העורפית כי אם "מוגן" בחלק המדיאלי העמוק של האונה, מעל ומתחת החריץ הקלקריני שבעומקו נמצא הקו המפריד בין שדה הראיה העליון לתחתון. בשפה התחתונה של החריץ מיוצג השדה העליון ובשפה העליונה השדה התחתון. כמו כן, הראה כי שדה הראיה המרכזי, בו מיוצגת המקולה (macula) האחראי על חדות הראיה, מיוצג בחלק האחורי של החריץ ולא בקדמתו כפי ששיערו קודם לכן. תגלית חשובה לא פחות של Inouye הייתה כי לייצוג שדה הראיה המרכזי מוקדש שטח קורטיכלי גדול בהרבה מאשר לשדה הראיה ההיקפי ששטחו ברשתית העין גדול מאה מונים. (המקולה מהווה פחות מאחוז אחד משטח הרשתית).

מחקרו של Inouye פורסם בגרמניה ב-1909, אך משום מה לא הוכר כמחקר מתווה דרך. הוא תורגם לאנגלית רק לפני כעשור. אצל הקורא הספקן בן-ימינו מותר המחקר כמה שאלות. הרשימה הביבליוגרפית דלה מאד ולא ניתן ללמוד ממנה כיצד עלתה שאלת המחקר אצל רופא צעיר בן 23. לא ברור כיצד עלה הרעיון לסקר הקרניומטרי ומי פיתח את השיטות המתמטיות שנדרשו לקביעת הקואורדינטות ולתכנון המכשיר הסטראוטקטי. כמו כן לא ברור מי עזר או הנחה את Inouye, הן ביפן והן בגרמניה. קשה לראות את המחקר כפרי עבודה של אדם יחיד. השאלות אך מתעצמות כשאנו למדים כי לאחר שובו מגרמניה פנה Inouye לעבודה קלינית בלבד וגם ילדיו ונכדיו המשיכו להיות רופאי עיניים קליניים.

מלחמת העולם ה-1 חיזקה הממצאים

אולם, תהיינה השאלות אשר תהיינה, ממצאי של Inouye היו נכונים והם אושרו במחקרם של William Tindall Lister ו-Gordon Holmes בפצועי מלחמת העולם הראשונה. חוקרים אלה הסתייעו בצילומי רנטגן של גולגולות החיילים הפצועים. בצילומים ניתן היה לראות רסיסי מתכת שחדרו למוח ואת פצעי הכניסה שלהם בעצמות הגולגולת וכך לשחזר את מסלולם. המחקר הזה היה למצוטט ביותר ולמורה הדרך לעוסקים בנזיראופתלמולוגיה אף כי מעט קודם לכן פורסמו ממצאים זהים על ידי נירולוגים צרפתיים כ-Marie ו-Chatelin אשר כ-Inouye בשעתו לא זכו, ומסיבות שאינן קשורות באיכות עבודתם, לתהודה הנאותה. רעיונו של Inouye על הייצוג הקורטיכלי הנרחב

ירי הנירופתולוג השוודי Salomen Henschen בחולים שלקו בשבץ מוח החסרים בשדות הראיה. הם תועדו והושוו לממצאי נתיחה לאחר המוות. אולם, ממצאים אלה לא היו מדויקים דיים, ככל הנראה בשל ההרס הנרחב שגרם האוטם או שטף הדם. קליפת המוח הראייתית שוכנת, כידוע, בתוך החריץ הקלקריני (calcarine sulcus) בחלק המדיאלי של אונות העורף, דבר שהקשה על הפיזיולוגים את הגישה למקום. לצורך המיפוי המדויק "חסר" חולים שסבלו מפגיעות באונות העורף שגרמו לחסרים חלקיים בשדות הראיה ושניתן היה לבדוק, הן את האזורים הפגועים והן את החסרים בשדה הראיה וללמוד על מפת הייצוג בקליפת המוח.

הקליע ששינה את התמונה

לקראת המאה ה-20 הצטייר הצבא הרוסי ברובים חדישים שקליעיהם היו בעלי מסה קטנה אך מהירות הלוע שלהם הייתה גבוהה ביותר. הצבא הרוסי השתמש ברובים אלה במלחמת רוסיה-יפן שפרצה ב-1904. במשך השנים אימצו גם צבאות אחרים את הרעיון ויישמוהו בכלי נשקם. פגיעתם של קליעים כאלה קשה מאד אך יש מקרים בהם פוגעים קליעים אלה בחלק הקדמי או האחורי של הראש ובשל מהירותם הגבוהה הם חולפים ברקמת המוח ויוצאים את הגולגולת מבלי לגרום לריסוקה.

רופא עיניים יפני צעיר Tatsuji Inouye (1881-1976), נצר למשפחה של רופאי עיניים, הופקד על קביעת דרגת הנכות של פצועי מוח שלקו בראייתם. כנסיכות שעודן עלומות נקט יוזמה מקורית ביותר והפך את בדיקת הפצועים למיזם מחקר רחב אופק.

Inouye מצא כי היו פצועים בהם ניתן היה להוכיח כי הקליע שחדר ויצא מהחלק האחורי של ראשם אכן עבר במוח בקו ישר. לכן, נערך מחקר רב היקף על צורת הגולגולת של גברים יפנים צעירים. נאספו נתונים רבים ביותר ופותחו שיטה מתמטית ומכשיר סטראוטקטי חדשני שאפשרו ייחוס נקודות על פני הקרקפת למערכת קואורדינטות שהגדירה את מבני המוח, כך שניתן היה לקבוע דרך אילו מבנים מוחיים עבר הקו המחבר את פצעי הכניסה והיציאה של הקליע.

סה"כ נאספו מכל חזיתות המלחמה 29 חיילים יפנים שנפצעו על ידי הקליעים המהירים באונות העורפיות, שרדו את פגיעות הראש והחלימו עד כדי כך שניתן היה לבדוק את שדות הראיה שלהם. בעזרת המכשיר הסטראוטקטי חושבו מסלולי הקליעים ואזורי המוח שנפגעו. המפות התפקודיות שסיפק Inouye היו מדויקות מכל

1. Inouye, T. Die Sehstörungen bei Schussverletzungen die kortikalen Sehsphäre. Leipzig. 1909
2. Holmes, G. Lister, W.T. Disturbances of vision from cerebral lesions, with special reference to the cortical representation of the macula. Brain 1916 39: 34-73.

3. Horton, J.C. Hoyt, W.F. The representation of the visual field in human striate cortex. A revision of the classic Holmes map. Archives of Ophthalmology. 1991 109(6): 816-824.



קיימים מספר אזורים במח המעבדים קריאת ספרות או אותיות, בהם האונה העורפית והרקתית התחתונה בשתי ההמיספרות, כאשר קיימים עיבודים שונים ברמת האות, המילה או החפץ. ההמיספרה הימנית היא בעלת ייחודיות בהשוואת תווים של ספרות, או קריאה של ספרות בודדות. בניתוח עבודת מחקר זו בשילוב עם מחקרים נוספים, נמצא איזור שונה המיועד לעיבוד ספרות בהשוואה לאותיות באזורים שונים, בכללם אזור רקתי תחתון. בבדיקת אזורים אנטומיים נוספים, נמצא הבדל בעיבוד ספרות בהמיספרה פריאטלית דומיננטית תחתונה. האיזור הסופרה מרג'נלי מהווה איזור אנטומי בעל אחסון פונטי של זיכרון עבודה ורבלי. בבדיקות fMRI נמצא הבדל בהפעלת איזור פריאטלי שמאלי תחתון בין קריאת תווים של ספרות וקריאת תווים של האותיות. קריאת תווים של ספרות מוקמה לאזור קדמי סופרה מרג'נלי בעוד שהאזור האחורי מתאים לקריאת אותיות ותווים של ספרות. לבסוף, נמצא הבדל בקריאת אותיות או תווים של ספרות באזור פרונטלי באנשים לאחר אירוע מוחי. במחקר זה מוקם אזור קריאת התווים של הספרות באיזור פרונטלי ב-pars triangularis ובאזור פרונטלי אמצעי, אם כי באיזור זה היחודיות היתה ברמה נמוכה. לסיכום, נראה שהמערכת העצבית המיועדת לעיבוד תווים של אותיות ושל ספרות מופרדת באזורים אנטומיים שונים במח.

אזורים קורטיקלים המעורבים בקריאה של מספרים

קריאת מספרים מערכת כמעט כל תחום בחיינו, החל מקריאה בשעון, מספרי עמודים בעיתון, מחירים בחנויות וכו'. המספרים נגזרו מהתרבות ההודית סביב 500 לספירה, ונפרסו בפני העולם המערבי על ידי Fibonacci בסביבות שנת 1200.

בבדיקות באנשים שעברו פגיעות מוחיות, נמצאה עדות לקיום איזור תפקודי נפרד המפריד בין קריאת מספרים, לבין התווים עצמם. במחקר זה מופו אזורים בקורטקס באמצעות משימות של קריאת ספרות או אותיות, תוך השוואה באמצעות מיפוי אלקטרוגרפי.

המחקר כלל מיפוי מוח של 60 אנשים, בתחום גילאים 13-75, שטופלו על ידי ניתוח לאפילפסיה או הסרת גידול. במסגרת המחקר בוצעו גירויים חשמליים לאזורים מצומצמים במח.

תוצאות המיפוי הראו ייחודיות לאזורים ממוקמים לקריאה של ספרות באזורים הבאים: אונה הדומיננטית רקתית אחורית (ברודמן 37), בחלק הקדמי של אונה דומיננטית סופרה מרג'נל (ברודמן 40), ובאזור pars triangularis של איזור ברוקה (ברודמן 45).



על ידי השחלות, אולם קשר זה בין פרוגסטרון או טסטוסטרון לבין פרקינסוניזם אינו מבוסס דיו ודורש המשך המחקר. המנגנון השלישי המוצע, כולל נטייה גנטית משותפת לכריתת שחלה ופרקינסוניזם, אולם בניתוח הנתונים של הגורמים שהביאו נשים לכריתת שחלה לא נמצאו תימוכין לגורם זה כהסבר אפשרי. עבודת מחקר זו יכולה להוות אבן בסיס ראשונית במציאת הקשר בין כריתת השחלה והשפעתה על תהליכים ניווניים במח בכלל, ואלה הגורמים למחלת פרקינסון בפרט.

הסנת אינסולין משפרת קוגניציה ומשנה רמת β עמילואיד במקרים מוקדמים של מחלת אלצהיימר

אינסולין הגו פפטיד בעל מספר תפקידים, בכללם חילוף חומרים של גלוקוז, חילוף חומרים של נייטרונים, היווצרות הניורונים וויסות של נייטרונסמיטורים, עם עדות להשפעה תפקודית על קצב העברת התמסורת בין הניורונים. תהליכים אלה הם בעלי השפעה על הזיכרון והפעילות הקוגניטיבית.

ירידה ברמת האינסולין נצפתה בנוזל השדרה בחולים עם מחלת אלצהיימר, בהשוואה לעלייה ברמת אינסולין בחולים אלו בסרום הפריפרי. יתכן ותופעה זו מתבטאת בעלייה ברמת עמילואיד β ורמת טאו המביאה לידי תהליך של יצירת פלקים וקשריות סיביות.

חולים עם מחלת אלצהיימר נושאים לעיתים קרובות תנגודת לאינסולין. תנגודת זו גורמת לירידה ביכולת מעבר אינסולין דרך מחסום הדם מוח, וירידה ברמת האינסולין בנוזל השדרה. במתן אינסולין תוך אפי ניתן לעקוף מחסום זה, דרך מסלול העצב האולפקטורי ומעבר אקסונלי ישיר של אינסולין אל המוח.

במחקר הנוכחי נבדקו חולים עם ירידה קוגניטיבית קלה או התחלת מחלת אלצהיימר במשך 21 יום, במהלכם טופלו באינסולין תוך אפי או בפלצבו, במטרה לבדוק את ההשפעה של מתן אינסולין תוך אפי על הקוגניציה ועל רמה של עמילואיד β בפלזמה. המחקר בוצע באוניברסיטת וושינגטון, וכלל 25 חולים שאובחנו עם מחלת אלצהיימר או ירידה קוגניטיבית קלה וסמנים לשיכחה.

מתן אינסולין תוך אפי נמצא יעיל בחולים בשלבים הראשונים של מחלת אלצהיימר, עם שיפור בקוגניציה וברמת עמילואיד β בפלזמה. בבדיקה של מנגנון אפשרי להסבר התופעה נמצאה השפעה של אינסולין על קצב הירי של הניורונים בהיפוקמפוס והשפעה על מטבוליזם של גלוקוז בהיפוקמפוס, תהליכים הקשורים עם צריכה של מידע חדש בזיכרון. מלבד השינוי ברמה הפיזיולוגית, תואר שיפור תפקודי בהערכה שבוצעה על ידי המטפלים בחולים אלה.

למחקר קיימות מספר מגבלות בהן: חוסר יכולת הערכה של השפעת האינסולין לטווח ארוך או כהשפעה מיידי, וסוג אוכלוסיית הנבדקים שכללה אוכלוסייה עם ירידה קוגניטיבית או התחלת מחלת אלצהיימר בשלבים המוקדמים, ולא בדקה חולים בשלבים מתקדמים של המחלה. לסיכום, נמצא שמתן אינסולין תוך אפי העוקף את מחסום הדם מוח, יכול להשפיע על קוגניציה באנשים הסובלים מירידה קלה בזיכרון ומחלת אלצהיימר התחלתית. לכן, להשלמת התמונה דרושים בדיקת מספר חולים גדול בשלבים שונים של המחלה, ומעקב וטיפול לאורך זמן.

מערכת השתקפות הניורונים בטרשת נפוצה

מערכת השתקפות הניורונים הינה מערכת נייורונים סימטרית ללא העדפת צד המיספרלי, המצויה באונה פרונטלית תחתונה, באזור הקרוב לקורטקס הפרהמוטורי ובחלק הקדמי התחתון של אונה פריאטלית. מערכת נייורונים זו מופעלת בעת צפייה בפעולה. המערכת משמשת כנראה לתפקיד של חיזוי ולמידה מוטורית, והפעלה בעת שימוש בדמיון מוטורי.

במחקר הנוכחי בוצעה הערכה של מערכת השתקפות הניורונים בחולים עם טרשת נפוצה, באמצעות השוואה תפקודית שבוצעה על ידי fMRI.

לצורך המחקר נבדקו 16 חולים עם טרשת נפוצה מסוג התקפי בעלי דומיננטיות ימנית, עם משך מחלה חצוי של 8 שנים. כל החולים היו ללא טיפול בסטרואידים בחדשים שקדמו למחקר. קריטריונים עיקריים להכללה היוו חוסר פגיעה של מערכת הראיה ותפקוד מוטורי תקין ביד ימין. מולם נבדקה קבוצת ביקורת שכללה 14 נבדקים בריאים, התואמים את המין והגיל של אוכלוסיית החולים. הבדיקה כללה שתי משימות פשוטות, האחת כוללת פשיטה וכיווץ של אצבעות יד ימין, והשנייה צפייה בפעולה דומה המבוצעת על ידי נבדק אחר מתוך מטרה לבדוק הבדל במערכת השתקפות הניורונים. בבדיקת תוצאות המשימה הראשונה נמצאו הבדלים בהפעלה של מערכת השתקפות הניורונים בין חולים בתחילת מחלתם, לבין חולים עם מחלה מתקדמת של הטרשת. בחולים עם מחלה מתקדמת, נמצאו שינויים בהפעלה של אונה פרונטלית ופריאטלית שלא נצפתה בקרב החולים הקלים. הסבר אפשרי להבדל בהפעלה של האזורים השונים בין אוכלוסיית הבריאים לחולים יכול לנבוע מהפעלה של מסלול רדום או לחילופין, תופעה המישנית להיווצרות סינפסות חדשות.

בביצוע המטלה השנייה המפעילה את מערכת השתקפות הניורונים, נמצאה עלייה בתפקוד האונה העורפית, רקתית, פריאטלית והפרונטלית תחתונה באוכלוסיית החולים לעומת אוכלוסיית הנבדקים הבריאים.

תוצאות המחקר מהוות פתח הצצה לאפשרות תמרון וגיוס של אזורים ומערכות שונות במח, בעת היווצרות נזק כרוני או חד של רקמת המוח, או כנסיין להתגבר על נזק שנגרם.

הגדלת הסיכוי לפרקינסוניזם בנשים שעברו כריתת שחלות לפני הפסקת המחזור

בעבודות שבוצעו בחיות מודל, הודגמה הפעילות של אסטרוגן כגורם מגן במערכת הניגרוסטריאטלית. אולם, בעבודות שונות שניסו לבדוק קשר זה בנשים נמצאו נתונים סותרים ולא עקביים.

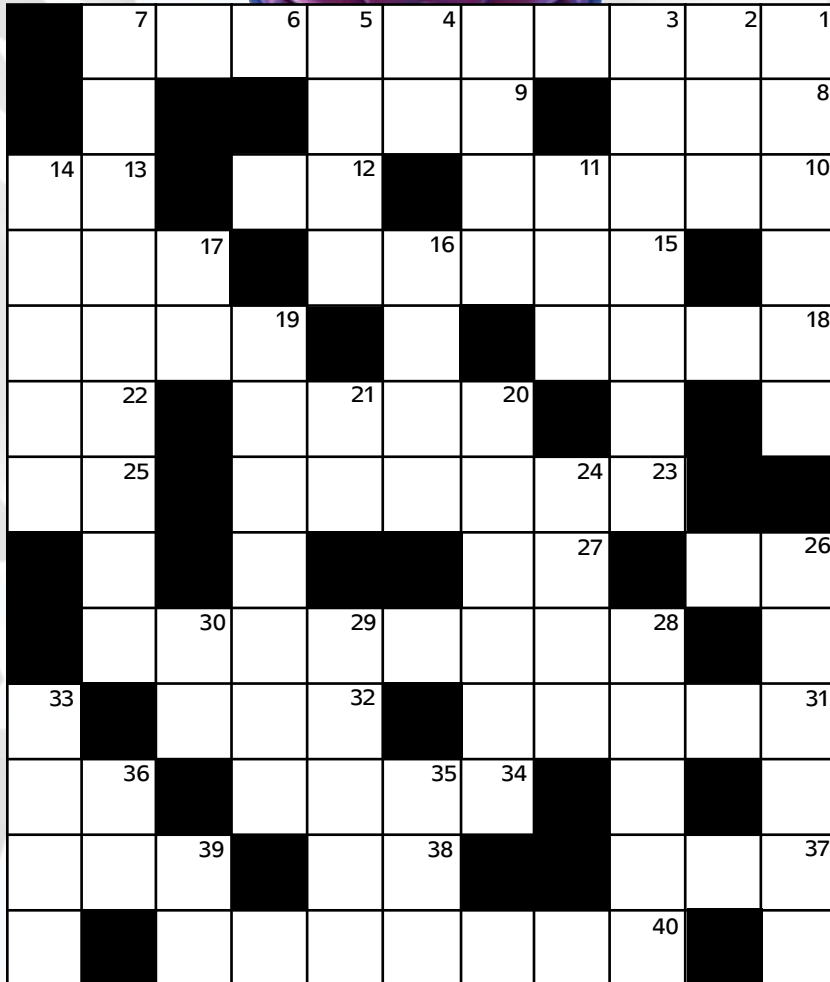
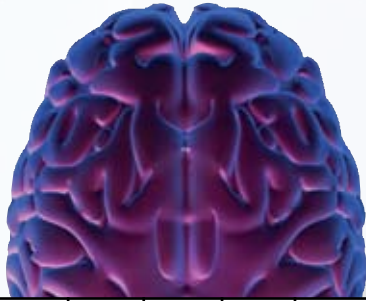
מחקר מסוג cohort שבוצע ב-Mayo Clinic, כלל סריקה של קבוצת נשים שעברה כריתת שחלה חר-צדדית (1293 נשים, דו-צדדית 1097 נשים). קבוצת הביקורת כללה נשים באותו הגיל ללא כריתת שחלות (2390 נשים).

בסיכום התוצאות, נמצאה עלייה בסיכון לפרקינסוניזם בנשים שעברו כריתת שחלה דו-צדדית, או בנשים שעברו כריתת שחלה בודדת שבוצעה טרם גיל 42. בשתי הקבוצות נמצאה עלייה בשיכחות הפרקינסוניזם בתלות עם העלייה בגיל, וכן עלייה בשיכחות הפרקינסוניזם לאחר כריתת שחלות בגיל צעיר. בניסיון להסביר את הממצאים, מוצעים שלושה מנגנונים אפשריים:

ראשית, היותו של האסטרוגן הורמון המגן על המוח. נמצא קשר תלוי גיל בין השפעת אסטרוגן לשיכחות חסר קוגניטיבי או דמנציה. יתכן והאסטרוגן מהווה הורמון נייורופרוטקטיבי.

המנגנון השני משער השפעה מגינה של פרוגסטרון או טסטוסטרון המופרש

שבור את הראש 3 | ליאור ליאני



מאונז:

1. הפרעה נירולוגית המתבטאת בטיקים (4, 6)
8. מדינה גדולה
9. לשעבר מנכ"ל משרד הבריאות
10. מבולבל, שמחשבותיו אינן מסודרות
12. איבר מין נקבי
13. טבח מקצועי
15. תגבית
17. נוזל המשמש להרדמה לצורך ניתוח
18. שם כינוס נירולוגי
19. בעלת צורת חרוט
20. רכיב ראשון במונחים מדעיים שמשמעותו: בחוץ, מחוץ
22. דב מהספרים
23. תרופה לטיפול בהפרעת קשב וריכוז
25. קידומת לשם הולנדי
26. מוט שבו נעזר אדם המוגבל בהליכה
27. המחאה
28. הפרעה בשליטה על שרירים המגבילה את היכולת לבצע תנועה בצורה חלקה
31. אומנות לחימה מהמזרח הרחוק (2, 3)
32. סמכות לבטל החלטה
34. ארגון מחתרת לפני קום המדינה
36. פלא
37. הר מקראי
38. אנקול
39. פחות או יותר (ר"ת)
40. מצב לא תקין בו שרירי הגוף והגפיים נשארים בתנוחה קפואה

מאונך:

1. סינדרום
2. ענף ספורט
3. כמויות מופרזות של סם נרקוטי (3, 4)
4. צורה של אף עקום ומעוקל
5. חיה טורפת
6. ממחטת נייר
7. מחלה (4, 5)
11. אחת האצבעות
14. חלבון זעיר אשר עלול לגרום למחלות מח
16. כובדו של גוף
17. סימונו הכימי של החמצן
19. תרופה המשמשת לטיפול בהפרעת קשב וריכוז
20. רעד והליכה לא יציבה כתוצאה מכשל של המח לזוהת את תנוחת הגפיים
21. ויטמין המצוי בפירות הדר
24. מושב בשפלה
26. אי-תקינות מוטורית הקשורה למצב נפשי לא תקין
28. כינוי לנשמת מת שחדרה לאדם חי
29. מתח השרירים
30. סימונו הכימי של אורניום
33. תרומבוציט
35. המבנה הפיזי של האדם ושל בעלי החיים
36. מבושל למחצה
39. איבר האכילה והדיבור

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