

נוירולוגיה

MEDICINE

כתב עת רפואי בנושא נוירולוגיה | יולי-ספטמבר 2008 | גיליון מס' 7

A Publication of The MEDICAL Group

פרמיפקסול

תרופה חדשה לפרקינסון

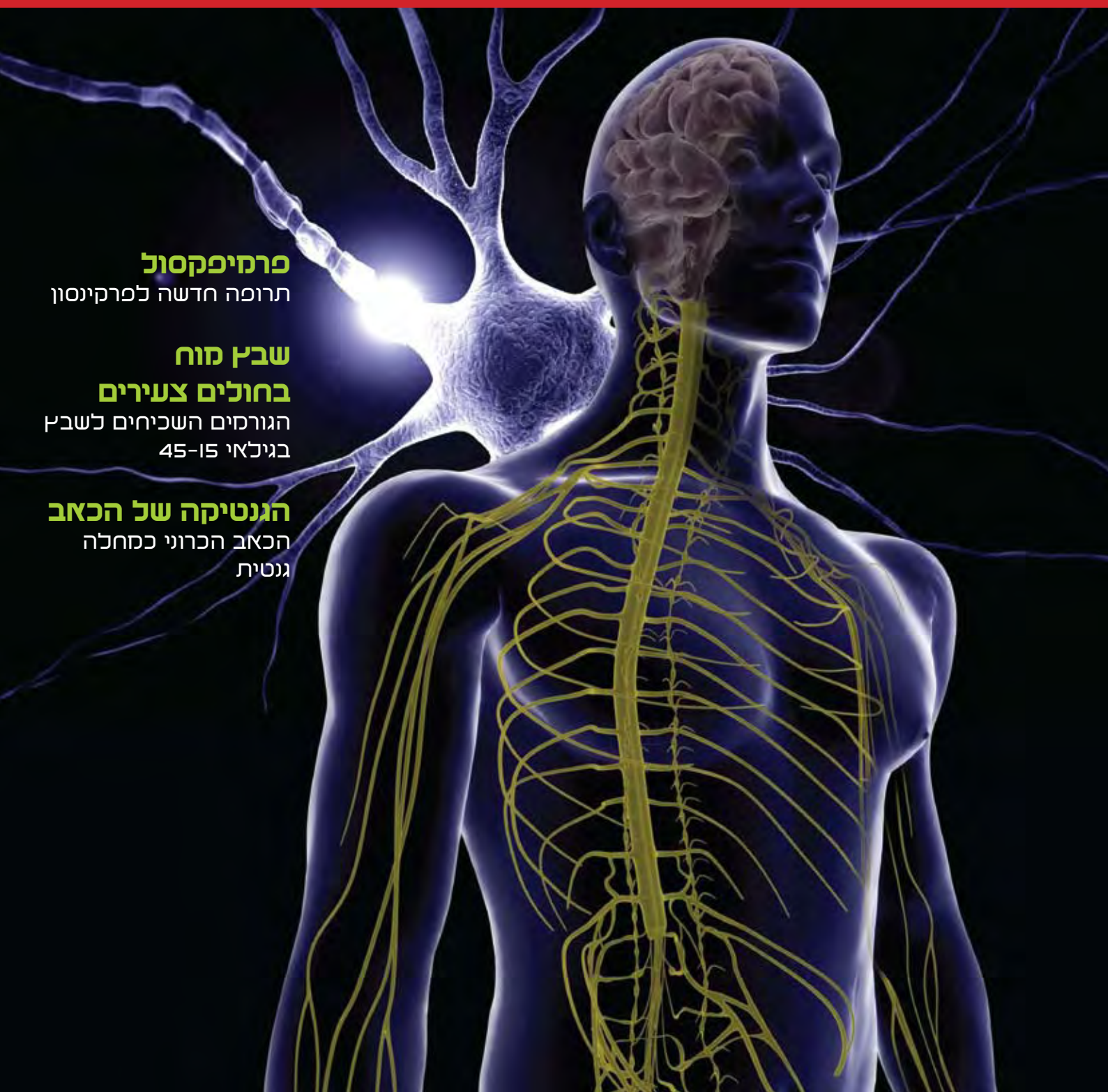
שבץ מוח

בחולים צעירים

הגורמים השכיחים לשבץ
בגילאי 15-45

הגנטיקה של הכאב

הכאב הכרוני כמחלה
גנטית



דבר העורך



מו"ל: פורום מדיה בע"מ

מנכ"ל: שלמה בואנו

עורך: אביעד בית הלחמי

עורך מדעי: פרופ' עמוס קורצ'ין

עיצוב גרפי: מאיה בן דוד

קוראים יקרים,

החבורת הנוכחית של **MEDICINE** נירולוגיה מכילה שוב מגוון רחב של נושאים בתחומים שונים. בתחום של מחלת פרקינסון, מציג ד"ר שרעבי את מעורבות הלב. בעבר היה מקובל שמחלת פרקינסון פוגעת בעיקר במערכת העצבים המרכזית, וההפרעות האוטונומיות הן תוצאה משנית. בהדרגה הולך ומתברר כי הפגיעה בהיקף הנה חשובה, ומופיעה בשלב מוקדם של המחלה. הטיפול התרופתי זוכה אף הוא להתפתחות, עם כניסת התכשיר החדש (בארץ) פרמיפקסול, אשר מוצג במאמרה של ד"ר חסין.

נדרשי שינה הם תופעה שכיחה, אך בעוד אנשים בריאים מסתדרים בצורה זו או אחרת, בחולי דמנציה יש לכך השלכות על המשפחה כולה. פירוש של הפרעות השינה בחולי אלצהיימר נמסר בהרחבה ובהעמקה במאמרה של ד"ר דליה שכטר-עמיר ויליה דולז'נסקי טמיר.

גליון זה יעסוק גם בחידושים נוספים בתחום התרופות - השימוש בסריפטנים כטיפול מונע במיגרנה, ומאידך, סכנת התאבדות שכרוכה בשימוש בתרופות נוגדות כפיון ואשר גרמה לכך שלאחרונה הוציאו חברות התרופות אזהרה הנמסרת בעלון לרופא. כדאי שנדע, וכדאי שנזכור שגם אם הסכנה קיימת - היא אינה גדולה.

גליון זה כולל עוד נושאים רבים ומרתקים - להנאתכם.

נשמח לקבל את הערותיכם והצעותיכם בדוא"ל:

aviad@themedical.co.il

פרופ' עמוס קורצ'ין,

מחלקת עצבים, בית החולים איכילוב,

המרכז הרפואי תל אביב ע"ש סוראסקי

דוא"ל: amoskor@tau.ac.il

משתתפים: ד"ר איתן אוריאל, ד"ר מריאטה אנקה-הרשקוביץ, ד"ר רויטל גנדלמן-מרטון, ד"ר בלה גרוס, יוליה דולז'נסקי טמיר, טל דניאל, אביחי דר, נעמה הולצר, ד"ר חן הלוי, ד"ר רחל הרינג-חנית, ד"ר שרון חסין, ד"ר חגית טולדנו-אלחדיף, ליאור ליאני, ד"ר יאיר למפל, פרופ' חנה מעין, פרופ' בן-עמי סלע, פרופ' אבי עורי, ד"ר לאה פולק, ד"ר אביבה פתאל-ולבסקי, פרופ' שלומי קונסטנטיני, ד"ר סבטלנה קיפרווסר, פרופ' מרטין רביי, ד"ר אבי רובינשטיין, ד"ר אייל רוזנברג, ד"ר יונתן שטרייפלר, ד"ר דליה שכטר-עמיר, ד"ר ליהיא שפיר, ד"ר אורן שפרבר, ד"ר יהונתן שרעבי

סמנכ"ל: רונית בואנו

מנהלת הפקה: מגי ליצי

מנהלת שיווק ומכירות: דנית אור

מחלקת כנסים: יעל קורח, תמר בקר

פורום מדיה בע"מ

רחוב הברזל 34 תל אביב

טל. 03-7650500 פקס. 03-6493667

כתובת למשלוח דואר:

ת.ד. 53378 תל אביב 61534

אין המערכת מתחייבת להחזיר כתבי יד

כל חסימות 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, הנתונים והדעות הכלולים במגוון זה לא יאפשרו מציאת בלבד ואין לראות בהם המלצה או יעוץ לקורא, בין באופן כללי ובין באופן אישי לצורך מתן טיפול רפואי. הסתבות המוגשות מטעם הרופאים מייצגות את דעתם בלבד והם באחריותם המלאה. בכל מקרה יש להוועץ לפני מתן הטיפול. הפרסום במגוון זה 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:

14	התייעץ עם המומחה ערכי לחץ דם ותרופות במניעה שניונית של שבץ מוח ד"ר יאיר למפל, ד"ר בלה גרוס, ד"ר יונתן שטרייפלר, ד"ר איתן אוריאל, ד"ר חן הלוי
16	תיאור מקרה התקפים פרכוסיים מוקדיים אצל חולה עם מחלת Sjögren ד"ר אורן שפרבר, פרופ' מרטין רביי עורכת המדור: ד"ר לאה פולק
17	תחנת מחקר מחקרים קליניים חדשים
44	דו"ח עולמי גישה להתקף אפילפטי ראשון לפי רפואה נסמכת ד"ר סבטלנה קיפרווסר
45	כנסים ברחבי העולם
53	בית מרקחת חדשות התרופות: התוויות ומחקרים חדשים
54	מחקרים אחרונים מחקרים עדכניים בתחום הנוירולוגיה ד"ר אייל רוזנברג
56	מדור משפטי סודיות רפואית ד"ר אבי רובינשטיין, אביחי דר
58	על המדף ביקורת על הספר "קמתי ונפלתי וקמתי שוב" ד"ר בלה גרוס
58	תשבץ ליאור ליאני



ראיונות:

- 6 הגנטיקה של הכאב**
פרופ' מרשל דבור חקר את משמעות הקשר הגנטי בכאב הכרוני
טל דניאל
- 12 תהליכים בזיכרון ארוך טווח**
פרופ' ידן דודאי מפריך את התפיסות המקובלות ביחס לזיכרון ארוך טווח
טל דניאל

מאמרים:

- 18 מחלת פרקינסון ומערכת העצבים האוטונומית**
צוהר לאבחנה, הבנה וטיפול
ד"ר יהונתן שרעבי
- 20 תרופה חדשה לפרקינסון: פרמיפקסול (Pramipexole)**
על יעילותה של תרופת הפרמיפקסול שנכנסה השנה לסל הטיפולים של קופות החולים בארץ
ד"ר שרון חסין
- 24 דיסאוטונומיה משפחתית**
מחלה הגורמת לפגיעה במערכת העצבים האוטונומית והתחושתית וכן לפגיעה תפקודית רב מערכתית
פרופ' חנה מעין, נעמה הולצר
- 28 הפרעות שינה במחלת האלצהיימר**
טיפול תרופתי להפרעות שינה המהוות אחד הביטויים הקליניים של מחלת האלצהיימר
ד"ר דליה שכטר-עמיר, יוליה דולז'נסקי טמיר
- 32 הומוציסטאין ושבץ מוח**
הקשר בין הפחתת הומוציסטאין לירידה בסיכון לשבץ מוח
פרופ' בן-עמי סלע
- 34 טריפטנים כטיפול למניעת מיגרנה בנשים**
טיפול מניעה בנשים עם pure menstrual migraine-1 menstrually related migraine
ד"ר רחל הרינג-חנית
- 38 נוירופיברומטוזיס I: תסמונת תורשתית שכיחה**
מחלה גנטית עצבית העלולה לגרום להפרעות אנדוקריניות, יתר לחץ דם ולגידולים
ד"ר חגית טולדנו-אלחדיף, ד"ר אביבה פתאל-ולבסקי, פרופ' שלומי קונסטנטיני
- 40 שימוש ברעלן הבוטולינום בנוירולוגיה**
הטיפול המהפכני המאפשר שיפור בתפקוד ואיכות החיים לטווח הארוך
ד"ר מריאטה אנקה-הרשקוביץ
- 42 התאבדות וכפיון**
שיעור ההתאבדות הגבוה בקרב חולים עם כפיון והטיפול בהם
ד"ר רויטל גנדלמן-מרטון
- 46 שבץ מוח בחולים צעירים**
איתור הגורמים השכיחים לשבץ מוח בגילאי 15-45 יאפשר טיפול טוב יותר ומניעת אירועי מוח חוזרים
ד"ר ליהיא שפיר, ד"ר בלה גרוס
- 52 התסמונת ע"ש סילבר**
פרפלגיה ספסטית משפחתית Familial spastic paraparesis היא נכות המופיעה בדרך כלל בגיל הילדות
פרופ' אבי עורי

הגנטיקה שכ הכאב

**כאב כרוני הוא לא
פחות ממחלה גנטית.
כך סבור פרופ' מרשל
דבור מהאוניברסיטה
העברית שבסדרת
מחקרים מקיפה עמד
על מציאת הקשר
הגנטי והשפעתו
על תכונות העצב,
בתקווה לטיפול טוב
יותר בחולים**

טל דניאל

חולים עשויים לחרוק שיניים ולא להסגיר את כאביהם על מנת שלא להיחשד על ידי הרופא המטפל כי הם 'נודניקים'. ואולם, מחקר שהתחקה אחר המקור הגנטי של הכאב מגלה כי ההתייחסות הנפוצה אל תלונות מוגזמות על כאב כצורך בתשומת לב, עושה עוול לחולה הסובל. "מקורה של השונות בתחושת הכאב הוא בין השאר גם גנטי", מסביר פרופסור מרשל דבור, מהמחלקה לביולוגיה של התא ושל בעלי חיים, במכון למדעי החיים והמרכז לחקר הכאב באוניברסיטה העברית, שערך סדרת מחקרים בנושא המקור הגנטי של הכאב. פרופ' דבור מצטט סקר גדול שנערך לפני כשנה וחצי באירופה ובישראל ובדק את מספר הסובלים מכאבים כרוניים: "כמעט 20% מהאוכלוסייה דיווחו על כאבים כרוניים של 4 שנים בממוצע. כאב כרוני מוגדר ככזה הנמשך לפחות חצי שנה, והוא כולל בין השאר מיגרנה, כאבי גב, ועוד. בהתחשב בסבל ובעלויות של טיפול, אובדן ימי עבודה

פרופ' דבור: "כעת עלינו למצוא את הגן או הגנים ולמקסם, וכשנגיע לכך, נוכל לבדוק האם גן זה משפיע גם באנשים קטועי איברים הסובלים מכאבי איבר רפאים או כאבים נירופתיים אחרים"

של ההורים שביטאו התנהגות כאב, ביטאו גם הם כאב, אמנם במידה פחותה מההורים, אך יותר מהצאצאים שהוריהם לא גילו ביטוי כאב". בשלב הבא בודדו פרופ' דבור וצוותו את הצאצאים שביטאו התנהגות כאב גבוהה ביותר, ואת הצאצאים שביטאו כאב ברמה הנמוכה ביותר, וחזרו שוב על הזיווגים בתוך אותה קבוצה, כלומר נמוך ונמוך וגבוה וגבוה. כשהצאצאים בגרו, שבו ופגעו בעצב.

"שוב בדקנו את מידת התנהגות הכאב ומצאנו שהייתה הפרדה חזקה יותר, שבה רוב הצאצאים הגבוהים היו בקצוות הגבוהים, ואילו רוב הצאצאים שביטויי הכאב שלהם היו נמוכים היו בקצוות הנמוכים. לאחר 5 מחזורי דורות של סלקציה גנטית כזו, היו קווים מופרדים לחלוטין שבהם כל הצאצאים של הקו הגבוה היו גבוהים, קרי, הופיעו אצלם סימנים רבים של התנהגות כאב והשונות הייתה קטנה, בעוד שאצל הצאצאים של הקו שעבר סלקציה להעדר ביטוי כאב היו כמעט אפס ביטויי התנהגות כאב. "העובדה שהצלחנו לשלוט במשתנים, כלומר, הצלחנו לעשות סלקציה בין מי שרמת הכאב שלו הייתה גבוהה לבין מי שרמת הכאב שלו הייתה נמוכה, מעידה לכשעצמה שלשונות בכאב יש רקע גנטי. כלומר, שישנו גן או מספר קטן של גנים, הקובעים את מידת הכאב כאשר מידת הפגיעה בעצב זהה".

פרופ' דבור סבור כי מציאת הקשר הגנטי אף ללא מציאת הגן עצמו, יכולה לשפר את איכות חייהם של חולים שעד כה סבלו מסטיגמה כשהתלוננו על כאב. "לעיתים קל לנו להדביק סטיגמה של 'בכין' לחולה שלמעשה סובל מביש מזל גנטי, כשאותה פגיעה יכולה לגרום לכאב נורא אצלו בעוד שאצל חברו לא יופיע כאב כלל".

ההבנה ששורשי הכאב נעוצים בגנטיקה

אל הרעיון לחפש את שורשי הכאב בגנטיקה הגיע פרופ' דבור מוקדם מאוד, הרבה לפני שבעולם חשבו על גנטיקה בהקשר לכאב. "השונות בכאב מצביעה על הבדל גנטי, אבל רק בשנות ה-90 חיפוש השורשים בגנטיקה הפך פופולארי", מסביר פרופ' דבור. את ההבנה הזו שהקדימה את זמנה בתחום הכאב, הוא מייחס לשיחות שקיים עם פרופ' ישראל ליבליך, עמית וחבר, מהמחלקה לפסיכולוגיה. "בשנות ה-70, כשהגעתי לירושלים, עבד פרופ' ליבליך על המעגלים העצביים הקשורים במוח לעונג. הוא אימץ, ברעיון מבריק

"עד לאחרונה", הוא מציין, "הקהילה המדעית הניחה שהשונות תלויה במידת הנזק לרקמה. ואכן, יתכן שאצל החולה הסוכרתי יש נזק רב יותר בגלל הפרעה בזרימת דם בגפה, ויתכן שהבדלים במידת הנזק יכולים להסביר הבדלים במידת הכאב. אולם, אני סבור שהסבר כזה הוא פשוט מדי". טיעון פסיכולוגי וחברתי שימש גם הוא להסברת השונות על פי אופני הביטוי שלה. על פי טיעון זה, המבחין בין ההרגשה הפנימית לביטוי החיצוני שלה, הבדלי אישיות - בין אדם מאופק לאדם מוחצן - מסבירים את ביטוי הכאב, כמו גם הבדלים בין אוכלוסיות, מסורת עדתית, והתרבות שבה גדל האדם, כולם משפיעים על האופן שבו הוא ידווח על כאב. "שני הגורמים הללו, מידת הנזק ומידת הביטוי שלו, שימשו בדרך כלל להסברת השונות", מציין פרופ' דבור.

חיפוש הקשר הגנטי

כאמור, ההסברים הללו לא סיפקו את פרופ' דבור. "כשמדובר בכאב נירופתי, ובמיוחד בתופעת איבר רפאים, כשהנזק העצבי דומה, עלתה השערה שיתכן כי ישנו גורם נוסף, המצוי במעגלי מוח שהאדם יורש גנטית, שיקבע באיזו מידה הוא יסבול מכאב כשהנזק הרקמתי והבסיס הפסיכולוגי דומים", הוא אומר. הניסוי שבעזרתו בחן את הסוגיה בחולדות נערך כדלקמן: "כשהחולדה רדומה לחלוטין, פצענו את העצב הגדול, הסכימטי, של הרגל, כדי לחתוך את העצבוב ולגרום לחיה תחושת איבר רפאים. מצאנו כי כשבוניים לאחר החיתוך, החיות החלו בפעילות מתמשכת של ליקוק וגירוד של אצבעות הרגל, למרות שלמעשה אין להן תחושה במקום. ההשערה אליה הגענו, בהתבסס על רישום אלקטרו-פיזיולוגי ועל תצפית, היא של התפתחות כאב רפאים, בשל פעילות ספונטאנית בעצב הפגוע. התנהגות הכאב הזו פחתה לאחר טיפול במשככי כאב. אולם הנקודה המעניינת היא, שחלק מהחולדות הראו את ההתנהגות הזו וחלקן לא. הסימנים הללו, של הרישום החשמלי והתגובה למשככי כאב, הצביעו על כך שהתנהגות הכאב של החיות מבטאת כאב ולא אובדן תחושה". בשלב זה חילקו החוקרים חיות על פי השונות - זכרים ונקבות שאצלם נרשמה פעילות כאב וזכרים ונקבות שלא נרשמה אצלם פעילות כאב, וזיווג אותם. את הצאצאים שבגרו שבו ופצעו בעצב הסכימטי של הרגל באופן דומה לזה של הוריהם. "נוכחנו כי הצאצאים

ופיזיים, הרי שמדובר במגיפה שקטה. אנו רואים את הכאב כמשהו שנגזר מהשמיים, כמו מזג האוויר, אבל למעשה זוהי תופעה ביולוגית שאם נבין אותה נוכל להגיע לפתרונות".

את הבחירה בחקר הכאב, מספר פרופ' דבור, הוא עשה באמצע שנות ה-70. הוא גדל בטורונטו והמשיך את לימודיו בבוסטון. בשנת 75, סיים את התואר השלישי במדעי המוח ב-MIT, עם דוקטורט בנושא השפעת ריחות ביולוגיים על התנהגות מינית של בעלי חיים. "בשלב זה רציתי להמשיך בעשייה מחקרית הקשורה לנושאים של מוטיבציה ורגשות, אבל חיפשתי נושא שיהיה רלוונטי יותר לבני אדם, וזה הוביל אותי לחקר הכאב. חיפשתי פרופסור יצירתי בתחום זה, והגעתי אל פרופ' פטריק וול, אחד החוקרים המפורסמים בעידן המודרני בתחום הכאב. פרופ' וול עבד ב-University college בלונדון, אבל שנתיים קודם לכן הקים גם מעבדה בירושלים, במסגרת האוניברסיטה העברית, ובאתי לעבוד איתו כפוסט דוקטורנט בירושלים. הגעתי עם אשתי כווג צעיר, והיינו אמורים להישאר פה לשנתיים, אולם שנינו התאהבנו בעיר והחלטנו להישאר בה".

השונות בדיווח על כאב

"השאלה האם כאבים כרוניים מתפתחים כתוצאה מגנטיקה תורשתית, עלתה מניסיון קליני על פיו קיימת שונות רבה במידת הכאב והסבל המדווח, כתוצאה מגנטיים מכאיבים דוגמת חום או דקירות. השונות הזו במידת הכאב, בולטת אף יותר בכאבים כרוניים ממושכים המלווים פגיעות עצביות נירופתיות - כאב שבא על רקע פגיעה עצבית, כמו לאחר קטיעת איברים.

"דוגמא לשונות הזו במידת הכאב ניתן למצוא אצל אנשים קטועי איברים. כמעט כל הקטועים מדווחים כי הם מרגישים את האיבר החסר - רגל, יד או שר, כאילו הוא עדיין חלק מגופם. אולם, מעניין לציין כי במצב זה של "איבר רפאים" (phantom limb), אצל חלק מהקטועים מופיעים כאבים עזים ממושכים, בעוד שאצל היתר יש מעט מאוד כאב גם כשהפגיעה העצבית זהה. דוגמא נוספת לשונות בכאב, ניתן למצוא אצל חולי שלבכת חוגרת, וזהו ויראלי עצבי המלווה בפריחה. כשהפריחה מסתיימת, אצל חלק מהחולים היא הופכת להיסטוריה, ואילו אצל חלקם האחר מתפתח כאב חמור שנמשך לעיתים שנים. כך גם לגבי חולי סוכרת, שחלקם מדווחים על כאבים עזים מאוד בגפיים בעוד שחולים אחרים לא מדווחים על כאב כזה".

נימוקים להסברת השונות

הנקודה שעליה מצביע פרופ' דבור היא, שיש שונות רבה בין החולים בהתייחס להופעת כאב.

לדעתי, גישה של סלקציה גנטית לחקר ההליכים הללו. המעבר לחקר הבסיס הגנטי של הכאב, היה קפיצה קטנה מהשיחות שלנו.

בשנת '77 פיתחנו את המודל הראשון בספרות של מידת כאב כרוני בבילי חיים, והחלטתי להפעיל על המודל הזה קצת בריקות גנטיות כדי למצוא האם יש מודל גנטי לשונות בתגובה לכאב כרוני; האם הבדלים גנטיים משפיעים בכלל על הכאב הנירופתי. ההשראה לכך הייתה כאמור ממחקרו של פרופ' ליבלך, שמצא השפעות גנטיות על תחושות העונג ובכך הביא אותי לבדוק האם יתכן שיהיו השפעות גנטיות על תחושת הכאב. רק בסוף שנות ה-80 התפתחו מאוד הכלים הגנטיים לחיפוש אחר גנים ספציפיים, ובארץ החל פרופ' זאב ולצר מאוניברסיטת טורונטו, שהיה בעבר חבר בפקולטה לרפואת שיניים באוניברסיטה העברית, בחיפוש גנים ספציפיים בבני אדם. היום זה נפוץ מאוד וישנן קבוצות רבות המחפשות גנים לכאב בבני אדם.

התחקות אחר הגן האחראי לכאב

לאחר מציאת הקשר הגנטי ושליטה במשתנים, ערכו החוקרים מספר ניסויים נוספים. "בשלב הראשון ערכנו רישום אלקטרו-פיזיולוגי מהעצב הפגוע, ומצאנו כי אצל חיות שהיו על הקו הגבוה של התנהגות כאב, רמת הידי - צרורות הפעילות העצבית, היו גבוהות יותר. מה שמחזק את ההשערה שהפעילות הספונטאנית בעצב היא הגורמת לשונות בתחושת הכאב. בניסוי אחר לקחנו שני פרטים בעלי שונות - זכר גבוה ונקבה נמוכה ולהיפך - ודיווגנו אותם. מצאנו שאצל כל הצאצאים נרשמה התנהגות כאב נמוכה. לפיכך אנו מניחים שסוג הגן הגורם לשונות בתחושת הכאב הוא רצסיבי וצריך שלשני ההורים יהיה אותו, על מנת שנטייה לכאב גבוה תימצא גם אצל הצאצאים.

המשכנו בקו הזה ובשיטות של גנטיקה מולקולארית גילינו גן חשוב על כרומוזום מס' 2 בחולדה, הקובע במידה רבה את הסיכוי שהחיה תפתח כאבים בעקבות פגיעה עצבית ברגל. זיהוי הגן עצמו נמצא כעת בעבודה. שאלה שנוטרה פתוחה כעת למחקר, היא האם גן זה אחראי או משפיע על הסיכויים לפתח כאבים נירופתיים אחרים, וכן, האם הוא משפיע על התפתחות של כאב או על סף הכאב גם ללא פגיעה. "החיפוש אחר הגנים בעכברים ובחולדות נעשה בשיתוף פרופ' אריאל דרבסי, מהמחלקה לגנטיקה באוניברסיטה העברית, המכון למדעי החיים בגבעת רם", מציין פרופ' דבור. "כעת עלינו למצוא את הגן או הגנים ולמקמם, וכשנגיע לכך, נוכל לבדוק האם גן זה משפיע גם באנשים קטועי איברים הסובלים מכאבי איבר רפאים או כאבים

"לעיתים קל לנו להדביק סטיגמה של 'בכיון' לחולה שלמעשה סובל מכיש מזל גנטי, כשאותה פגיעה יכולה לגרום לכאב נורא אצלו בעוד שאצל חברו לא יופיע כאב כלל"

נירופתיים אחרים. כמו כן, נוכל להבין את המערכת הביולוגית שבתוכה הגן פועל, האם הגן משפיע על תכונות העצב, על תכונות מוחיות או באופן אחר. הגן יכול להוביל אותנו לפיזיולוגיה, ודרכה ניתן להגיע לתרופות."

כאב נירופתי מסוג אלודיניה

בניסיון למצוא את הגן הספציפי עבר פרופ' דבור לעכברים וגייס גישה נוספת. "בכל מחקר קשה למצוא אוור ככרומוזומים, בו מסתתר גן בעל חשיבות לתכונה כמו כאב, אולם איתור הגן הבודד קשה הרבה יותר, והכלים לגלות גן ספציפי, טובים יותר בעכברים מאשר בחולדות. לכן, העברתי את השאלות הגנטיות למערכת של עכברים שבה נדרשה גישה שונה. במסגרת עבודה זו בנוסף לכאבי רפאים, בדקנו הפעם גם סוג נוסף של כאב נירופתי, כאב המתעורר על ידי מגע קל (allodynia). זאת נמדדת באמצעות ניגעה בכף הרגל בשערה עדינה. בעוד שעכבר בריא לא יתייחס לניגעה כזו, בעכבר שעבר חיתוך עצבי חלקי רגל, כשנוגעים ברגל הפגועה קיימת בפרטים הרגישים רתיעה של החיה שהרחיקה את הרגל וליקקה אותה באופן דומה לתגובתה לדקירה במחט. שני סוגי הכאב נבדקו ב-12 זנים של עכברים שנעשתה בהם הפגיעה העצבית המתאימה. מצאנו שבחלק מהזנים לא היו סימני כאב רפאים לחלוטין, בעוד שבאחרים היו סימנים מובהקים לכאב רפאים. כמו כן, מצאנו שלחלק מהזנים הייתה אלודיניה ובחלקם לא. יתרה מכך, אותם זנים שמצאנו אצלם כאב רפאים גבוה, לא היו בהכרח אותם זנים הסובלים מאלודיניה. ממצאים אלו הובילו אותנו למסקנה כי בשני המקרים של כאב נירופתי - גם בכאב רפאים ספונטאני וגם באלודיניה, שהיא תגובה לגירוי, ישנה נטייה תורשתית לרגישות גבוהה לעומת רגישות נמוכה, אולם הגנים הקובעים את מידת הכאב אינם זהים. אנו מסיקים מכך שישנם כנראה גנים שונים הקובעים את הנטייה התורשתית למידת כאב רפאים לעומת אלודיניה בשל פגיעה עצבית.

כאב שלא מפגיעה עצבית

בהמשך קו המחקר בדקו החוקרים כאב שנגרם בשל רגישות לחום ואינו קשור לפגיעה עצבית.

"העכבר הונח על פלטה חמה ונמדד הזמן עד להרמה ולליקוק הרגל. כך נבדק ההבדל בין הזנים ברגישות לחום. הממצאים היו, כי אותם הזנים שהייתה להם נטייה לכאבי רפאים, סבלו גם מנטייה לרגישות לחום, ואילו אלו שהיו מוגנים מכאבי רפאים, סף הכאב שלהם היה גבוה והם היו פחות רגישים לחום. עם זאת, לא הייתה קורלציה בין הרגישות לאלודיניה למגע קל ולרגישות לחום. המסקנה מכך היא שסוגים מסוימים של כאב מווסתים על ידי גנים שונים ובסוגים אחרים מדובר בגנים משותפים."

מיקום הגן אצל עכברים

בניסוי נוסף, שעסק במודל הרפאים בעכברים, ערכו החוקרים הכלאות בין זן בעל נטייה גבוהה לכאב וזן בעל נטייה נמוכה לכאב. הממצאים היו כי כמו בחולדות - הגן האחראי לכאבי רפאים חזקים הינו רצסיבי. בנוסף נמצא כי בעכברים, הגן הקובע נמצא בכרומוזום 15, כלומר גן אחר מזה שנמצא אצל החולדות. "אצל העכברים אנו קרובים למדי לגלות את הגן הספציפי", אומר פרופ' דבור "וזה כאמור מכיוון שהכלים המחקריים לגילוי הגן בעכברים מתקדמים יותר מאלו שמשמשים בחולדות". במחקר מקביל, שנערך בשיתוף פרופ' זאב ולצר נבדקת השאלה האם אותו גן שנמצא אחראי לכאב רפאים אצל עכברים, אחראי לכאב רפאים גם אצל בני אדם קטועים - קטועי רגליים של צה"ל או נשים שעברו כריתת שד בשל סרטן. "האם אותו גן משפיע על מידת השונות בכאב באדם?"

והעיתיד?

"כאב כרוני אינו סימפטום של מחלה אלא מחלה בפני עצמה", מדגיש פרופ' דבור. "המודעות לכך הינה בראשיתה, ולראיה, רק השנה אושרה התמחות בכאב. אבל מדובר בנושא גדול, המשפיע על מספר גדול של אנשים, ודרך בעלויות גבוהות. אני סבור שיש תקווה רבה לפתור את הכאב הזה, ושבעתיד כמות הסבל של בני האדם מכאב כרוני תפחת בהרבה. נדרש פה מחקר רב, אבל אני סבור שיהיה קל יותר למצוא פתרונות טובים מאוד לכאבים כרוניים מאשר פתרונות לסרטן. האל נתן לנו את המורפיום ואת האספירין, תרופות טובות לכל הדעות, אולם בעייתיות בשימוש כרוני", מציין פרופ' דבור ומסכם: "חשיבות מציאת הגנים היא בהרחבת הבנתנו את המנגנון הביולוגי, על מנת שניתן יהיה למצוא דרכים טובות יותר לטיפול. יש תקווה מבוססת שנוכל לעזור לחולים. ומעבר לכך, המסר שהבדלים במידת הסבל יכולים להיות מוסברים על בסיס הבדלים גנטיים, חשוב לכשעצמו."

תהליכים בזיכרון ארוך טווח

האם זיכרון ארוך טווח ניתן למחיקה? מחקר שערך פרופ' ידין דודאי, ראש המחלקה לנירוביולוגיה וחוקר מוח וזיכרון במכון ויצמן למדע, הביא לממצאים המרתקים שלפניהם

טל דניאל

כיצד נבלום זיכרון ארוך טווח?

במחקר אחר שבחן את האופן שבו נמחק זיכרון ארוך טווח, ושפורסם לאחרונה ב-Neuron, ביקש צוות החוקרים ברשותו של פרופ' דודאי לברר מה קורה כשזיכרון ארוך טווח נבלם באופן פתולוגי כמו במצב של מחלה, וזאת על מנת לדעת כיצד הפרמקולוגיה תוכל לסייע לאדם למחוק זיכרונות ספציפיים כמו טראומה. במהלך המחקר זיהו החוקרים את מיקומו של החלק המפקח על אזורי הזיכרון במוח.

תיאור המחקר

לצורך איתור תהליך המחיקה של זיכרונות, השתמשו החוקרים בשילוב של היפנוזה, או בשיכחה לאחר היפנוזה (post hypnotic amnesia) ובדימות תפקודי מוח בתהודה מגנטית FMRI. "ישנם אנשים מאוד רגישים להיפנוזה, וכשמכניסים את האנשים הללו למצב היפנוטי, ניתן לתת להם הנחיה במהלך ההיפנוזה, כאשר ייצאו מההיפנוזה הם ישכחו דבר מה שמנחים אותם לשכוח", מסביר פרופ' דודאי וממשיך בתיאור מהלך הניסוי. "חשבנו שאפשר להשתמש במתודה הזו, כדי לאתר את המנגנונים במוח הגורמים לשיכחה מכוונת. בחרנו אנשים רגישים להיפנוזה וביקשנו אותם לצפות בסרט דוקומנטרי בן חצי שעה שיצרנו, לצורך הניסוי, על יום בחייה של סטודנטית. בסוף הצפייה אמרנו להם שבעוד שבוע נמשיך בניסוי. לאחר שבוע הוכנסו הנחקרים למכשיר MRI המאפשר לראות את הפעילות במוח. הכנסנו אותם לסקירה מגנטית תפקודית במהלכה הם הופנטו על ידי רופא מומחה, אשר הנחה אותם לשכוח את הסרט שבו צפו עד שינתן להם אות מסוים.

מתמדת של אנזים. על פי ההשערה שלנו, הלמידה גורמת לפעילות של אנזים, שכתוצאה מהלמידה הופך לפעיל ומשנה משהו בתא העצב. בדקנו האם הפסקת פעילותו של האנזים, תביא לקריסת השינוי שהוא גורם ללא הרף, וכך גם הזיכרון יקרוס". את האנזים הייחודי למערכת העצבים מצאו חוקרי מכון ויצמן בשיתוף עם חוקר עמית מארה"ב. "מצאנו שהאנזים הפעיל הינו - PKM-ZETA, אנזים המצוי כמעט כולו במערכת העצבים, ומשרה זירחון בחלבונים מסוימים בסניפסה (במקום הקישור בין העצבים). את האנזים PKM-ZETA, ניתן לעכב או לחסום על ידי פפטיד קטן.

הניסוי

על מנת לבדוק את ההשערה, התמקדו פרופ' דודאי וצוותו בחולדות, מהן למדו על תהליך למידת הקשרים של הטעם: "הראינו שאם לוקחים תהליכי למידה שאנו יודעים את מיקומם, למשל למידת הקשרים של טעם בחולדה, ומלמדים את בעל החיים לקשור טעם לתחושה לא נעימה, למשל כשהיא נתקלת בטעם מסוים הוא מעורר אצלה תחושה שהיא אוכלת מזון מקולקל. הזיכרון של ההקשר הזה נשמר במוח חודשים ושנים. אנו יודעים שהמידע נשמר בקליפת המוח באזור של הטעם. הכנסנו לשתי ההמיספרות את המעכב של האנזים PKM-ZETA, שלושה חודשים אחרי שהחיה למדה לקשור בין הטעם לתחושה, וראינו שהזיכרון נמחק בפעולה אחת חד פעמית כהרף עין. יתר על כן, מצאנו שניתן לחזור על תהליך הלמידה והמחיקה שוב ושוב וניתן ללמד אותה מידע חדש, למחוק אותו בעזרת הפפטיד וללמד שוב.

תי תגלית חדשה שפירסם לאחרונה פרופ' ידין דודאי, ראש המחלקה לנירוביולוגיה וחוקר מוח וזיכרון

במכון ויצמן למדע, מפריכות את התפיסות המקובלות ביחס לזיכרון ארוך טווח, ומוכיחות כי זיכרון ארוך טווח זקוק לפעילות אנזימית ש'תתחזק' אותו.

התגלית הראשונה עליה דיברנו איתו, עוסקת ברמה המולקולארית-תאית של זיכרון ארוך טווח, והתפרסמה בגיליון אוקטובר 2007 של Science. מדובר במחקר שהראה בפעם הראשונה כי ניתן, בהרף עין, למחוק זיכרון ארוך טווח מקליפת המוח של יונקים, חודשים אחדים אחרי היווצרותו.

על המחקר שהוביל לתגלית הוא מספר: "ישנם מודלים ביחס לזיכרון ארוך טווח, הגורסים כי מנגנונים מולקולאריים ביוכימיים הם הגורמים לזיכרון להישאר לזמן רב מאוד כלומר, ימים או שבועות. על פי מודלים אלו, שינויים מורפולוגיים צורניים הנעשים ברשת המקודדת את המידע בזיכרון ארוך טווח, גורמים לכך שהמידע נשמר. ניתן לראות את השינויים הללו בעין, כלומר שאם המידע היה בתצורה A, לאחר השינוי הוא ייראה בתצורה B. כמו בתהליך התפתחות, כשרקמה מתפתחת משתנה, המוח הוא איבר לא מפותח, והזיכרון מפתח את המידע במודלים מאורגנים. לפיכך, אם נלך לאזור המוח שבו מצוי הזיכרון, אנו אמורים לראות שינויים בתצורה המורפולוגית, שיתבטאו בקשרים בין תאי עצב.

לצד מודלים אלו של 'צריכת' הזיכרון במוח, ישנם מודלים אחרים, ואנחנו הצגנו היפותזה המסתמכת על עבודות עבר, על פיה התנאי לקיומו של זיכרון ארוך טווח במוח, הוא פעילות



הנחקרים, עדיין בתוך המכשיר הסורק את הפעילות במוחם, הוצאו ממצב ההיפנוזה, והתבקשו למלא שאלון מורכב למדי על תוכנו של הסרט שבו צפו, וכן על הסביבה שבה צפו בסרט. בהשוואה לקבוצת הביקורת, הנחקרים בעלי רגישות להיפנוזה, לא זכרו דבר מהסרט אבל הם זכרו כל דבר ביחס לסביבה ולמיקום שבו צפו בסרט. אחרי שקיבלו את האות לצאת מהמצב ההיפנוטי, הם זכרו מצוין את הסרט ואת הסביבה שבה צפו בסרט. בקבוצת הביקורת לא נרשמה תופעה דומה של שיכחה."

הממצאים

במהלך כל התהליך כולו נסרק המוח, ואובחנו אזורים שבהם דוכאה הפעילות בעת השיכחה הפוסט היפנוטית לעומת האזורים שבהם נרשמה פעילות ערה בשיכחה ובהיזכרות. "בסופו של דבר", מציין פרופ' דודאי, "זיהינו אזור מוגדר מאוד בקדמת המוח השמאלי. אנו סבורים כעת שאזור זה יכול להטיל וטו על כניסה לזיכרון". לדבריו של פרופ' דודאי, כשהמוח מחשב אם הוא רוצה לזכור אירוע מסוים, יש לו ככל הנראה יכולת תת הכרתית להטיל וטו על הכנסת האירוע לזיכרון. "אנו בודקים כעת אם הגענו לשוער של הזיכרון", אומר פרופ' דודאי ומוסיף, "בהמשך אנו משווים את פעילות המוח של אותו אדם כשהוא זוכר או לא, ועושים החסרות, ואנליזות של הפעילות במוח על מנת להבין טוב יותר את המנגנונים הללו". לפיכך, ניתן למחוק זיכרון שאיננו רוצים לזכור, ולגבי השאלה לאן הולך המידע, אומר פרופ' דודאי: "יכול להיות שהוא רק לא זמין לשליפה ויכול להיות שהוא נעלם ממש. כרגע אנחנו עדיין לא יודעים".

פרופ' ידין דודאי / ת.ז.

פרופ' דודאי, יליד תל אביב (44'), בוגר האוניברסיטה העברית, ובעל תואר דוקטור ממכון ויצמן למדע. בסיום לימודיו במכון ויצמן השתלם במכון הטכנולוגי של קליפורניה. על תגליותיו קיבל את פרס הנשיא קנדי ואת פרס גליקסון למחקר, וברקורד שלו גם כהונה כדיקן הפקולטה לביולוגיה במכון ויצמן למדע, חברות בוועדה לתכנון ולתקצוב של המועצה להשכלה גבוהה, עריכה מדעית של המגזין 'מדע', ותפקיד כיועץ בכיר למועצה הלאומית למחקר ופיתוח.



והפעם: במניעה שניונית של שבץ מוח, לאילו ערכי לחץ דם אתם משתדלים להביא את החולה, והאם אתם מעדיפים תרופה מסוימת?

ערכים נמוכים מהמומלץ



הפחתה בערכי לחץ הדם הוכחה כגורם המפחית את הסיכון לשבץ מוח ראשוני עד כדי 40%. הסיכון קטן במחצית בהפחתה של 20 מ"מ"כ של הערכים הסיסטוליים ו-10 מ"מ"כ של הערכים הדיאסטוליים. השפעה זו הוכחה עד לערכים של 115/90 מ"מ"כ ופורסמה בכתב העת Lancet בעקבות עיבוד מאטאנליטי של 61 מחקרים פרוספקטיביים.

למרות שלחצי הדם הומלצו כמטרה במניעה ראשונית הם 135/90 ובחולי סוכרת 120/80, הנטייה כיום היא לנסות ולשמר אף ערכים נמוכים יותר. הוכח שהפחתה בערכים של 10 מ"מ"כ (סיסטולי) ו-5 מ"מ"כ (דיאסטולי) בתחום הערכים עד לערך של 120/80, אשר הוגדרו כערכי היעד, הינה בעלת משמעות מהותית גם במניעה שניונית לאחר שבץ מוח בעבר.

באשר לתרופות העדיפות, קיימים מספר מחקרים המעידים על יעילות רבה יותר לתכשירים ממשפחת מעכבי אנזים ACE (ACE Inhibitor) עם וללא מתן מקביל של משתנים ומעכבי קולטן לאנגיוטנסין (ARB). מחקר PROGRESS שהשווה 6105 חולים שטופלו לאחר אירוע מוחי בתרופה Perindopril (Conversyl) עם וללא מתן משתנים, הביא להפחתה יחסית (Reduction Relative Risk) של עשרות אחוזים. במחקר HOPE שבחן מתן (Remipril) Tritace נמצאה הפחתה יחסית של כלל האירועים הווסקולריים, מוחיים ולבביים, ב-22%. במחקר LIFE, שהיה הטוב מבחינת תכנונו ובחן 9193 חולים, הושווה יעילות התכשיר Losartan (Ocsaar) מול אטנולול. נמצאה הפחתה יחסית של 25% באירועים של שבץ מוח בנוסף לאחוז מניעה זהה של התפתחות מחלת סוכרת.

תוצאות המחקר הצביעו על אפשרות של ערך מוסף לתכשיר זה במניעת שבץ מוח מעבר להפחתה בערכי לחץ הדם. מספר הנחות הועלו בהקשר זה. ההנחה המובילה כעת היא שהיעילות מקורה בפעילות של התכשיר על מערכת רנין-אנגיוטנסין המשפיעה ישירות על כלי הדם המוחיים. שאלה נוספת שהועלתה היא האם מדובר בתופעה קבוצתית של קבוצת בולמי ACE ו-ARB או האם ערך מוסף זה ייחודי לתכשיר עצמו. כשלון מחקר PROFESS שהוצג זה עתה באשר לתכשיר Telmisartan מחדר את השאלה.

ד"ר יאיר למפל, מנהל המחלקה לנירולוגיה, ב"ח וולפסון

דוא"ל: y_lampl@hotmail.com

תכשירים ממשפחת ACE או ARB

אני מנסה להוריד את ערכי לחץ הדם עד כמה שניתן, כל עוד החולה אינו סימפטומטי-the lower the better. אני מעדיף תכשירים ממשפחת מעכבי ACE או ARB לעיתים בתוספת תיאודינים.

ד"ר איתן אוריאל, מחלקה לנירולוגיה, בית חולים איכילוב

תרופות ממשפחת ה-ARB בסימן שאלה



יתר לחץ דם הוא גורם סיכון משמעותי לשבץ מוח איסכמי או דימומי. מחקרים רבים הראו שאיזון טוב של יתר לחץ דם, מוריד את הסיכון לשבץ מוח ב-30%-50%. במניעה ראשונית של שבץ מוח רוב העבודות הראו שהיעילות של התרופות הוונטיקות כמו בטא בלוקר או דיאורטיקה הייתה דומה לתרופות החדישות יותר כמו מעכבי ACE (Angiotensin converting enzyme) או מעכבי תעלות קלציום. יחד עם זאת, יתכן כי קיים יתרון מסוים, במנגנון נירופורוטקטיבי, מעבר לאיזון של לחץ דם במניעת שבץ מוח עם שימוש בתרופות מקבוצת מעכבי ACE או בקבוצת ARB (Angiotensin receptors blockers), אך הנתונים עדיין אינם חד משמעיים. אין עבודות מבוקרות הרנות על "טיפול ואיזון לחץ דם במניעה שניונית של שבץ מוח". 5%-15% מהחולים עם שבץ מוח יעברו שבץ מוח נוסף תוך שנה. השאלות שמתעוררות לגבי מניעה שניונית הן:

1. חולה הגיע עם שבץ מוח ולא ידוע שסובל מלחץ דם מוגבר, אך בבדיקה בעת האירוע החריף מתגלה לחץ דם גבוה. מתי להתחיל את הטיפול בלחץ דם?
2. אילו תרופות עדיפות לטיפול בלחץ דם לאחר שבץ מוח?
3. לאילו ערכי לחץ דם להשתדל להביא את החולה?

1. טיפול בלחץ דם בעת שבץ מוח איסכמי חריף עדיין שרוי במחלוקות. הורדת לחץ דם בשלב החריף מורידה את ורימת הדם באיזור האיסכמי ובאיזור הפטברו ומגדילה את הנוק הסכמי. גם אין עבודות מבוקרות אשר בעקבותיהן ניתן להמליץ "מתי להתחיל טיפול בלחץ דם גבוה לאחר שבץ מוח". אני נוטה להמליץ בשלב החריף לאחר שבץ מוח להתחיל טיפול רק אם לחץ דם מעל 180/100, להשתדל להגיע לערכים של לא פחות מ-150/90 - 140/90 מ"מ"כ. במקרה של שבץ מוח דימומי אנו מורידים לחץ דם מיד ומשתדלים להגיע לערכים של 120-130/70 מ"מ"כ.

2. אם לחץ הדם נשאר גבוה לאחר 4-7 ימים מאז האירוע האיסכמי, אני מתחילה טיפול עם התרופות הבאות: דיזותיאזיד 12.5 מ"ג + ACE Inhibitors. ידוע לי שמחקרים חדשים כמו MOSES הראו שתרופות ממשפחת ARB יתכן ויעילות יותר כנירופורוטקטיבים, אולם עדיין תרופות אלה לא מאושרות לשימוש ראשוני.

גם המחקר PROFESS שתוצאותיו פורסמו לאחרונה לא הראה יתרון משמעותי למניעת שבץ מוח שניוני בקבוצה שטופלה ב-ARB. אני נוטה להמליץ לשמור על ערכי לחץ דם בין 80-140/70-120 מ"מ"כ, במיוחד בחולים מבוגרים או בחולים עם היצרות בעורקי התרדמה.

ד"ר בלה גרוס, מנהלת המחלקה לנירולוגיה, ב"ח גליל מערבי, נהריה, הפקולטה לרפואה ע"ש רות וברוך רפפורט, הטכניון - מכון טכנולוגי

ישראל, דוא"ל: bella.gross@naharia.health.gov.il

עלייה לצורך ירידה

ככלל, אני מנסה להוריד את לחץ הדם לערכים שמתחת ל-140/80, ואם מדובר בחולה סוכרת, אז אני מנסה להוריד את לחץ הדם ל-130/80. במקרים נדירים בהם לחולה יש היצרות עורקים משמעותית תוך גילגלתית והוא מפתח סימפטומים לאחר הורדת לחץ דם, אני נוטה להעלות את לחץ הדם במקצת למשך שבוע-שבועיים על מנת לאפשר יצירת קולטרלים ואז מוריד את לחץ הדם לערך המינימלי האפשרי. אם הסימפטומים נמשכים, יש לשקול הכנסת תומכן (Stent).

התרופות שאני מעדיף הן חוסמי ACE או ARB's וצירוף משותף תיאזיד. אם יש התוויה לתרופות נוספות, אני נוטה להוסיף חוסמי ביתא ולבסוף חוסמי תעלת סידן.

במקרים נדירים השתמשתי בלבטלול (חוסם אלפא וביתא), מינוקסידיל, הידרלזין או קלונדין.



ד"ר חנן הלוי, תכנית נאורוסקולרית, אוניברסיטת טקסס, יוסטון ארה"ב
דוא"ל: hen.halevi@uth.tmc.edu

הורדת לחץ הדם חשובה יותר מדרך הטיפול

כמו במניעה ראשונית, גם במניעה משנית של אירוע מוחי, הטיפול בלחץ דם הוא מהטיפולים החשובים ביותר. אך בעוד שבמניעה ראשונית קיימות המלצות ברורות לגבי ערכי היעד הרצויים (מתחת ל-140/90 מ"מ כ. בחולים עם גורמי סיכון נוספים כגון סוכרת, ערכי היעד המומלצים הם מתחת ל-130/80), הרי שבמניעה שניונית אין עדיין הסכמה לגבי ערכי היעד האופטימליים. עצם ההורדה נוספת של לחצי הדם ב-10/5 מ"מ כ כספית SBP/DBP מביאה להקטנת השיעור של אירועים מוחיים חוזרים. מכאן, שעצם ההורדה של ערכי לחץ הדם חשובה יותר מדרך הטיפול. מבחינת סוגי התרופות המומלצות - שילוב של דיורטיקה עם ACE-I הוכיחה את יעילותה במחקר אחד וגם טיפול בתרופות מקבצת ARB נמצא יעיל. שתי האחרונות עדיפות כשיש גם סוכרת. מאידך, יש ספק לגבי יעילות תרופות מקבצת חוסמי ביתא.

ההמלצות של האיגוד לנירולוגיה בישראל בנושא פורסמו בעיתון הרפואה כרך 146 ע' 373-379 (מאי 2007).

ד"ר יונתן שטרייפלר, מנהל מרפאת נירולוגיה, בי"ח השרון





מקרים חריגים ומלמדים :::: התקפים פרכוסיים מוקדיים אצל חולה עם מחלת Sjögren

ד"ר אורן שפרבר, פרופ' מרטין רביי

אבחנה: Sjögren disease complicated by MALT lymphoma and presumably CNS vasculitis.

דין:

הסימפטומים העיקריים של SD הם יובש בעיניים, יובש בפה ודלקת במפרקים. שכחות המחלה באוכלוסייה נעה בין 0.5%-2% SD. היא מופיעה בעיקר בנשים בגיל הבטני.

התסמונת יכולה להופיע מחלה מפני עצמה או כחלק מדלקת פרקים ראומטואידית, חלק מזאת או מחלות רקמת חיבור אחרות, והיא יכולה להיות מלווה גם בהגדלת בלוטות הלימפה או הטחול.

פגיעה כליתית בצורת interstitial nephritis קיימת בכמעט 40% מהחולים. מעורבות ריאתית שכיחה פחות.

תופעות נספות של המחלה יכולות להופיע בעור בצורת וסקולריטיס (nonthrombocytopenic purpura) או גרד. קיים קשר בין SD למחלות לימפה פרוליפריטיביות, בעיקר בשלבים המאוחרים של המחלה.

הסימנים הנייורולוגיים של SD פוגעים הן במערכת ההיקפית והן במערכת המרכזית. פגיעה במערכת העצבים ההיקפית היא שכיחה יותר ומופיעה בכ-10%-30% מחולי ה-SD. הצורה הידועה ביותר היא פולינרופטיה סנסורית, אך אפשר לראות גם פליטירופטיה סנסורית-מוטורית ומעורבות שורשית (polyradiculopathy). פגיעה רב מוקדית בעצבים ההיקפיים (mononeuritis multiplex) שכיחה פחות, אך entrapment neuropathy, ובעיקר התסמונת של התעלה הקרפאלית, לא נדירה. ביופסית העצב תגלה, בדרך כלל, דמיאליניזציה, דלקת אפי-ניוראלית או וסקולריטיס. תוארה גם הסגנה על ידי לימפוציטים של הגלגיון הסנסורי במקרים של נירופטיה סנסורית.

הסימפטומים של מערכת העצבים המרכזית ב-SD הם שינויים במצב הרוח והאישיות, דמנציה תת-קורטיקלית ופרקינסוניזם. יכולים להופיע גם סימנים נייורולוגיים מוקדניים והתקפים אפילפטיים. כמו כן תוארה פגיעה ספינלית מתקדמת (progressive myelopathy), פגיעה חריפה בחוט השררה (transverse myelitis) ודימום לתוך חוט השררה. בדיקות פתולוגיות בחולים עם מעורבות מרכזית מגלות בדרך כלל דלקת סביב כלי דם קטנים. בנוסף השררה יכולה להיות עלייה ב-IgG ונכחות של פסים אוליגוקלונליים.

הממצאים הרדיולוגיים בחולה שלנו היו חשודים לוסקולריטיס מוחית למרות שלא היה ניתן לשלול בוודאות (ללא ביופסיה) גרורות של הלימפומה הריאתית ממנה היא סבלה במקביל.

שה בת 50 הגיעה לחדר מיזן בשל הפרעת דיבור חולפת מלווה במלול בגפיים הימניות. האירוע נמשך מספר דקות בזמן שהחולה הייתה לבד בחדרה והותיר אותה מפוחדת מאוד.

החולה הייתה ידועה כסובלת ממחלת Sjögren (SD) עם אי-ספיקת כליות קלה ודלקת פרקים כרונית. היא טופלה במינונים נמוכים של סטרואידים.

בבדיקה הגופנית נמצאו ערכים גבוהים של לחץ דם (200/115 mmHg). בבדיקה הנייורולוגית נתגלתה אסימטריה קלה בהחזרים גדיים עם ערנות יתר מימין. CT ראש הראה שתי פגיעות ברקמת המוח: אחת באונת המצח מימין והשנייה באונת הפריאטלית משמאל.

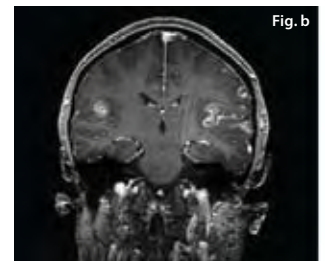
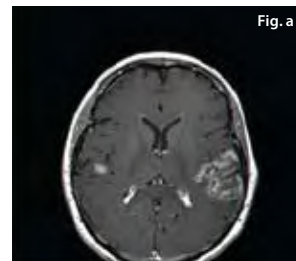
הממצאים היו היפרדנסיים עם אזור היפרדנסי בתוכם. לא הוחק חומר ניגוד בשל אי ספיקת כליות.

בבדיקות מעבדה נמצאה עלייה ב-creatinine, urea, ש"ד ותפקודי כבד. ספירת דם ותפקודי קרישה היו תקינים. תרביית דם היו שליליות. בדיקות סרולוגיות (anti DNA, anticardiolipin, anti-La, anti-Ro-1, complement 3,4, rheumatoid factor, antinuclear antibodies) היו תקינות. בדיקות של anti-La, anti-Ro-1 היו חיוביות בהתאם לאבחנה של SD. אלקטרואימונופורזיס של סרום הראה עלייה ב-IgG. א.ק.ג. ואקו-קרדיוגרם היו תקינים. דופלקס של עורקי הצוואר הראה זרימה תקינה. צילום חזה היה תקין, אבל CT חזה הראה הגדלת בלוטות לימפה מרובות עם atelectasis של אונת הריאה האמצעית מימין. דיקור מותני היה תקין כולל בדיקה ציטולוגית לתאים ממאירים.

ביום החמישי לאחר אירוע התקף שני של הפרעת דיבור, הפעם בתוכחות הצוות הרפואי. נצפתה הפסקת דיבור מלווה בתנועות לעיסה, הטיית הראש ימינה ותנועות לא רצוניות של הגפה העליונה הימנית. במשך האירוע, אשר נמשך כדקה, לא היה קשר עם החולה. הוחל טיפול בפנטואין.

MRI מוח הראה את שני האזורים אשר נצפו קודם ב-CT (פרונטלי מימין ופריאטלי משמאל) עם סימנים של laminar necrosis, סימן רדיולוגי אשר מאפיין פגיעות היפוקסיות-איסכמיות. הועלה חשד לפגיעה איסכמית על רקע vasculitis. נעשה ניסיון כושל לביופסיה של בלוטות הלימפה בריאות, ולפיכך ברצף ניתוח חזה פתוח לשם הביופסיה.

בבדיקה פתולוגית נתגלתה לימפומה מסוג MALT (mucosa-associated lymphoid tissue). הוחל טיפול ב-methotrexate ומינונים גבוהים של prednisone.



תמונות MRI Fig. a,b מוח מראה שני אזורים של פגיעה מוחית: פרונטלי ימני ופריאטלי שמאלי, היפואינטנסיים עם אזור היפראינטנסי בתוכם ונמק לזינר.

ד"ר אורן שפרבר, פרופ' מרטין רביי, מחלקה לנייורולוגיה, מרכז רפואי אסף הרופא, דוא"ל: orenaino@bezeqint.net.il

רשימת מקורות

1. Lafitte C. Neurological manifestations in Sjögren syndrome. Arch Neurol 2000; 57: 411-413.
2. Soliotis FC, Mavragani CP, Moutsopoulos HM. Central nervous system involvement in Sjögren's syndrome. Ann Rheum Dis 2004; 63: 616-620.
3. Chang CP, Shiau YC, Wang JJ, Ho ST, Kao A. Abnormal regional cerebral blood flow on 99mTc ECD brain SPECT in patients with primary Sjögren's syndrome and normal findings on brain magnetic resonance imaging. Ann Rheum Dis 2002; 61: 774-778.
4. Kinikli G, Erten S, Tanju S, Savas A, Kaygusuz G. Central nervous system lymphoma in a patient with Sjögren's syndrome and autoimmune thyroiditis (Hashimoto's thyroiditis). Clin Rheumatol 2007; 26: 1377-1379.



מחקרים קליניים חדשים

אלצהיימר

טיפול במחלת אלצהיימר בתכשיר חדש - מעכב של האנזים גמא-סקרטאז - 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, בית חולים איכילוב, רחל, מתאמת מחקרים, טל: 052-6973698, או אצל ד"ר וכפוב, טל: 052-4262399.

אפילפסיה

טיפול באפילפסיה חלקית רפרקטורית ב-1 perampane 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, טל: 08-6745958, או אצל ד"ר מילוא, 052-2938758.

פרקינסון

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 וביקור 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: 03-6974913, 052-4266741.

טיפול במחלת פרקינסון מתקדמת (דרגה II-IV בחולים המטופלים ב-Dopa עם פלוקטואציות ומצבי OFF לפחות שעתיים ביום על ידי תרופה החוסמת את הקולטן לאדנוזין A2A הניתנת במינון מדורג של מנה אחת או מספר מנות, בנוסף לטיפול אופטימלי מקובל בפרקינסון. המחקר הוא בינלאומי, רב מרכזי, אקראי, מבוקר פלצבו בפאזה II ומשך הטיפול לכל משתתף - חודשיים, במהלכם ייאספו בעיקר נתוני בטיחות,

סבילות ופרמקוקינטיקה.

המחקר מתנהל בבתי החולים איכילוב, שיבא, הדסה עין כרם וברזילי. פרטים אצל ד"ר רון מילוא, בית החולים ברזילי, אשקלון טל: 08-6745958, 052-2938758, או אצל ד"ר שבתאי, בית חולים איכילוב, טל: 03-6974913, 052-4266741.

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

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

● מחקר כפול סמיות להערכת הבטיחות והיעילות של BIIB014 בחולי פרקינסון בשלבי מחלה מוקדמים. פרטים אצל ד"ר ג'לדטי, מרפאת הפרעות תנועה, מרכז רפואי רבין, טל: 03-9378218.

● הערכת יכולת ההתמיינות של תאי גזע ממקור מזנכימלי ממקור מח עצם מחולי פרקינסון ו-ALS. פרטים אצל ד"ר ג'לדטי, מרפאת הפרעות תנועה, מרכז רפואי רבין, טל: 03-9378218.

● מחקר פתוח לבדיקת השפעת לבדופא-קרבידופא על הפרמקוקינטיקה של רסג'לין בחולים הסובלים ממחלת פרקינסון. פרטים אצל ד"ר ג'לדטי, מרפאת הפרעות תנועה, מרכז רפואי רבין, טל: 03-9378218.

מחלת פרקינסון ומערכת העצבים האוטונומית

צוהר לאבחנה, הבנה וטיפול

ד"ר יהונתן שרעבי

זאת באופן בולט אף יותר ובאופן מדיד כמותית. כמות הרדיואקטיביות בשריר הלב הנובעת מ- ^{18}F [fluorodopamine] הינה נמוכה במיוחד - מתחת לשתי סטיות-תקן מהממוצע באוכלוסייה בריאה. חולי MSA (Multiple System Atrophy) לעומת זאת, כמעט תמיד (למעט תיאורי מקרה בודדים בספרות) מראים קליטה תקינה של ^{18}F [fluorodopamine] בשריר הלב. יש לציין כי ההתמקדות באיזור הלב נובעת מהעובדה שהאזור עשיר בקצות עצבים סימפאטיים ולכן שם ניתן לזהות בקלות יחסית הבדלים בין קבוצות החולים השונות. (איור 2).

אישור לתצפית זו ניתן ממספר בדיקות היסטולוגיות של רקמת שריר הלב שהראו כי בקרב חולי פרקינסון ניכרת ירידה בכמות קצות העצבים הנצבעים בתירודין הידוקסילוא, סמן נייריהיסטולוגי לקצות עצבים סימפאטיים.

הממצאים ההיסטולוגיים וההיסטולוגיים שתוארו לעיל נבדקו גם באופן פונקציונלי:

דגימת עורק קורונרי והסינוס הקורונרי לקטכולאמינים, מראים ירידה בהפרשת נוראפינפרין מרקמת הלב בחולי פרקינסון בהשוואה לחולי MSA ונבדקים בריאים. שיטה זו מעריכה את מידת העצבו הסימפאטי באיבר מסוים ותוצאותיה הן בתאימות גבוהה לממצאי ההרמיה.

בדיקת תגובת לחץ הדם לחסם גנגליני (Trimetaphan) או שפעול סימפאטי (Yohimbine). בחולי פרקינסון, ממצאי ההרמיה

דיווחים רבים מצביעים על כך שהסיבה לנפילת לחץ הדם היא נאורוגנית. באופן טיפוסי, תגובת לחץ הדם למבחן Valsalva הינה אופיינית לכשל נאורוגני והיעדר העלייה בנוראפינפרין בפלזמה בתגובה לשינוי תנוחה, מצביעים על כשל עצבי בבסיס התופעה. (איור 1).

חשיבות התופעה בחולה פרקינסון היא רבה. מחד, התוצאה של נפילת לחץ דם תנוחתית היא נפילות חוזרות, על הסכנת הכרוכות בכך, ומאידך, במצב שכיבה לחץ הדם יכול להיות גבוה מאוד ולהגיע לערכים של מעל 200 מ"מ כ"ס, עם הסכנת הכרוכות בכך. אבחון נכון, על כן, וטיפול יעיל, מהווים אתגר לרופא המטפל ומחייבים הבנת הכשל האוטונומי ויצירתיות בטיפול בשל העובדה שההתמודדות עם מצב זה חורגת מהשגרה של טיפול בחולה יתר לחץ דם או חולה פרקינסון רגילים.

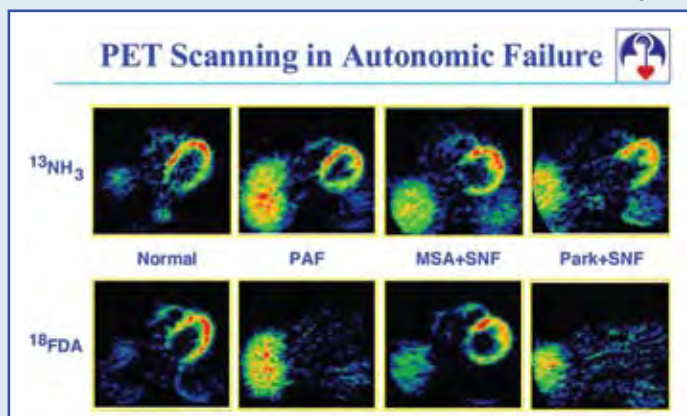
הידיעה שהרקע לידידת לחץ הדם התנוחתית הינה נאורוגנית אינה מספקת היות והכשל יכול להיות מרכזי (פרה-גנגליני) או היקפי (פוסט גנגליני), ולהבחנה זו חשיבות רבה. עבודות רבות שבחנו את מידת הקליטה של ^{123}I -MIBG, סמן רדיואקטיבי הנקלט בתאים או קצות עצבים בהם מתקיימת ביוסינתזה של קטכולאמינים, הראו באופן עקבי כי חולים במחלת פרקינסון בכלל ואלו הסובלים מתת לחץ דם תנוחתית בפרט, מראים ירידה בולטת בקליטת ^{123}I -MIBG בלב. סמן ספציפי יותר, ^{18}F [fluorodopamine], הנקלט בקצות העצבים הסימפאטיים דרך קולטני נוראפינפרין, הראה

חלת פרקינסון הינה בבסיסה מחלה אקסטר-פירמידלית מתקדמת המאפיינת ברעד, נוקשות שרירים והפרעות תנועה ויציבה טיפוסיות. למחלה זו גם ביטויים לא תנועתיים נוספים, להם משמעות קלינית רבה עם השפעה המעיכה על איכות חייהם של הסובלים ממחלת פרקינסון. התלונות הלא-תנועתיים העיקריות הן הפרעות במערכת העיכול, הריח, הפרעה במתן שתן, הפרעות שינה ובנוסף, הפרעות בבקרת לחץ הדם, מוקד הסקירה שלהלן. דיון בתופעות הללו תורם הן לאבחון ולהבדלה של מחלת פרקינסון ממחלות אחרות המתמצות בהפרעת תנועה דומה, הן להבנת הפתוגנזה של המחלה והן למציאת דרכים לטיפול יעיל שמטרתו לשפר את תסמיני החולה.

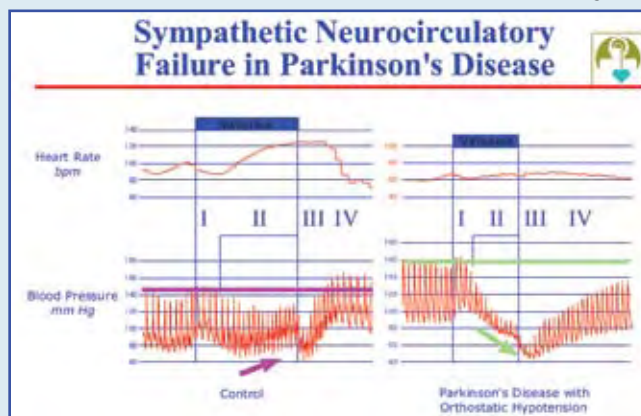
חלק מההפרעות הלא-תנועתיים מעידות על כשל המערכת האוטונומית בכלל והסימפאטית בפרט. בהקשר למחזור הדם, חולי פרקינסון רבים מדווחים על אי סבילות לעמידה ממושכת וירידת לחץ דם תנוחתית עקבית (Persistent Orthostatic Hypotension). סדרות שונות מדווחות על האירעות של 40%-60% בתת לחץ דם תנוחתית אצל חולי פרקינסון.

חולה במחלת פרקינסון הסובל מידידת לחץ דם תנוחתית הינו באופן טיפוסי מבוגר ועל כן צריך לזכור כי גורמים נוספים עלולים להביא למצב זה, כגון תרופות, מחלות אחרות כמו סוכרת ועמילואידוזיס, דהידרציה יחסית וכי"ב. אולם, במחלת פרקינסון,

איור מס' 2



איור מס' 1



המעצבים את בלוטות הזיעה, נשמרים. העובדה שבמחלת פרקינסון יש נזק לתאים דופאמינרגים במחזק נזק לתאים נוראדרגים בהיקף מעידה אולי על תהליך טוקסי-ניונוי דומה, כזה הפוגע בתאים קטכולאמינרגיים בכלל. (איור 5)

בהיבט הטיפולי, מעבר לעזרה באבחנה המבדלת הנבעת מהסתכלות על המערכת האוטונומית דווקא, ניתן להשליך מהממצאים על בחירת הטיפול התרופתי היעיל. בשל הפגיעה הפוסט-סינפטית, חולי פרקינסון עם תת לחץ דם תנחתי קשה ייהנו דווקא מטיפול בתרופות סימפטומימטיות הפועלות על הקולטנים הנוראדרגיים הפוסט-סינפטיים באברי המטרה. לעומתם, בחולי MSA, ניתן יהיה לשפר את התסמינים התנחתיים דווקא על ידי שפעול סימפטי מרכזי כמו בעזרת יוהימבין. צריך לזכור שחולי פרקינסון אלו סובלים לא רק מירידת לחץ דם תנחתי אלא גם מלחץ דם גבוה במצב שכבה ולכן מומלץ להעדיף תרופות קצרות טווח ולתזמן את מתן התרופות על פי שעות היממה, כך שהטיפול הסימפטומימטי יכסה את שעות היום והטיפול האנטיהיפרטנסיבי את שעות הלילה.

לסיכום, בחינת המערכת האוטונומית מוסיפה מידע חשוב על הבנת חולה עם מחלת פרקינסון, הן לצורך אבחנה מדויקת, והן לצורך טיפול תסמיני יעיל. מחקר בתחום זה בעתיד ישפוך אור על הפתוגנזה של מחלת פרקינסון ואולי יצביע גם על כיוונים חדשים בטיפול, וחשוב יותר - יסייע במניעה של מחלת פרקינסון על שלל ביטוייה הקליניים.

ד"ר יהונתן שרעבי, מנהל היחידה ליתר לחץ דם והמעבדה האוטונומית, המרכז הרפואי שיבא, תל השומר והפקולטה לרפואה ע"ש סאקלר, אוניברסיטת תל אביב, דוא"ל: sharabiy@sheba.health.gov.il

זה את זה ומצביעים על כך שחולי פרקינסון, ביחוד אלו עם תת לחץ דם תנחתי, סובלים מיידה בולטת של העצבוב הסימפטי ההיקפי, או במילים אחרות - דנרביה פוסט-גנגליונית, בעוד שבחולי MSA קיים עצבוב סימפטי פריפרי תתן.

ניתן להיעזר בעובדה זו לצורך קביעת אבחנה במקרים בהם יש ספק. חולה הסובל מתסמונת אקסטרא-פירמידלית והפרעה אוטונומית, יאובחן כסובל ממחלת פרקינסון בתנאי שנוכל להדגים ירידה בעצבוב הסימפטי ההיקפי, ויאובחן כסובל מ-MSA אם עצבוב זה יהיה תקין. השיטות שצוינו אינן ישימות לשימוש קליני שוטף מלבד מיפוי $^{23}\text{I-MIBG}$ הזמין לשימוש לצורך קליני זה.

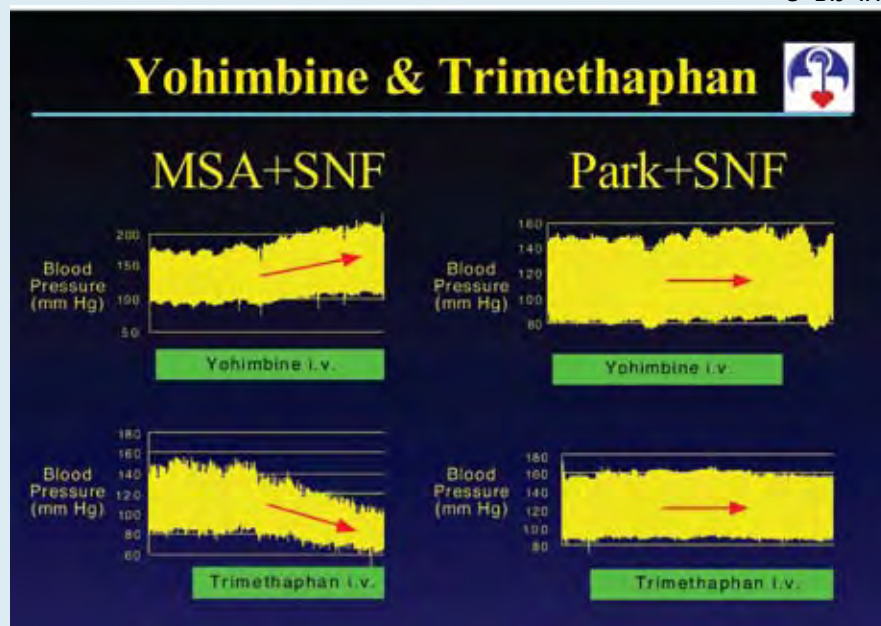
בהיבט הפתוגנטי, יש לציין שהנזק הסימפטי ההיקפי הינו ספציפי לעצבים נוראדרגים ואילו עצבים סימפטיים כלינרגיים, כמו אלו

המעידים על ירידה בעצבוב הסימפטי הפוסט-סינפטי, הראו, כצפוי, תגובת לחץ דם קטנה בתגובה להפחתה פרמקולוגית של הטונוס הסימפטי (טרימטפן) או שפעול סימפטי (יוהימבין). לעומתם, חולי MSA, בהם העצבוב הסימפטי הפוסט-סינפטי תקין, הראו עליית לחץ דם בולטת לשפעול הסימפטי על ידי יוהימבין וירידת לחץ דם בולטת כתגובה להזלפת טרימטפן. (איורים 3,4).

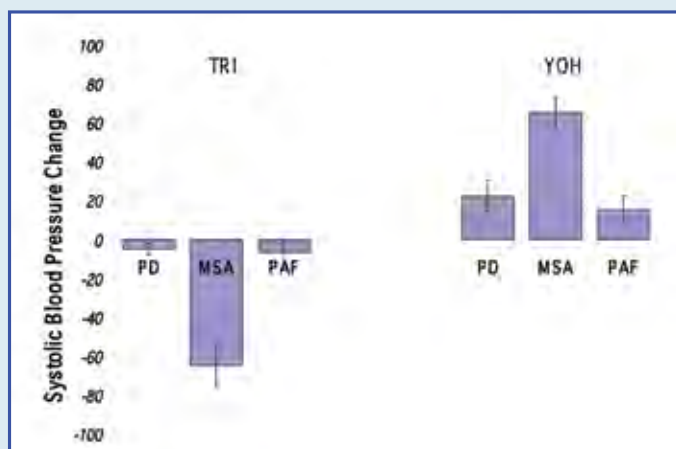
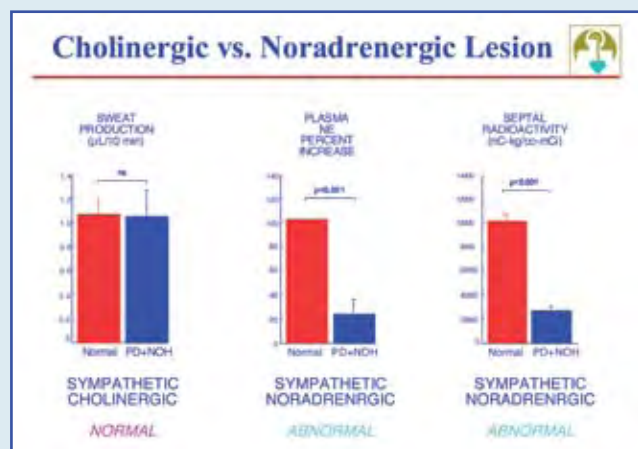
בדיקת מטבוליטים של קטכולאמינים במיקרודיאליזה של רקמת שריר הינה מדרג נוסף למדת העצבוב הסימפטי ההיקפי. גם בשיטה זו ניתן לראות ירידה ברמת המטבוליטים של קטכולאמינים רק בחולי פרקינסון ולא בחולי MSA או נבדקים בריאים.

מכלול תוצאות ההדמיה האוטונומית, הפרופיל הנאורוכימי והתגובה הנאורופרמקולוגית תואמים

איור מס' 3



איור מס' 4





תרופה חדשה לפרקינסון: פרמיפקסול (Pramipexole)

תרופת הפרמיפקסול מקבוצת האגוניסטים לדופאמין נכנסה השנה לסל הטיפולים של קופות החולים בארץ. מחקרים שונים בדקו את יעילותה בשלבים מוקדמים ומתקדמים של מחלת פרקינסון

ד"ר שרון חסין



הגישה הטיפולית במחלת פרקינסון (מ"פ) מבוססת על שילוב של תרופות מקבוצות שונות. קבוצת האגוניסטים לדופאמין (ד"א) הינה קבוצה חשובה של תכשירים, אשר משפרים את התסמינים הפרקינסוניים על ידי הפעלה ישירה של קולטנים לדופאמין בסטריאטום וחיזוק פעולת הדופאמין במוח. הד"א משפרים את כל האספקטים המוטוריים בתסמונת הפרקינסונית. ניתן לרשום אותם לחולים הן בשלבים מוקדמים של המחלה כמונותרפיה ובשילוב עם תרופות כגון אמנטדין, אנטיכולינרגים ומעכבים סלקטיביים של MAO-B, והן בשילוב עם לבדופא בחולים מטופלים, שנוקקים לתוספת (גם במטרה לשמור על מינונים נמוכים של לבדופא ולהפחית סיבוכים תנועתיים). היעילות של ד"א בשיפור התסמונת הפרקינסונית היא פחותה משל לבדופא אך יש להם מספר יתרונות, בין היתר - הם נספגים בקלות ללא דרישה למערכת מיוחדת של העברה או ספיגה במעי או במחסום דם-מוח; הם פועלים ישירות על הקולטנים ללא צורך במטבוליזם או אגירה; יש להם זמן מחצית חיים בנסיוב שהוא ארוך משל לבדופא והם גורמים לגירוי יותר ממושך של הקולטנים הדופאמינרגים.

תכשירים מקבוצת הד"א ידועים למעלה מ-30 שנה והראשון ביניהם שניתן פומית היה הברומוקרפטין, ב-1974. מרבית התכשירים המוקדמים בקבוצה זו הינם נגזרות אלקלואידיות של הפטרייה ארגוט. במהלך השנים היה ידוע על תופעות לוואי נדירות שהן ייחודיות לתכשירי ארגוט - עיבוי רקמות חיבור ובעיקר קרומים כרוגמת קרום הריאה והלב (cardiopulmonary fibrosis, retroperitoneal fibrosis). בשנים האחרונות הראו מחקרים גם שינויים פיזיולוגיים במסתמי הלב (restrictive valvular heart disease) אצל אחוז לא מבוטל מהחולים המטופלים בקביעות ב-ד"א מהדור הישן, שהינם נגזרות של ארגוט. עקב כך, יש כיום נטייה להעדיף את התכשירים החדשים יותר על פני תכשירי הארגוט.

רופינידול הינו הד"א ראשון שאינו תוצר של ארגוט שנרשם בארץ והניסיון בו הולך וגדל.

פרמיפקסול (Pramipexole)

השנה נכנס לסל הטיפולים של קופות החולים מתחרה חדש - ד"א שגם הוא אינו נגזרת של ארגוט: Pramipexole, שבישראל נרשם כ-Sifrol.

פרמיפקסול (Mirapex, Mirapexin, Sifrol) מיוצר על ידי חברת Boehringer Ingelheim ואושר ע"י ה-FDA וה-EMA לטיפול סימפטומטי במחלת פרקינסון בשלבים מוקדמים

ומאוחרים כבר לפני מספר שנים. באפריל 2006 הוא אושר על ידי ה-FDA גם לטיפול בתסמונת הרגליים הרגילות (restless legs syndrome). מדובר בתרופה מקבוצת הד"א שאינה נגזרת של ארגוט אלא נגזרת סינתטית של amino-benzathiazol. לפרמיפקסול פעילות אגוניסטית במיקום הפרה והפוסט-סינפטי על קולטנים דופאמין ממשפחת D2 (D2, D3, D4) עם זיקה מיוחדת לקולטני דופאמין מסוג D3 (אפיניות של פי 7 ל-D3 מאשר ל-D2). בנוסף, יש לפרמיפקסול פעילות אגוניסטית מלאה ולא חלקית על קולטנים אלו. לפרמיפקסול קישור חלש לקולטנים אדרנרגים מסוג 2α וזניה לקולטנים אחרים (מסוג 1α , מוסקרינים, 5HT, β אדרנרגיים).

פרמקוקינטיקה

פרמיפקסול נספג במהירות וביעילות ממערכת העיכול ומגיע לרמה מקסימלית בדם תוך שעותיים (יש האטה של הספיגה אם הוא ניתן עם מזון). זמינותו הביולוגית למעלה מ-90%. זמן מחצית החיים בצעירים בריאים כ-8 שעות ובאוכלוסייה קשישה כ-12 שעות. 90% מהפרמיפקסול מפונה ללא מטבוליזם בשתן והפינוי שלו פחות במצבים של אי ספיקת כליות. בנוסף, אין לו אינטראקציות עם P450.

תוצאות מחקרים קליניים

פרמיפקסול במחלת פרקינסון בשלבים מוקדמים

פרמיפקסול נוסה והוכח כיעיל במספר ניסויים בחולים בשלב מוקדם במינונים של בין 0.375 עד 6 מ"ג ביום וגרם לשיפור קליני משמעותי ותופעות לוואי נסבלות בדרך כלל, בשכיחות דומה לד"א אחרים.

ב-1997 פורסם ב-JAMA מאמר על טיפול בפרמיפקסול במינונים שונים ולעומת פלצבו בחולים הלוקים במ"פ התחלתית. השתתפו 264 חולים ונבדקו הסבילות של התרופה ומידת השיפור ב-UPDRS במשך טיפול של 10 שבועות. היה שיפור של 20% בציון ה-UPDRS הכללי (והוא הוא היה בולט יותר בחולים שהיו יותר חמורים). הסבילות הייתה סבירה וירדה ככל שהמינון היומי עלה.¹

בשנת 2000 פורסמו ב-JAMA תוצאות המחקר שקרי CALM-Comparison of the PD agonist pramipexole with levodopa² complications of Parkinson's on motor disease. מדובר במחקר שנעשה בין 1996 ו-1999 בארצות הברית ובקנדה אשר בדק את יעילות פרמיפקסול מול לבדופא בחולים הלוקים במ"פ בשלבים מוקדמים. המחקר כלל 301 חולים עם מחלה מוקדמת אך תסמינית,

המצדיקה טיפול תרופתי, אשר טופלו בפרמיפקסול בתוספת של פלצבו של לבדופא או בלבדופא ופלצבו של פרמיפקסול. התוצא הראשוני היה הזמן להתפתחות דיסקינזיות או תנודות תנועתיות (wearing off or on-off motor fluctuations). תוצאים משניים היו מדר השיפור ב-UPDRS וכן שינוי בבדיקת מיפוי מוח בשיטת SPECT עם הסמן לנשא של דופאמין beta-CIT - (dopamine transporter), בדיוקה שנעשתה ברבע מהחולים. המחקר הראה שהתחלת טיפול בפרמיפקסול הייתה קשורה לשכיחות נמוכה יותר של סיבוכים תנועתיים (אחד מהשלושה שהוזכרו), 28% במטופלים בפרמיפקסול לעומת 51% במטופלים בלבדופא. מידת השיפור במדר של חומרת פרקינסוניזם במ"פ (UPDRS) הייתה כפול במטופלים בלבדופא לאחר כשנתיים - 9.2 לעומת 4.5 נקודות. תופעת לוואי של ישנוניות הייתה שכיחה יותר במטופלים בפרמיפקסול מאשר בלבדופא (32% לעומת 17.3%). לא היו הבדלים משמעותיים בשינוי במידת הדנרביה הדופמינרגית בבדיקות ה-SPECT בשתי הקבוצות - דהיינו ללא עדות להשפעה על קצב הידרדרות המחלה לפי SPECT.

המסקנה הייתה שפרמיפקסול הוריד בכ-55% את הסיכון לפתח סיבוכים תנועתיים. פרמיפקסול היה פחות יעיל מאשר לבדופא בשיפור התסמינים הפרקינסוניים על סמך ה-UPDRS. לפי הערכתם הסובייקטיבית של החולים לא היה הבדל ביעילות הקלינית, כמו גם במדדי איכות חיים. בקבוצת המטופלים בפרמיפקסול הייתה שכיחות גבוהה יותר של ישנוניות, היות ובצקות ברגליים.

במטא-אנליזה שפורסמה על ידי אינזלברג וחב' בה השוו תוצאות המחקרים במונותרפיה של פרמיפקסול, רופינידול וקברגולין אל מול לבדופא בחולים הלוקים במחלת פרקינסון מוקדמת, שלושת האגוניסטים נמצאו יעילים בהפחתה של הסיכון לפתח דיסקינזיה יחסית ללבדופא, אך ההפחתה (8% לקברגולין, 20% לפרמיפקסול ו-25% לרופינידול) הייתה גדולה יותר עבור השניים האחרונים.³

פרמיפקסול במחלת פרקינסון בשלבים מתקדמים

מספר מחקרים בחנו את יעילות הפרמיפקסול בחולים עם מחלה מתקדמת, המטופלים בלבדופא וסובלים מתנודות תנועתיות.^{4,5}

מחקר שפורסם ב-Neurology בשנת 1977⁴ הראה שהוספה של פרמיפקסול (במינונים של 0.375-4.5 מ"ג ביום, אל מול פלצבו) הביאה לירידה משמעותית הן במשך מצבי ה-OFF והן בחומרת הפרקינסוניזם וכן איפשרה הפחתה

שבוע	טיפול במנה	מספר המנות ביום	מינון כולל במ"ג
1	1/2 כדור של 0.25 מ"ג	3	0.375 מ"ג
2	1 כדור של 0.25 מ"ג	3	0.75 מ"ג
3	2 כדורים של 0.25 מ"ג	3	1.5 מ"ג
לאחר שבוע שלישי ניתן להמשיך לעלות במינון אם יש צורך			
4	3 כדורים של 0.25 מ"ג	3	2.25 מ"ג
5	1 כדור של 1 מ"ג	3	3 מ"ג
6	1 כדור של 1 מ"ג וכן 1 כדור של 0.25 מ"ג	3	3.75 מ"ג
7	1 כדור של 1 מ"ג וכן 2 כדורים של 0.25 מ"ג	3	4.5 מ"ג

טבלה מספר 2. יחסי המינונים המקבילים בין דופאמין אגוניסטים שונים¹³

פרגוליד	פרמיפקסול	חפינירול	בדומוקריפטין	קברגולין
1	1	4	10	1.5

בחלומות, בלבול, עצירות, חולשה, ישנוניות. במחקר בו השווה פרמיפקסול לבדומוקריפטין, שיעור תופעות הלוואי היה דומה בין שני התכשירים.

בשנים האחרונות הופנה אור הזרקורים לשתי תופעות בעייתיות שנצפו בטיפול בד"א מהדור החדש (פרמיפקסול ורופינירול) אך כנראה קורות גם בטיפול בד"א נגזרי ארגוט: 1. ישנוניות עד "התקפי שינה" אשר יכולים להתרחש במגוון מצבים ואפילו בעת נהיגה¹⁰ וכן תופעה של הפרעה התנהגותית שקשורה בהפרעה בניטור וויסות דחפים-dysregulation dopamine syndrome, עם תופעות של הימורים חולניים, קניית יתר, היפרסקסואליות ועוד מגוון התנהגויות בעייתיות במטופלים בד"א כבמינונים גבוהים של ד"א^{11,12}.

התחלת הטיפול בסיפרול

כמו בכל מקרה של טיפול בד"א, יש להתחיל את הטיפול במינון נמוך ולעשות טיטרציה איטית, תוך ניטור תופעות לוואי. הטיפול מתחיל ב-3 מנות יומיות כשהמינון היומי המכסימלי הוא 4.5 מ"ג. הסיפרול קיים בשני מינונים של כדורים הניתנים לחצייה: 0.25 מ"ג ו-1 מ"ג. כאשר רוצים להחליף טיפול מד"א אחד לפרמיפקסול, ניתן לבצע זאת בשיטה של "החלפה בין לילה" וניתן לבצע זאת בהדרגה תוך חפיפה עם הד"א הקודם במשך מספר שבועות. שתי הדרכים הן יעילות ובטוחות ומחקרים הראו שאין אחת עדיפה על השנייה. יש לשנות את המינון בהתאם לטבלת יחס המינונים.

ד"א אחרים⁷ כך שהנשוא עדיין שני במחלוקת. במחקרים שונים יוחסו לפרמיפקסול השפעות מיטיבות על דיכאון ואנהדוניה⁶, (ככל הנראה בזכות ההשפעה הסלקטיבית על קולטני D3). מספר מחקרים בחנו ישירות את השפעת פרמיפקסול על דיכאון במ"פ ואישרו את התצפית הזו, והוצע שלפרמיפקסול ישנה פעילות נוגדת דיכאון ששונה מהפעילות האנטיפרקינסונית שלו^{8,9}.

סבילות ותופעות לוואי

במחקרים השונים היו מספר תופעות לוואי שנצפו בשכיחות גבוהה יותר במטופלים בפרמיפקסול מאשר בבלצבו. תופעת הלוואי השכיחה ביותר הייתה בחילה אשר נצפתה בלמעלה מ-5% מהחולים בעיקר במחקרים המוקדמים, ישנוניות, אי יציבות, אינסומניה, עצירות, חולשה והזיות. בחולים עם מחלה מתקדמת הייתה שכיחות גבוהה יותר מבמטופלים בבלצבו של נפילת ל"ד בעמידה, דיסקינזיות, אינסומניה, אי יציבות, הזיות (בעיקר בחולים מבוגרים), הפרעה

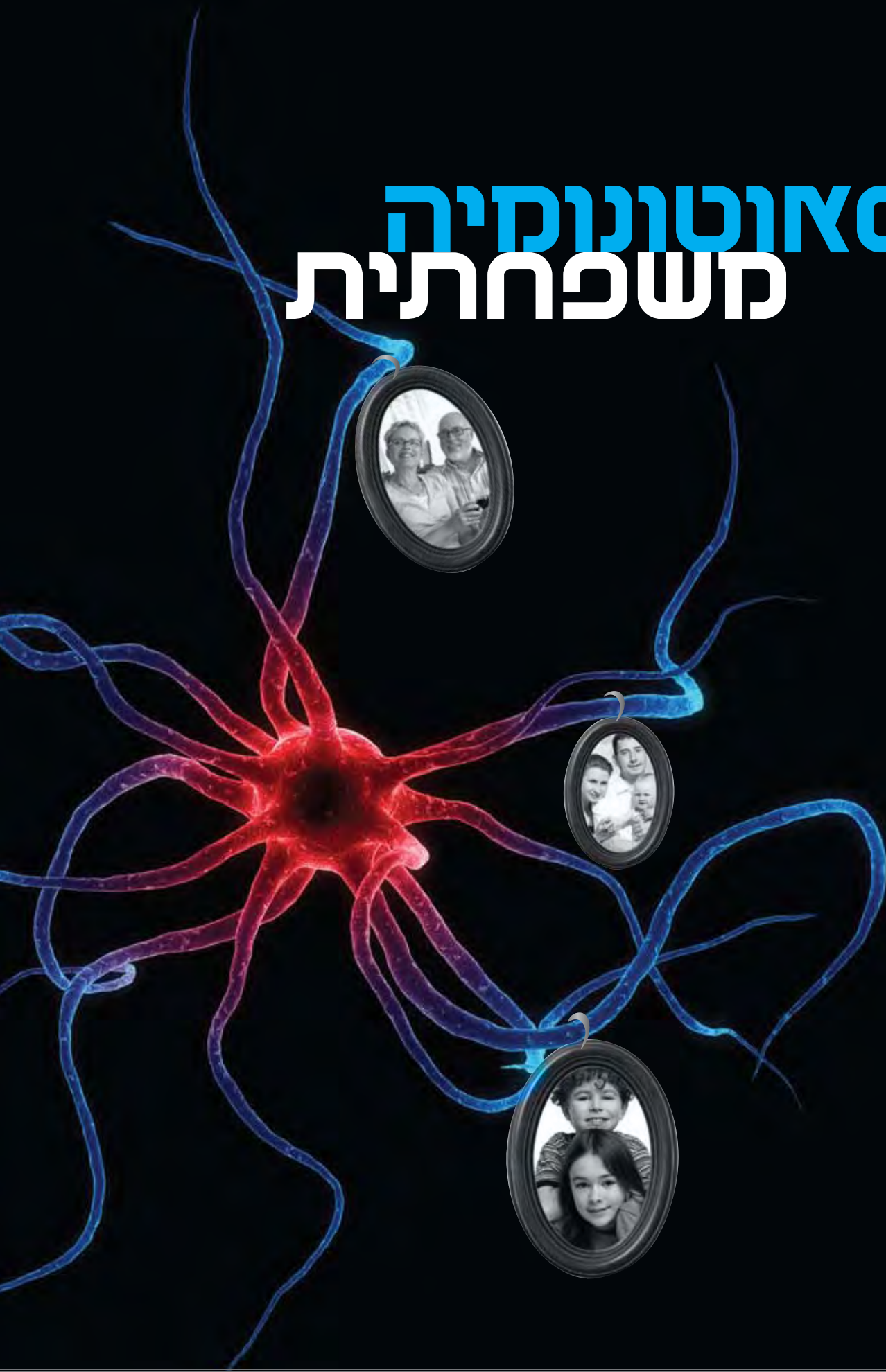
במינון לבדופא. מחקר נוסף מאותה שנה השווה את הטיפול בפרמיפקסול לבדומוקריפטין ופלצבו; השתתפו 246 חולים שטופלו במשך למעלה מחצי שנה במינונים של עד 4.5 מ"ג פרמיפקסול ועד 30 מ"ג בדומוקריפטין. תוצאות המחקר הראו את העליונות של פרמיפקסול ובדומוקריפטין לעומת פלצבו - הן בקיצור וההחמרה המוטורית בו, הן בשיפור מצב מוטורי ב-ON, הן בהפחתת דיסקינזיות והן באפשרות של הפחתת מינון לבדופא. למרות שהמחקר לא תוכנן להעריך הבדלים בין 2 האגוניסטים, עשה רושם שהחולים שטופלו בפרמיפקסול היו מעט טובים יותר מבחינת ההערכה הסובייקטיבית Global of Efficacy scores Clinical Assessment⁵. בהסתכלות על תת קבוצה של חולים שסובלים מרעד במנוחה במחקרים הגדולים⁶, החוקרים הבחינו שלפרמיפקסול יש השפעה ייחודית לטובה על רעד במ"פ. כאשר הדבר נדק במחקרים יעודיים אל מול ד"א אחרים, לא נראתה עליונות ביעילות של פרמיפקסול על פני

.....רשימת מקורות.....

1. Safety and efficacy of pramipexole in early Parkinson disease. A randomized dose-ranging study. Parkinson Study Group. *Jama*, 1997. 278(2): p. 125-30.
2. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: A randomized controlled trial. Parkinson Study Group. *Jama*, 2000. 284(15): p. 1931-8.
3. Inzelberg, R., E. Schechtman, and P. Nispeanu, Cabergoline, pramipexole and ropinirole used as monotherapy in early Parkinson's disease: an evidence-based comparison. *Drugs Aging*, 2003. 20(11): p. 847-55.
4. Lieberman, A., A. Ranhosky, and D. Korts, Clinical evaluation of pramipexole in advanced Parkinson's disease: results of a double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Neurology*, 1997. 49(1): p. 162-8.
5. Guttman, M., Double-blind comparison of pramipexole and bromocriptine treatment with placebo in advanced Parkinson's disease. International Pramipexole-Bromocriptine Study Group. *Neurology*, 1997. 49(4): p. 1060-5.
6. Moller, J.C., et al., Long-term efficacy and safety of pramipexole in advanced Parkinson's disease: results from a European multicenter trial. *Mov Disord*, 2005. 20(5): p. 602-10.
7. Navan, P., et al., Double-blind, single-dose, cross-over study of the effects of pramipexole, pergolide, and placebo on rest tremor and UPDRS part III in Parkinson's

- disease. *Mov Disord*, 2003. 18(2): p. 176-80.
8. Barone, P., et al., Pramipexole versus sertraline in the treatment of depression in Parkinson's disease: a national multicenter parallel-group randomized study. *J Neurol*, 2006. 253(5): p. 601-7.
9. Lemke, M.R., et al., Effects of the dopamine agonist pramipexole on depression, anhedonia and motor functioning in Parkinson's disease. *J Neurol Sci*, 2006. 248(1-2): p. 266-70.
10. Frucht, S., et al., Falling asleep at the wheel: motor vehicle mishaps in persons taking pramipexole and ropinirole. *Neurology*, 1999. 52(9): p. 1908-10.
11. Voon, V., et al., Prevalence of repetitive and reward-seeking behaviors in Parkinson disease. *Neurology*, 2006. 67(7): p. 1254-7.
12. Voon, V., et al., Prospective prevalence of pathologic gambling and medication association in Parkinson disease. *Neurology*, 2006. 66(11): p. 1750-2.
13. Reichmann, H., et al., Switching and combining dopamine agonists. *J Neural Transm*, 2003. 110(12): p. 1393-400.
14. Dooley, M. and A. Markham, Pramipexole. A review of its use in the management of early and advanced Parkinson's disease. *Drugs Aging*, 1998. 12(6): p. 495-514.

דיסאוטונומיה קשפחתית



דיסאוטונומיה משפחתית היא מחלה מורכבת וקשה הגורמת לפגיעה במערכת העצבים האוטונומית והתחושתית וכן לפגיעה תפקודית רב מערכתית. תפקוד גן המחלה עדיין לא ידוע, אך הבנת המחלה וטיפולם מתקדמים שיפרו את המצב הקליני

פרופ' חנה מעין, נעמה הולצר

מוכר, אך יתכן שהגן עבר מדורות קודמים⁵. הגן IKBKAP מכיל 37 אקסונים ומקודד לחלבון IKAP המורכב מ-1332 חומצות אמינו. נראה, כי הוא מהווה אחת משש תת יחידות המרכיבות קומפלקס חלבוני גדול (Elongation Complex) אשר לו תפקיד בהארכת ה-mRNA במהלך השעתוק. בנוסף, קיימות עדויות מעבדתיות כי IKAP קיים גם באופן עצמאי שלא כחלק מן הקומפלקס האמור, אך תפקידו ככזה טרם הוברר. יתכן שהחלבון מעורב גם בתהליך התגובה למצבי לחץ. המנגנון שבעטייו הפגם בחלבון IKAP מוביל להופעת ד"מ טרם הוברר. לאחרונה⁶ התברר שכנראה הוא קשור בין השאר למיון של אוליגודנדרוציטים וכן ליצירה ותחזוק של מעטפת המיילין.

להלן פירוט המוטציות שנתגלו:

1. IVS20+6 T→C, היא המוטציה השכיחה ביותר בקרב חולי הד"מ ומקורה בשינוי T→C בבסיס השישי של אינטרון מספר 20 בגן IKBKAP. המוטציה גורמת לחסר באקסון 19 המרכיב את ה-mRNA של גן ד"מ. בקרב חולי ד"מ נתגלו רמות שונות של החלבון המקוצר, לצד חלבון תקין, ביחסים שונים ברקמות שונות וזאת בתלות ברקמה הנבדקת. ברקמות מח מרבית החלבונים נתגלו עם המוטציה (MUTANT), ואילו בלימפובלסטים ובפירובלסטים רוב החלבונים היו תקינים (WILD)². נראה כי הדבר נובע מחיתוך אלטרנטיבי (alternative splicing) שהנו ספציפי לסוגי הרקמות השונות.

2. R696P הנה מוטציה הממוקמת באקסון 19. יש החלפה של הנוקלאוטיד ה-73 מ-G→C בגן IKBKAP, אשר מתורגם להחלפת חומצת האמינו ארגנין בפרולין. מוטציה זו צפויה לפגוע באתר

דיסאוטונומיה משפחתית (ד"מ) היא מחלה תורשתית אוטוזומלית רצסיבית הפוגעת במערכת העצבים האוטונומית, התחושתית והמוטורית. לפגיעה ישנן השלכות תפקודיות על רוב מערכות הגוף השונות. המחלה תוארה לראשונה על ידי שני רופאים RILEY ו-DAY בשנת 1949 ולכן היא ידועה גם בשם Riley-Day syndrome. המחלה שייכת לקבוצת המחלות מסוג HSN (Hereditary Sensory and Autonomic Neuropathy). בקבוצה זו היא מוגדרת כ-HSN III.

ד"מ מופיעה באוכלוסיית יהודים אשכנזים בשכיחות של 1:3700¹. שכיחות הנשאים באוכלוסייה זו היא 1:32. בתת האוכלוסייה היהודית ממוצא פולני עומד שיעור הנשאות על כ-1/18².

גנטיקה

בשנת 1993 מופה הפגם הגנטי על הזרוע הארוכה של כרומוזום 9 (q31), ובשנת 2001 זוהה הגן הקרוי IKBKAP^{3,4} שהוא ראשי תיבות של: Inhibitory of Kappa light polypeptide - gene enhancer in B cells, Kinase complex Associated Protein (Associated Protein IKAP) ומאז מתאפשר אבחון טרנס לידתי של מחלה זו. החלבון נקרא IKAP [(IkK (IKappa B Kinase) Complex Associated Protein] עד כה נמצאו רק שלוש מוטציות לד"מ. המוטציה העיקרית מופיעה באופן הומוזיגוטי בכ-99.5% מהמקרים. היא משפיעה על חיתוך (splicing) הגן ונוצר חלבון קצר מהרגיל. מוטציה שנייה מופיעה באופן הטרוזיגוטי מורכב עם מוטציה משנית ואחראית למקרים מועטים (כ-0.5%). המוטציה השלישית נתגלתה רק במשפחה אחת (אחד ההורים אינו יהודי אשכנזי



זרחון של טריניט, ואכן הודגם כי חלבון IKAP עם מוטציה זו הנו בעל יכולת זרחון מופחתת. P914L.3 הנה מוטציה הטרנזיגטית הממוקמת בבסיס החמישי 5 באקסון 26, שם נתרשה החלפה של הנוקלאוטיד C→T. מוטציה זו אחראית להחלפת חומצת האמינו פרולין ללויצין.⁵ גילוי הגן לד"מ מאפשר כיום אבחון טרום לידתי וכן ביצוע בדיקה שתאשר את האבחנה הקלינית. במרכזים רפואיים רבים בארץ ובעולם, נעשות בדיקות טרום לידתיות ובדיקות לאיתור חולים ונשאי הגן. הבדיקה מבוצעת בחומר גנטי המצוי בתאי דם, בתאי מי השפיר או בתאי השליה של העובר בזמן הרייון. למרות זמינות הבדיקה אנו עדים ל-32 חולי ד"מ חדשים בישראל מאז שנת 2001 שהיא שנת גילוי הגן לד"מ. זאת יש כנראה לתלות בעיקר בחוסר מודעות מספקת של האוכלוסייה והרופאים לבדיקות הגנטיות לפני הרייון. כאן המקום לשוב ולהמליץ על שליחת האוכלוסייה של יהודים אשכנזים וגם זוגות ממוצא מעורב לבדיקות הללו ומניעת סבל עתידי למשפחות ולחולים.

פתולוגיה

בבדיקה פתולוגית של מערכת העצבים ההיקפיות נצפו חסרים במספר תאי עצב ובסכי העצב בעיקר חסרי מילין.⁷ כמו כן יש שינויים ניווניים בסכי העצב התחושתיים, בעיקר בסכים החשים כאב וטמפרטורה, וכן בחוט השדרה ובאזורים שונים בגוף כמו בעצב הראיה. כמו כן, יש חסר בסכי העצב המגיעים לכלי הדם. בריאות נראים בדרך כלל שינויים דלקתיים חדים וכרוניים עקב שאיפת חוזרות של נוזלים, מיץ קיבה ואוכל לריאות.⁸ עם הזמן מתפתחת גלומרוסקלרוזיס בכליות.

קליניקה

הפגיעה במערכת העצבים האוטונומית והתחושתית גורמת לפגיעה תפקודית רב מערכתית כגון: מערכת העיכול, הראות, העיניים, השרירים, השלד, מערכת הלב, כלי דם, כליות ועצבים כדלהלן. ההסתמנות הקלינית שונה בחומרתה בחולים שונים ובאותו חולה בגילאים השונים. המחלה מורכבת מאד וקשה, עם זאת הבנת המחלה וטיפולם מתקדמים שיפרו את המצב הקליני.

מערכת העצבים

עם השנים ישנה ירידה תפקודית בשל התהליך הניווני המתקדם. **מערכת העצבים האוטונומית:** המערכת הזו אחראית לתפקוד תקין של רוב מערכות הגוף. ליקויים בתפקוד של כל מערכת יופיעו בפירוט של המערכות השונות להלן.

יש שינויים בחום הגוף (תת/ גבוה) והזעה מרובה. החולים סובלים מהתקפים דיסאוטונומיים הכוללים בחילה, הקאות, תנודות בלחץ הדם, דופק מהיר, כתמי סומק על העור (blotching), (תמונה מס' 1) ריור, התנהגות עצבנית, תוקפנות והזעה. לעתים מלווה ההתקף בתנועות שפשוף ידיים על פני הגוף. ההתקפים יכולים להימשך דקות, ימים ואף שבועות וחודשים רבים. ההתקף הוא לרוב על רקע מצב דחק פסי או רגשי.

מערכת העצבים התחושתית: יש ירידה בתחושת כאב ודרגת חום, הפחתה בהחורים גידים, ירידה בתגובת הקרנית ובתחושת הטעם. פיטמיות טעם בקדמת הלשון הן מועטות, קטנות או חסרות ויש שינויים בתחושת כאב, חום וקור.

מערכת העצבים המוטורית: ישנה היפוטוניה בעיקר בילדות וירידה בכוח גס.

מערכת העצבים המרכזית: יש פיגור באבני דרך התפתחותיות. יש שיעור גבוה של פרכוסים (70%), ברובם על רקע היפוקסיה או היפונטרמיה וכן הליכה אטקטית וניסגמוס לעיתים.

מערכת העיכול: תפקודה מתאפיין בחוסר קואורדינציה, תנועות לא תקינה ופעילות שוערים לקויה. מיד לאחר הלידה מופיעים קשיים במציצה ובבליעה וכן נטייה לשאיפת נוזלים לריאות (תמונה מס' 2) וריור רב. בהמשך ממשיכות בעיות אכילה, השתנקות בבליעה ויש נטייה לרפלקס קיבתי וושטי והקאות. החולים גם סובלים מעצירות או שלשולים. GER (Gastro Esophageal Reflux) יכול להוביל לדלקות ריאה חמורות על רקע שאיפת מזון (אספירציה). קשיי האכלה מובילים לכשל בגדילה.

כטיפול בחסר התזונתי ובסכנת שאיפת המזון לריאות, ובתוספת העובדה שלחולי ד"מ יש עלייה בצריכה המטבולית ואיבוד נוזלים מוגבר בזיעה, יש צורך בכמות נוזלים גבוהה לשמירת לחץ הדם. לכן, לרוב החולים מותקנת גסטרוסטומיה דרכה הם מוזנים ומקבלים את הנוזלים הנדרשים. כמו כן נעשית להם פונדופליקציה למניעת GER.⁸

מערכת הנשימה

1. לחולים יש דלקות ריאות מרובות מהאספירציות החוזרות. הגורמים הם חוסר תאום פעולת שרירי הבליעה וכן הנטייה לרפלקס קיבתי וושטי. ברוב המקרים מתפתחים שינויים כרוניים בריאות. 2. יש נטייה לעקמת בגב שעלולה להחמיר את תפקודי הנשימה במנגנון של מחלת ריאה רסטריקטיבית. 3. פגיעה בתפקוד הכמורצפטורים גורמת ליירידה בתגובתיות מנגנון הנשימה, לעליה בדו תחמוצת הפחמן ושינוי בתגובה לירידה בחמצן. יש הפסקות נשימה בבכי קשות מהרגיל וכן הפסקות נשימה בשינה.⁹

מערכת השלד: רוב החולים מפתחים עקמת בעמוד השדרה. כמו כן ישנה נטייה מוגברת לשברים ולאוסטאופורוזיס.¹⁰

המערכת הקרדיוסקולרית: מתאפיינת בחוסר יציבות ערכי לחץ הדם, עם נטייה ללחץ דם נמוך במעבר משכיבה לעמידה, ללא פיצוי טכיקרדי. החולים סובלים לעיתים מסחרחורת ומהתעלפויות. בזמן שכבה יש נטייה לפתח לחץ דם גבוה. בזמן התקף דיסאוטונומי יש נטייה לדופק מהיר וללחץ דם גבוה.

עיניים: היעדר דמעות מתחת לגלגל 3 חודשים הוא נורמלי, אך מעל גיל זה הוא פתולוגי. כתוצאה מהיעדר דמעות וכן בשל התחושה הידורה בקרנית והיעדר רפלקס המצמוץ, עלולות להיווצר דלקות בעיניים, כיבים בקרנית וירידה בכושר הראייה עד עיוורון. הטיפול הוא מתן טיפות עיניים מלאכותיות וסגירת צינורות הדמעות (תמונה מס' 3). כמו כן יש התנוונות הדרגתית של עצב הראיה.

אינטליגנציה: מבחני IQ רגילים אינם משקפים את האינטליגנציה האמיתית של חולי ד"מ, מאחר שהם סובלים מבכיות מוטוריות ומקואורדינציה לקויה המשפיעות על הציון.

אצל רוב החולים (-60%), רמת האינטליגנציה שמורה.

כליות: עם הזמן עלולה להיווצר פגיעה בפקציות (גלומרוסקלרוזיס), יתכן כתוצאה מהתייבשות ושינויים בלחץ הדם. לעיתים יש ירידה בתפקודי כליות עד כדי צורך בטיפול דיאליזה והשתלת כליה.

בעיות רגשיות וחברתיות

החולים רגשים, רגישים ולעיתים ילדותיים. הם בד"כ שונים מילדים רגילים מבחינה חיצונית: מראה פנים בד"כ אופייני, הם נמוכים, רזים, בעלי הליכה לא יציבה ויש הסובלים מריור. עקב כך יש להם בעיות חברתיות ורגשיות כאשר תקופת ההתבגרות קשה במיוחד. בשלב מאוחר יותר נוצרות בעיות הקשורות למודעות שמחלתם קשה וכרונית. רוב הילדים חברותיים, אך יש הסובלים מדיכאון והסתגרות.

לחלקם יש בעיות של ריכוז ותפיסה, חשיבה מופשטת, בעיות דיבור וקואורדינציה בכתובה. בשל היעדרויות מבית הספר בגלל המחלה, הילדים סובלים גם מפיגור בלימודים.

כללי: לידה במצב עכו מופיעה ב-25%. יש חוסר שגשוג עם פיגור בעליית גובה ומשקל.

ישנה רגישות יתר לתרופות הפועלות על מערכת העצבים האוטונומית ותנודות בלחץ דם מביאות לבעיות בהרדמה.

אבחנה

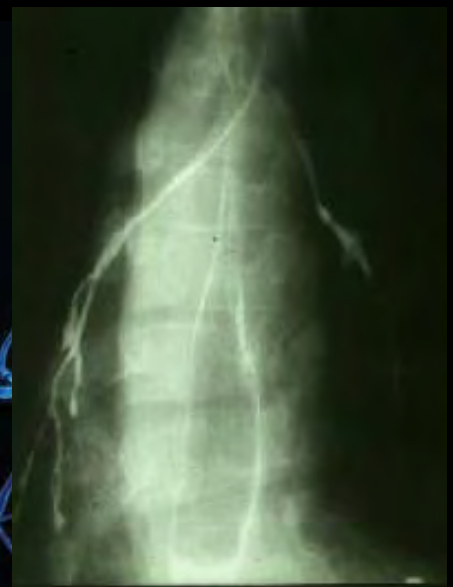
1. סימנים ותסמינים רפואיים מתאימים.

תמונה מס' 1. חולה ד"מ בזמן התקף דיסאוטונומי. ניכרים בתמונה כתמי האודם על העור והריהוב



תמונה מס' 2. אספירציה של חומר בינוקד לראות בזמן צילום של דרכי עיכול לחולה ד"מ. החולה אפילו לא השתעל

תמונה מס' 3. סכירה של צימורות הדמעות.



2. מבחן היסטמין - הזלפת היסטמין מהול 1:10,000 - ו-1:1,000 על שריטה בעור או בחזקת תת-עורית. באדם בריא התגובה היא של הרמת עור קלה (Wheal), וסביבה מתפתח אזור אדום בקוטר 2-3 ס"מ התלוי במיהול - (flare). בחולי ד"מ יש wheal, אך אין flare, בגלל היעדר סיבי עצב היקפיים מסוג C.
3. מבחן פילוקרפין (0.0625mg%) או מטהכולין (2.5%) - לחולי ד"מ יש רגישות יותר לחומרים המגרים את המערכת האוטונומית. מבחן זה מבוסס על יתר התגובתיות לריכוז נמוך ביותר של חומר המגיר את המערכת הפארא-סימפתטית. החומר מוחלף לעין, והאישון מתכווץ.
4. מבחן גנטי עוזר במיוחד במקרים שאינם חד-משמעיים.

מחקר ותחזיות לעתיד

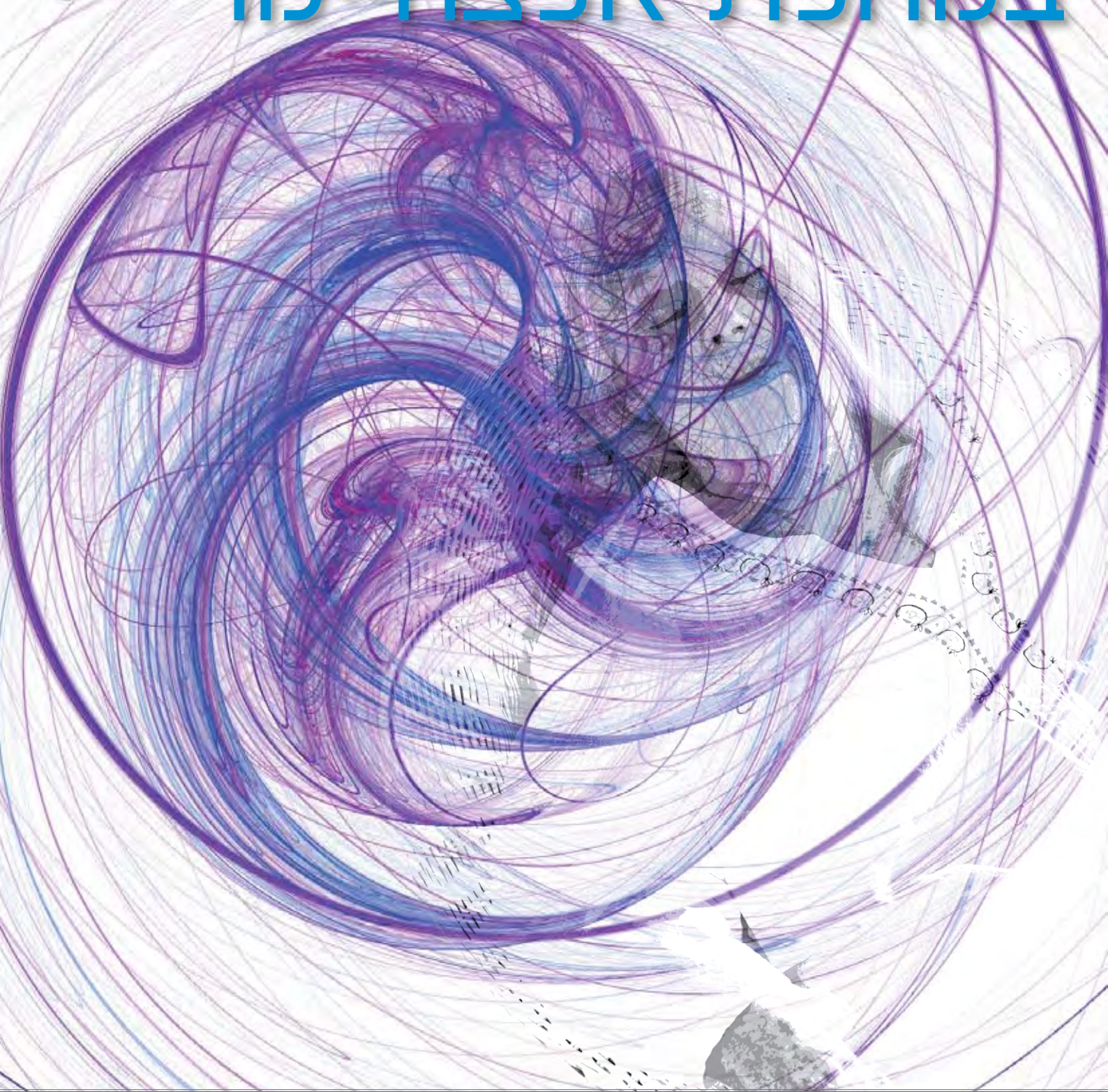
מאחר ותפקוד הגן עדיין לא ידוע, הטיפול הוא סימפטומטי. כיום, יש שלוש מעבדות בעולם העוסקות בפיתוח מודל עכבר הסובל מד"מ לבדיקת השפעת תרופות והבנת מנגנונים פתולוגיים. כמו כן יש ניסיונות לטיפולים חדשים ישירות על פעילות הגן או על התפקוד הקליני: הניסיונות נעשים⁸ הן על ידי העלאת רמת ה-IKAP (למשל TOCOTRIENOL המעלה את היכולת לייצר כמות RNA שיוצר גם חלבון תקין וגם לא תקין), או על ידי תיקון מנגנון החיתוך (SPLICING) (כמו EGCG - מרכיב התה ירוק ו-KINETIN שהוא פקטור גדילה של צמחים המעלים את היכולת ליצירת חלבון תקין בד"מ בתאי רקמה במעבדה). עקב הבנה טובה יותר של המחלה וטיפולים חדשים בשנים האחרונות, יש עלייה משמעותית בתוחלת החיים של החולים וירידה בסיבוכים ובתמותה.

פרופ' חנה מעין, מנהלת המרכז הישראלי לדיסאוטונומיה משפחתית, ביה"ח האוניברסיטאי הדסה הר הצופים ירושלים, דוא"ל: CMAAYAN@hadassah.org.il
גב' נעמה הולצר, אחות המרכז הנ"ל

1. Maayan Ch., Kaplan E., Shachar S., Peleg O., Godfrey S. The incidence of familial dysautonomia in Israel 1977-1981. Clin Genet 1987; 32:106-108.
2. Lehavi O., Aizenstein O., Berchovich D., et al. Screening for familial dysautonomia in Israel: Evidence for higher carrier rate among polish ashkenazi jews. Genetic Test. 2003; 7:139-142.
3. Slangenaupt SA, Blumenfeld A, Gill SP, Leyne M, Mull J, Cuajungco MP, Liebert CB, Chadwick B, Idelson M, Resnik L, Robbin C, Makalowska I, Brownstein MJ, Krappmann D, Scheidreid, Maayan C, Axelrod FB, Gusella JF. Tissue-specific expression of a slicing mutation in the IKBKAP gene causes familial dysautonomia. Am. J. Hum. Genet. 2001; 68:598-605.
4. Anderson SL., Coli R., Dayly IW., Kichula EA., Rork MJ., Volpi SA., Ekstein J., and Rubin BY. Familial dysautonomia is caused by mutation of the IKAP gene. Am. J. Hum. Genet. 2001; 63:753-758.
5. Leyne M, Mull J, Gill SP, Cuajungco MP, Oddoux P, Blumenfeld A, Maayan C, Gusella JF, Axelrod FB. Identification of the first non-jewish mutation in familial dysautonomia. Am J Med Genet 2003; 118A:305-308

6. A humanized IKBKAP transgenic mouse models a tissue specific human splicing defect. Genomics 2007; 90, 389-396
7. Cheishvili D., Maayan Ch., Smith Y., Ast G., and Razin A. IKAP/hELP1 deficiency in cerebrum of familial dysautonomia patients results in down regulation of genes involved in oligodendrocytes differentiation and in myelination. Human Molecular Genetics. 2007; 16:17: 2097-2104.
8. Dancis J. Familial dysautonomia (Riley-Day syndrome) in Autonomic Failure ed: R. Banister, Oxford University Press 1984; 615-639.
9. Gold- von Simson and Axelrod FB. Familial dysautonomia: update and recent advances. Curr Prob Pediatr Adolesc Health Care. 2006;36:218-237.
10. Maayan C, Carley DW, Axelrod FB, Grimes J, Shannon DC. Respiratory system stability and abnormal carbon dioxide homeostasis. J Appl Physiol 1992; 72:1186-1193.
11. Maayan C, Bar-On E, Foldes AJ, Gesundheit B, Dresner Pollak R. Bone mineral density and metabolism in familial dysautonomia. Osteoporosis International;433 - 2002 ;13:429

הפרעות שינה בסחלת אלצהיימר



הפרעות שינה הן אחד הביטויים הקליניים של מחלת אלצהיימר. טיפול תרופתי מתאים עשוי להקל על הסימפטומים של המחלה

ד"ר דכיה שכטר-עמיר, יוליה דולנסקי טמיר

מחלת האלצהיימר הינה מחלה ניוונית של המוח שמאפייניה הקליניים העיקריים הם ירידה הדרגתית בתפקוד הקוגניטיבי. בשלבים המוקדמים של המחלה נפגע במיוחד הזיכרון לטווח קצר. בהמשך נפגעים תפקודים מורכבים ומופיעות הפרעות התנהגות. כאשר המחלה מתקדמת, החולה מאבד בהדרגה את יכולתו לבצע פעולות פשוטות וכן נפגעת יכולת הדיבור, מופיעה אי שליטה על הסוגרים והפגיעה בזיכרון מתקדמת עד כדי חוסר יכולת להיזכר בשם ובזהות העצמית. אחד הביטויים הקליניים של האלצהיימר הוא הפרעות שינה, שאף מהוות שיקול משמעותי בהחלטה על אשפוז מוסדי. הסקירה הבאה תתמקד בכך.

מחקרים הראו שבחולי אלצהיימר, ביחס לאוכלוסיה ללא דמנציה בגילאים דומים, יש שינויים במבנה השינה ובאיכותה. זמן השינה הכולל (Total Sleep Time), וכמות שנת החלום פחותים לעומת הצפי לפי הגיל. חביון שנת החלום נמצא ארוך מהנורמה, עם ריבוי יחסי של שינה שטחית ומיעוט של שינה עמוקה. יעילות השינה נמוכה יותר עקב התעוררויות ליליות ואף נמצא מתאם בין חומרת הדמנציה ומספר היקיצות הליליות.

מאחר ששנת חלום תלויה בקיום מערכת כלינרגית תקינה, הועלתה השערה שהשינויים בכמות של שנת החלום ובחביון שנת חלום בחולי אלצהיימר משניים לפגיעה במערכת הכולינרגית ב-basal forebrain שקיימת במחלה זו.

הפרעות במחזוריות שינה/ערות

המחזוריות של שינה/ערות תלויה בפעילות תקינה של השעון הביולוגי שקוצב תהליכים אלה - ה-SCN (Supra Chiasmatic Nucleus) שממוקם בהיפותלמוס. פעילותו התקינה מושפעת מקליטת שינויי אור-חושך מן הסביבה ובהתאם קיימת הפרשה מחזורית של מלטונין מבלוטת האיציטובל, ששיאה לפנות בוקר.

הפרעות בפעילות השעון הביולוגי הנ"ל באות לידי ביטוי קליני כנדודי שינה (אינסומניה), אם כקשיי הירדמות עד כדי ערות בשעות הלילה

וקשיי יקיצה וישנוניות במשך היום, או כקטעי שינה פזורים לאורך היממה ללא סדר מסוים - Irregular Sleep-Wake Cycle.

נדודי שינה מהווים הפרעת שינה שכיחה למדי בחולי אלצהיימר, ועל פי רוב, הביטוי הקליני לכך הוא קשיי הירדמות, שנת לילה לא רצופה או אף ערות מלאה בשעות הלילה המלווה באי שקט ואף תוקפנות, וישנוניות במשך היום.

השיבוש בפעולת השעון הביולוגי עלול לנבוע מפגיעה עצבית בכל אחת מהתחנות של מסלול העברת גירוי האור מן הרשתית אל ה-SCN (Retino-Hypothalamic Pathway) או בבלוטת האיציטובל עצמה. גורם נוסף ולא פחות חשוב, לליקוי בפעולת השעון הביולוגי שמתזמן שינה וערות הוא חשיפה מועטת לאור בהיר בשעות היום המוקדמות.

במספר מחקרים נמצא שבחולי אלצהיימר קיים שיבוש בשעונים הביולוגיים שמתזמנים הפרשת מלטונין וקורטיזול וכן את המקצב התקין של טמפרטורת הגוף. ממצאים אלה תומכים בהנחה שהשיבוש במחזוריות התקינה הינו הבסיס לנדודי השינה בחולים, ואף עשויים להסביר את היעילות הנמוכה של תרופות שינה שונות (Benzodiazepines) (לאחרים) כטיפול בנדודי שינה בחולים.

מספר מחקרים אכן הראו שמתן מלטונין בערב וחשיפה לאור בהיר בבוקר סייעו להסדיר את מחזוריות השינה והערות, בעוד מחקרים אחרים לא הראו שיפור מבחינת השינה בגישה טיפולית זו. סיבות אפשריות לכך הן ניוון עצבי בכל אחת מתחנות העברת גירוי האור, כולל ב-SCN, מינון לא מתאים של מלטונין או משך טיפול קצר מדי.

גישה טיפולית אחרת, התנהגותית-שיקומית, היא זו המאפשרת לחולים לנהל אורח חיים בהתאם לשעון הביולוגי שלהם.

הפרעות נשימה בשינה

הפרעת שינה שכיחה למדי באוכלוסיה הכללית הינה תסמונת הפסקות נשימה בשינה (Sleep Disordered Breathing - SDB, Sleep Apnea). שכיחות המחלה עולה עם הגיל, ומספר מחקרים הראו שכ-70% מהגברים וכ-56%

מהנשים בני 65 ומעלה לוקים בהפרעה זו, לעומת 15% מהגברים ו-5% מהנשים בגילאים 30-60.

ביטוייה של הפרעת נשימה בשינה הוא הפסקות נשימה מלאות או חלקיות, חסימתיות (עקב תמט של דרכי הנשימה העליונות) או מרכזיות (עקב ליקוי בבקרת הנשימה), למשך 10 שניות לפחות. הפרעה משמעותית קלינית היא כאשר נרשמות מעל 10 הפסקות נשימה מלאות / חלקיות בשעת שינה.

הפרעות נשימה בשינה, במיוחד מהסוג החסימתי, עלולות לגרום לעייפות וישנוניות במשך היום, להפרעות קוגניטיביות, לדכאון ולליקוי בתפקוד היומיומי. כיום ידוע גם שהפרעות נשימה בשינה קשורות בסיון מוגבר למחלות קרדיו-וסקולריות.

הפסקות הנשימה מלוות בירידה בריווי החמצן בדם. ידוע שהיפוקסמיה כרונית, כמו במחלות ריאה כרוניות (COPD), עלולה לגרום לירידה קוגניטיבית. הפסקות הנשימה גורמות גם ליקיצות חוזרות ולקטיעה של מהלך השינה התקין, אולם מחקרים הראו שהירידה הקוגניטיבית עומדת ביחס ישר לחומרת ההיפוקסמיה ולא למידת הקיטוע של השינה.

חולי אלצהיימר הסובלים גם מ-SDB עלולים לסבול מהתדרדרות קוגניטיבית מהירה יותר בהשוואה לחולים ללא הפרעת נשימה בשינה, עקב ההשפעה המשולבת של ההיפוקסיה ושל התהליכים הפתולוגיים של המחלה עצמה.

מחקרים הראו ששכיחות SDB בחולי אלצהיימר שווה או גדולה יותר לעומת קבוצת ביקורת ללא דמנציה. נמצא מתאם חזק בין מידת הפגיעה הקוגניטיבית לחומרת ה-SDB: לחולים עם הדמנציה החמורה ביותר הייתה הפרעת נשימה בשינה בדרגה חמורה לעומת החולים עם דמנציה קלה יותר. נמצא עוד שהפרעת נשימה בשינה בחולי אלצהיימר קשורה גם במידת אי שקט רבה יותר של החולים במשך היממה.

לאור האמור לעיל, נראה שטיפול בהפרעת הנשימה בשינה בחולי אלצהיימר עשוי להקל על חלק מהסימפטומים ולהפחית את אי השקט ובכך להקל הן על החולה והן על המטפלים.

הטיפול המקובל ב-SDB הוא על ידי מכשיר CPAP (Continuous Positive Air Pressure).

שכיחות RLS עולה עם הגיל כמו גם חומרת הסימפטומים, כך שנחוצה מידה רבה של ערנות לאבחנה זו באוכלוסיית הקשישים, עם או ללא דמנציה.

הפרעת התנהגות שכיחה למדי בחולי אלצהיימר היא אי שקט מוטורי והליכה חסרת מטרה (wandering) בשעות הערב והלילה. באבחנה המבדלת יש לחשוב על RLS.

בבדיקת PET בחולי אלצהיימר הסובלים מאי שקט מוטורי בשעות הערב והלילה נמצאה ירידה ברמת הדופאמין בסטריאטום בדומה לחולי RLS ללא דמנציה ובהשוואה לחולים שאינם סובלים מאי שקט מוטורי והליכה חסרת מטרה.

במקרה יש חשד קליני ל-RLS, מומלץ לבדוק רמת פריטין בדם מאחר שרמה נמוכה קשורה ל-RLS, כפי שנמצא באוכלוסייה ללא דמנציה. טיפול עם תכשיר ברזל עשוי להקל על הסימפטומים ולשפר את השינה.

טיפול מקובל כיום ב-RLS/PLMS הוא במקום ראשון על ידי תכשירים אגוניסטים דופאמינרגיים שהוכחו כיעילים בהפחתת הסימפטומים או על ידי בנווריאזפנים דוגמת Clonex.

לסיכום, הפרעות שינה שכיחות במחלת אלצהיימר, עלולות לתרום להחמרה בסימפטומים של המחלה ומקשות על הטיפול בחולים.

מודעות להפרעות, אבחון נכון וטיפול מתאים ככל שניתן, עשויים להקל על הסימפטומים, לפחות בשלב הקל-בינוני של המחלה, וכן להקל על המטפלים בחולה.

ד"ר דליה שכטר-עמיר,

דוא"ל: daliasa24@gmail.com

יוליה דולו'נסקי סמיר, המכון לרפואת שינה ועייפות, מרכז רפואי שיבא, תל השומר

ומחלת אלצהיימר. יש לציין ש-RBD עלולה להופיע חודשים ואף שנים לפני הביטוי הקליני של המחלה הנירולוגית.

בצורתה האקוטית, ההפרעה משנית על פי רוב לתרופות מסוימות, בהן נוגדי דכאון. דווח גם על קשר לטיפול בתרופות כולירגיות במחלת אלצהיימר.

הפרעת שינה זו פוגמת ברצף השינה ועקב כך נגרמת עייפות ביום שלמחרת. אולם, הסכנה העיקרית היא פגיעה של החולה תוך אירוע או פגיעה בסובבים אותו ומכאן חשיבות האבחון והטיפול.

תרופת הבחירה לטיפול ב-RBD היא Clonazepam (Clonex) ולעיתים די במינון נמוך בלבד של התרופה לפני השינה. טיפול זה יעיל בכ-90% מהחולים. מספר תיאורי מקרה הראו יעילות Melatonin כטיפול ב-RBD. יש מוכן להקפיד על סביבת שינה בטוחה.

Restless legs syndrome (RLS) / Periodic limb movements in sleep (PLMS)

RLS היא הפרעה בה הנבדק חווה תחושת אי נוחות/דימויות/זמלול ברגליים בעת מנוחה ובמיוחד בשעות הערב ולפני השינה, והכרח להזיז את הרגליים. התחושה הלא נעימה מוקלת על ידי הזזת הרגליים או הליכה. קשוי הירדמות הם סימפטום מרכזי בתסמונת זו.

אנמנזה של בן/בת הזוג בדבר תנועות יתר של הגפיים בשינה יכולה לכוון לאבחנת PLMS, הפרעת שינה שקיימת בכ-80%-90% מהסובלים מ-RLS.

PLMS היא הפרעת שינה המאופיינת בתנועות קצובות של הרגליים, במיוחד בשלב 2 של שנת Non-REM. התנועות עלולות לגרום ליקיצות קצרות או אף להתעוררויות, כך ששנת הלילה מקוטעת ולמחרת קיימת עייפות וישנוניות.

נמצא שטיפול עם CPAP בחולים עם הפרעת נשימה חסימתית, שאינם סובלים מדמנציה, הביא לשיפור בתפקוד הקוגניטיבי. יעילות הטיפול נבדקה גם בחולי אלצהיימר בדומה קלה-בינונית הסובלים מ-SDB. נמצא שההיענות לטיפול לא הייתה פחותה לעומת אוכלוסייה דומה ללא אלצהיימר. יש דיווחים מעטים מאוד לגבי התועלת שבטיפול עם CPAP בחולי אלצהיימר ומהם עולה שיתכן שיפור קוגניטיבי קל על ידי טיפול זה. לאחרונה פורסמה עבודה המתארת שיפור ב-SDB בחולי אלצהיימר המטופלים על ידי Donepezil, תכשיר שפועל כחוסם אצטיל כולין אסטרז, המשמש לטיפול בסימפטומים הקוגניטיביים של מחלת אלצהיימר. בכל מקרה, הטיפול ב-SDB בחולי אלצהיימר אינו משנה את מהלכה הטבעי של המחלה ואת ההתדרדרות הבלתי נמנעת.

פאראסומניה של שנת חלום REM-Sleep Behavior Disorder (RBD)

ביטוייה של הפרעת שינה זו הוא פעילות מוטורית חריגה תוך שנת חלום. כאשר הנבדק מתעורר תוך כדי האירוע, הוא זוכר תוכן של חלום שתואם את התנהגותו. הפרעה זו נובעת מ"תקלה" במנגנונים שגורמים לשיתוק שרירים בשנת חלום ובבדיקה פוליטומוגרפית הממצא הבולט הוא אקטיביציה של EMG, בצורה טונית או פאזית, בשנת חלום. כ-75% מהחולים הלוקים בהפרעה זו יש גם תנועות רגליים מחזוריות בשינה. שכיחות RBD אינה ידועה, אולם יש הערכות של 0.38% באוכלוסייה הכללית ו-0.5% באוכלוסיית הקשישים. הפרעה זו שכיחה יותר בגברים, מעל גיל 50.

נמצא קשר בין RBD למחלות נירודגנטיביות ובמיוחד ה-Synucleinopathies כמו מחלת פרקינסון, Diffuse Lewy Body Disease, Multiple System Atrophy, אך גם שבין מוח

רשימת מקורות

יוליה סמיר דולו'נסקי ויוון דגן. גישה כרונולוגית לטיפול בהפרעות שינה של חולי אלצהיימר. הפואה כרך 145, חוברת ו' (יוני 2006), ע"מ 437-440.

1. Donald L. Bliwise Sleep Disorders in Alzheimer's Disease and Other Dementias Clinical Cornerstone 2004 s 16-24
2. Vitiello MV, Borson S Sleep Disturbances in patients with Alzheimer's disease: epidemiology, pathophysiology and treatment. CNS Drugs, 2001; 15:777-779
3. McCurry SM, Gibbons LE, Logsdon RG et al. Anxiety and nighttime behavioral disturbances. Awakenings in patients with Alzheimer's disease. J Gerontol Nurs, 2004; 30:12-20
4. Volic L, Harper DG, Manning BC et al. Sundowning and circadian rhythms in Alzheimer's disease. Am J Psychiatry, 2001; 158:704-711
5. Ohashi Y, Okamoto N, Uchida K et al. Daily Rhythm of serum melatonin levels and effect of light exposure in patients with dementia of the Alzheimer's type. Biol Psychiatry, 1999; 45:1646-1652
6. Lee JH, Friedland R, Whitehouse PJ et al. Twenty-four-hour rhythm of sleep- wake cycle and temperature in Alzheimer's disease. J Neuropsychiatry Clin Neurosci, 2004; 16:192-8
7. Gebrman PR, Martin JL, Shochat T et al. Sleep-Disordered Breathing and Agitation in Institutionalized Adults with Alzheimer's Disease. Am J Geriatr Psychiatry 2003; 11:426

8. Ayalon L, Ancoli-Israel S, Stepnowsky C et al. Adherence to Continuous Positive Airway Pressure Treatment in Patients With Alzheimer Disease and Obstructive Sleep Apnea. Am J Geriatr Psychiatry 14:2, February 2006
9. Ancoli-Israel S, Cohen-Zion M, Palmer B et al. Effect of CPAP on cognitive functioning in patients with dementia and SDB: Preliminary results. Sleep 2002; 25:A19-A20. abstract
10. Moraes W, Poyares D, Sukys-Claudino L et al. Donepezil improves obstructive sleep apnea in Alzheimer's disease: a double-blind, placebo controlled study. Chest 2008; 133(3):677-83
11. Mahowald MW, Schenck CH REM sleep behavior disorder - past, present, and future. Neurol Psychiatr 2003; 154:363-8
12. Anderson KN, Jamieson S, Graham AJ, Shneerson JM REM sleep behavior disorder treated with melatonin in patient with Alzheimer's disease. Clin Neurol Neurosurg 2008 Feb 23
13. Garcia-Borreguero D Time to REST: epidemiology and burden. Eur J Neurol 2006; 13(suppl. 3):15-20
14. Meguro K, Yamaguchi S, Shimada M et al. Striatal dopaminergic transmission and neocortical glucose utilization in Alzheimer's disease: A triple-tracer positron emission tomography study. Arch Gerontol Geriatr 2003; 31:147-158

האם יתר הומוציסטאין עלול לתרום להתרחשות שבץ מוח?

סדרת מחקרים שנערכו בשנים האחרונות קושרת בין הפחתת הומוציסטאין לירידה בסיכון לשבץ מוח

פרופ' בן-עמי סלע

הוויכוח המדעי-רפואי על משמעותו של יתר הומוציסטאין בדם בתחום המפגעים הווסקולריים, נמצא בימים אלה בעיצומו. אך כיוון שאין יחס על חשיבות תקינתם של כלי הדם המזינים את המוח, ואלה הנמצאים בתוך המוח עצמו, מן הראוי יהיה לבחון את הנתונים על ההשפעות האפשריות של יתר הומוציסטאין, על תפקוד המוח. כדאי להתחיל דוחקא בראיות לקשר המנגנוני-סיבתי (causal) בין רמות מוגברות של הומוציסטאין לבין אירוע מוחי (המוגדר כשבץ מוח), המוחזק כהתרחשות בה-הידעיה הנגרמת מחסימת כלי דם, בגין תהליכי טרשת, פקקת או תסחיפים. בתחום זה התפרסמו במורצת העשור האחרון מספר מחקרים "מכוננים" שהשפיעו רבות על ההתייחסות לקשר האפשרי בין יתר הומוציסטאין ושבץ מוח.

בינואר 1998 התפרסמו ב-Lancet תוצאות סקר מרתק של המכון לטרשת עורקים ומניעת שבץ מוח באנטוורן, קנדה. במחקר השתתפו גברים ונשים בגיל 57 בממוצע אשר נבדקו להערכת התקדמות הטרשת בעורקים התרדמניים (קארוטידים) בעזרת TEE, שחולקו לשתי קבוצות: מחצית המשתתפים טופלו עם קוקטייל הוויטמינים B12, B6 חומצה פולית להפחתת רמת הומוציסטאין לאורך כל תקופת הניסוי, ומחציתם האחרת טופלו באיבן. המעקב אחר משתתפי הניסוי נמשך 4.5 שנים, אחת ל-6 חודשים, ותוצאותיו היו מרתקות: בעוד שקצב התפתחות הרוב הטרשתי על דופן העורק התרדמני נקבע כ-0.37 סמ"ר לשנה בממוצע בין אלה שלא טופלו

בוויטמיני B, הרי באלה שנטלו במשך כל שנות הניסוי את קוקטייל הוויטמינים האמור, נמצאה אף נסיגה (אם כי מתונה מאוד) בתהליך הטרשת, בקצב של 0.05- סמ"ר לשנה. עודכי מחקר זה ייחסו אם כך להפחתת רמת הומוציסטאין בדם, את השיפור שהתבטא בבלימת התהליך הטרשתי בעורקים התרדמניים, מסקנה בהחלט מרשימת לכת.

העשרת מזון בחומצה פולית

התובנה שרמות מוגברות של הומוציסטאין עלולות להשוות תהליכי טרשת כמו גם להגביר קרישת יתר ויצירת פקקת, עשתה לה נפשות בעקבות מאות רבות של מאמרים במורצת שנות ה-90. ההכרה שיתר-הומוציסטאין עלול להוות גורם סיכון וסקולארי, הגיעה אז את ה-FDA להמליץ על חקיקה פרדאלית, שתחייב את תעשיית המזון בארה"ב להעשיר פריטי מזון בסיסים בחומצה פולית, במטרה להפחית באוכלוסייה האמריקנית את רמת הומוציסטאין. ואכן, כ-1 בינואר 1998 נכנסה ההעשרה בחומצה פולית לתוקף, בארה"ב ובעקבותיה גם בקנדה, ונמשכה 5 שנים עד ינואר 2003. כן הוחלט ש-8 שנים לאחר מכן - בינואר 2011, יתחילו הסיסמים וההערכות האם התערבות תזונית זו למשך 5 שנים, אכן השפיעה בהפחתת התקפי הלב או אירועים מוחיים, כהוא זה. אך בעוד אנו ממתנים לחלוף פרק הזמן הנכלל בהערכת הניסוי האמור בשנת 2011, וכבר החלו להתפרסם תוצאות ניסויים קליניים "קצרי מועד" שנעדרו לענות על אותה שאלה עצמה: האם הפחתת רמת הומוציסטאין בדם, תפחית מקרי שבץ מוח איסכמי? אחד הבולטים בניסויים אלה, לפחות מבחינת התהודה שלו, נדע כ-VISP או Vitamin Intervention for Stroke Prevention בו נכללו 3,680 אמריקנים שכבר חוו אותם מוחי, וטופלו במשך שנתיים בשלושת ויטמיני B במינון גבוה או נמוך. לכאורה, ממצאי מחקר VISP לא היו מרשימים ביותר: טיפול במשך שנתיים בקוקטייל הוויטמינים המשולש במינון היומי המקובל (25 מיליגרם ויטמין B6, 0.4 מיליגרם ויטמין B12 ו-2.5 מיליגרם חומצה פולית), הביא להפחתה מתונה של כ-10% בלבד במקרי השבץ בדרגת מובהקות סטטיסטית נמוכה יחסית.

David Spence, אחד ממובילי מחקר VISP, מנה בדיעבד במאמר ב-Stroke בשנת 2006 מספר סיבות

להשפעה הצנועה של הפחתת רמת הומוציסטאין על מניעת מקרי שבץ במחקר האמור. בין השאר הוזכרו הגורמים הבאים:

1. הטיפול נמשך שנתיים בלבד הנחשב פרק זמן קצר יחסית בבחינת השפעות של טיפולים תרופתיים ארוכי-טווח.

2. הרמה הממוצעת של הומוציסטאין בכלל המשתתפים בבסיס ניסוי זה הייתה 13.5 מיקרומול לליטר, שאינה נחשבת לרמה מוגברת במיוחד, וממילא הפחתת רמת הומוציסטאין במדגם זה לא עלתה בממוצע על 3 מיקרומול לליטר.

3. הניסוי בזון מניעה שניונית של אירועי שבץ במשתתפי המחקר שכולם כבר עברו אירוע אחד לפחות.

4. ניסוי זה החל בסוף שנת 1997 במקביל להפעלת ניסוי ההעשרה החמש-שנתי של המזון בארה"ב בחומצה פולית, וכך למעשה נחשפו כל מטופלי מחקר VISP לרמה מוגברת של חומצה פולית, באופן שהשפעתה של זו בקבוצת המדגם המטופלת בקוקטייל הוויטמינים המשולש התמתנה באופן ברור.

5. מחקר VISP לא כלל כמקובל קבוצת מטופלים באיבן, שהרי קבוצת הבקרה התבקשה לצרוך מדי יום טבלית של multi-vitamins המכילה בין השאר את שלושת הוויטמינים מקבוצת B, ובכך הצטמצם עוד יותר הפער במינון של שלושה ויטמינים אלה בין שתי קבוצות המדגם.

מחקר אפידמיולוגי בין יבשתי

מחקר אפידמיולוגי מרתק ביותר על מגמות התרחשות של שבץ מוח בין השנים 1990 ו-2003 בארה"ב, קנדה, אנגליה וויילס, התפרסם ב-2006 ב-Circulation. התברר שבארה"ב הייתה דעיכה שנתית מתונה ביותר של 0.3%- מדי שנה בין השנים 1990 ו-1997, כאשר משנת 1998 עד 2003 התגברה שם הדעיכה בשיעור מקרי שבץ מוח לקצב של 2.9%- מדי שנה. בקנדה, הדעיכה השנתית בשיעור מקרי השבץ המוחי בין השנים 1990 ל-1997 עמדה על 1.0%-, ואילו בין השנים 1998 ו-2003 התגברה בקנדה מגמת הדעיכה השנתית באירוע מוחי זה עד כדי 5.4%- בפועל, נרשם בארה"ב החל משנת 1998 פיצוץ של 13,000 מקרי שבץ מאשר עד אותה תקופה. לעומת זאת, באנגליה ובויילס,

נותר בעינו קצב הדעיכה במקרי שבץ מוחי לאורך כל התקופה מ-1990 עד 2003, ואפילו חלה עלייה של 1,890 באירועים מוחיים אלה בין השנים 1998 ו-2003. כיוון שלא חל כל שינוי משמעותי ופתאומי ברמת גודמי הסיכון אחרים לשבץ מוח, במהלך שנת 1997-8, בכל ארבעת המדינות האמורות, מסקנת עורכי המחקר הייתה שניתן לייחס את מגמת השיפור הכוללת והעקבית באירועים מוחיים אלה החל משנת 1998 לעובדה של העשרת המזון בחומצה פולית באוה"ב ובקנדה, לעומת אנגליה וויילס בהן כלל לא הופעלה מדיניות העשרה זו.

אלה המצדדים בקשר סיבתי בין יתר-הומוציסטאין לבין אירועי שבץ מוח, ישאבו תמיכה ממסקנות מטה-אנליזה שהתפרסמה ב-2007 Lancet. ניתוח של 8 ניסויים קליניים אקראיים בהם נכללו בסך הכול 16,841 איש ואישה, הצביע באופן משכנע על כך שנטיית חומצה פולית להפחתת רמת הומוציסטאין כתוצאה מכך, הביאה להפחתה ממוצעת של 18% בסיכון של התרחשות שבץ מוח. אך בפילוח של תוצאות 8 המחקרים שנכללו במטה-אנליזה זו, התברר שתוצאות התומכים אף יותר בתזה שאנו בחנים: אלה מבין המטופלים שנטלו חומצה פולית לפחות למשך 3 שנים, הפחיתו את התרחשות השבץ ב-29%, כאשר באלה שהטיפול בחומצה פולית הפחית את רמת הומוציסטאין בדם בלמעלה מ-20% מרמתו המקורית, התמטע הסיכון לשבץ ב-23%. העתון לפיו טיפול בחומצה פולית יעיל יותר כאשר הוא נמשך 3 שנים לפחות, ראוי להדגשה, שכן לא מעט ניסויים קליניים מהסוג הזה, הסתפקו בטיפול בחומצה פולית לפרקי זמן של חודשים אחדים או אפילו עד שנתיים, והתברר שהשפעת טיפולים קצרי מועד אלה הייתה יעילה פחות בשיפור תנאי השבץ. הניתוח ההשוואתי האחרון מצביע גם על כך שכאשר המשתתפים בניסוי לא לקו בעבר בשבץ מוח, הטיפול בחומצה פולית הפחית את התרחשות האירוע האחרון ב-25%, כאשר יעילות טיפול זה במניעת אירוע מוחי שני נמוכה בהרבה. יש בקביעה אחרונה זו השתקפות של תובנה רפואית כמו אף של אמונת מן הפולקלור העממי: בהתנהלות של "חיים בריאים" קל יותר למנוע התרחשות אירוע מוחי ראשון, מאשר למנוע בטיפול תרופתי או אחר את התרחשותו של האירוע המוחי החוזר. לפיכך, הנזק הווסקולארי המקנן באלה שכבר חוו שבץ מוח הוא לעיתים בלתי הפיך, באופן שמניעת האירוע הבא תהיה בהכרח קשה יותר. לפיכך, שמירת גודם סיכון וסקולארי כהומוציסטאין ברמה נמוכה תהיה יעילה יותר במניעת שבץ מוח ראשון, מאשר במניעת אירוע מוחי חוזר.

מחקר HOPE-2

באחד המחקרים המצוטטים ביותר לאחרונה הידוע כ-HOPE-2, הודגשה היעילות הנמוכה בהפחתת הומוציסטאין במניעת אירועים קרדי-

וסקולאריים באנשים עם מחלה וסקולארית ידועה. מחקר זה שהתפרסם ב-New England Journal of Medicine, בחן במדגם של 5,522 בני 55 שנה ומעלה עם מחלת כלי-דם או עם סוכרת, את השפעת הטיפול בקוטייל הוויטמינים המשולש למשך 5 שנים, במטרה למנוע אירועים וסקולאריים חמורים נוספים. אמנם, מחקר זה הסתיים בקול ענות חלושה בכל הקשור למניעת מקרי אוטם שריר הלב עם הפחתה לא משמעותית של 2% במטופלים בויטמינים בהשוואה למטופלי איבוב, אך נמצאה בו הפחתה משמעותית ביותר של 25% במקרים של שבץ מוח. ניסוי HOPE-2 נמשך אמנם 5 שנים ובכך אולי יתרנו על ניסויים קצרי טווח, אך בדומה לניסויים קליניים רבים באוכלוסיות "פתוחות" גם הוא נפגע ממספר מגבלות מובנות: כיוון שכל משתתפי הניסוי סבלו כאמור ממחלה קרדי-וסקולארית בגודם לניסוי, כולם טופלו כמקובל בטיפול תרופתי כגון סטאטינים, מעכבי האנזים המהפך אנגיטנסין (ACE), נוגדי דלקת וקרישה ועוד, שיעילותם המוכחת במניעת אירועים חוזרים עלולה הייתה למסך כל ערך-מוסף אפשרי של טיפול להפחתת רמת הומוציסטאין. יתרה מכך, הרמה הממוצעת של הומוציסטאין בראשית הניסוי נקבעה על כ-12.0 מיקרומול' לליטר, שלא יכלה להיחשב כלל כרמה מוגברת, ואכן בתום 5 שנות המעקב נמצא שרמת הומוציסטאין באלה ממשתתפי שטופלו בויטמינים פחתה בממוצע עד 9.8 מיקרומול' לליטר, הפחתה מתונה בהחלט כפי שמתחייב מהרמה הנמוכה יחסית של הומוציסטאין בתחילת הניסוי.

אף על פי כן הדגיש ניסוי HOPE-2 את מה שרבים חשים ומשובעים בו: הפחתת רמת הומוציסטאין יעילה יותר בהפחתת הסיכון לאירועי שבץ מוח מאשר בהמטעת אירועי הלב. הפתגונה של שבץ שונה משמעותית מזו של אוטם שריר הלב. רוב מקרי השבץ האיסכמי נגרמים מתהליכים תסחיפיים (embolic), כאשר הומוציסטאין מוגבר מעלה את ההסתברות של אירועי פקקת, ומקרי שבץ על רקע תסחיפים קרדיאליים בעיקר כתוצאה מפרפור פרוזודרי, מקרי שבץ כתוצאה מתסחיף פרודוקסאלי וכתוצאה מפגם במחיצות הלב. כמו כן, ידוע שהומוציסטאין מוגבר מגביר את התרחשות שבץ המוח כתוצאה מפקקת ורידית בקליפת המוח (cortical vein thrombosis). במהלך הדיונים בכינס הבינלאומי ה-6 על מטבוליזם של הומוציסטאין שנערך ביוני 2007 בטרמינה, הייתה הסכמה כמעט גורפת שאם אמנם חובת ההוכחה של יעילות הטיפול להורדת רמת הומוציסטאין עדיין בעינה בכל הקשור לאירועים קרדי-וסקולאריים, אין כמעט ספק לגבי משמעות טיפול זה בתחום הצרברי-וסקולארי.

הניסיון המצטבר של המסכן לכימיה פתולוגית במרכז הרפואי שיבא במדידת רמות הומוציסטאין,

שחלל למעלה מ-70 אלף דגימות מאז שנת 1994, הביא אותנו למספר מסקנות ביניים בטווח של יתר הומוציסטאין ושבץ מוח. במהלך תקופה זו נסקרו 3,950 דגימות פלסמה של אלה שסבלו מאירוע מוחי ראשון או מאירוע חוזר, במטופלים של מספר בתי חולים, קופות חולים, וכמובן ממאושפדים במחלקה הנירולוגית כמו גם ביחידות השבץ במרכז הרפואי שיבא. התמונה המצטיירת ממדגם גדול זה מחזקת עוד יותר את תהיה שיתר הומוציסטאין עלול לתרום את חלקו בפתוגנזה של אירועים מוחיים בטווח כמובן לגודמי הסיכון הקונבנציונאליים כלחץ-דם גבוה, סוכרת, עישון ודיסליפידמיה. בעוד ממוצע רמת הומוציסטאין בברים או בנשים ללא תסמינים קליניים בגיל ממוצע של 60 שנה, נקבע על כ-13.7 ו-12.0 מיקרומול' לליטר, בהתאמה, הרי שבקורבנות אירוע מוחי נמצאה רמת הומוציסטאין ממוצעת של 16.9 ו-15.6 בגברים ונשים, בהתאמה ($p < 0.01$). מורקנים אף יותר היו אותם מקרים, בהם קורבנות השבץ נמצאו עם ערכי מָגָה של הומוציסטאין (מעל 50 מיקרומול' לליטר), ובמקרים רבים בקטגוריה האחרונה מדובר היה אף בלוקים בשבץ בקרבנות גיל צעיר יחסית, לכאורה ללא גודמי הסיכון המקובלים. ב-70 מקרים נמצאו רמות גבוהות במיוחד (מעל 40 מיקרומול' לליטר) של הומוציסטאין באנשים צעירים בשנות ה-20 וה-30 לחייהם, כאשר הם עדיין בבריאות מלאה. כל הצעירים הללו היו אחים לקורבנות שבץ מוח או צאצאים לאב או לאם שעברו שבץ מוח, ובני משפחה אלה מודגה ראשונה החליטו לבדוק האם הם חשופים לגודמי סיכון לשבץ.

ניסוי VITATOPS

הניסוי המסכן הקלאסי בו הוכחה באופן משכנע יעילותם של סטאטינים להפחתת רמת כולסטרול במניעת התקפי-לב, ידוע כ-4S trial או Scandinavian Simvastatin Survival Study. בימים אלה אנו נמצאים על סף סיום ניסוי VITATOPS (Vitamins to Prevent Stroke) שנוערך במקביל ב-10 מדינות, ומטרתו להעריך באופן מבוקר מאוד את השפעת קוטייל הוויטמינים המשולש והפחתת רמת הומוציסטאין במניעת שבץ מוח. ישנה ציפייה רדודה האם אמנם מסקנות ניסוי VITATOPS תהיינה פסקניות ומכוננות לגבי משמעות יתר הומוציסטאין על שבץ מוח, כפי שהיו מסקנות ניסוי 4S לגבי משמעות יתר כולסטרול להתקפי לב.

פרופ' בן-עמי סלע, מנהל המסכן לכימיה

פתולוגית, מרכז רפואי שיבא, תל-השומר;

החוג לגנטיקה מולקולארית וביכימיה, פקולטה

לרפואה, אוניברסיטת תל-אביב,

דוא"ל: Ben-Ami.Sela@sheba.health.gov.il

טריפטנים כטיפול למניעת מיגרנה בנשים

טריפטנים יכולים לשמש כטיפול חניעה קצר, יעיל וללא תופעות לוואי רציניות בחולות עם **pure-1** **menstrually related migraine** **menstrual migraine**

ד"ר רחל הרינג-חנית

קריטריונים ל-MRM

החברה הבינלאומית לכאב ראש, ה-HIS (International Headache Society), הציעה 2 קטגוריות ל-menstrual migraine: pure 1-menstrually related migraine. לפי קריטריונים אלה התקף יכול להיחשב כ-menstrual migraine אם הוא קורה בימים 2- ועד 3+ לווסת, בלפחות 2 מתוך

כ-60% מהסובלות ממיגרנה מדווחות על עלייה בתדירות ואו בחומרת ההתקפים סביב הווסת. השימוש במושגים **menstrually associated migraine** או **MRM** (**menstrually related migraine**) רחב ואינו מוגדר, אך מתייחס להתקפי מיגרנה המופיעים סביב הווסת, בין יומיים לפני תחילת הדימום ועד היום הרביעי של הדימום.

מיגרנה היא מחלה שכיחה. היחס בין נשים לגברים משתנה עם הגיל ונע בין 2.5 ל-3.8: 1 בגילאים 25-55. בקבוצת גיל זו שכיחות מיגרנה בנשים נעה בין 12.9%-17.6% בהשוואה ל-3.4%-6.1% בגברים. ה-Prevalence בשנה אחת הוא 25% בנשים ו-7.5% בגברים. בנשים רבות הווסת הינו טריגר משמעותי להתקפים.



טיפול מניעה קצר במיגרנה וסתית טריפטנים:

סומטריפטן: 25 מ"ג פעמיים ביום (rescue עם 50 או 100 מ"ג)
נרטריפטן: 1 מ"ג פעמיים ביום
זולמיטריפטן: 2.5 מ"ג פעמיים ביום (rescue עם 5 מ"ג)
ריזטריפטן: 5 מ"ג פעמיים ביום (rescue עם 10 מ"ג)
אלטריפטן: 20 מ"ג פעמיים ביום (rescue עם 40 מ"ג)

3 מחזוריים. ב-pure menstrual migraine התקף זה הינו ההתקף היחיד הקורה באותו חודש, קרי, אין התקפים נוספים במהלך המחזור החודשי. ב-menstrually related migraine התקפים נוספים עלולים להופיע במהלך המחזור החודשי. קריטריונים אלה אינם עומדים בפני עצמם והם נמצאים כתוספת (אפנדיקס) לקריטריונים לכאבי ראש של ה-HIS. היום הראשון של הדימום נחשב ליום 1 והיום שלפניו 1-. בעבודות אפידמיולוגיות אשר בדקו את האוכלוסייה הכללית, נמצא כי 8% מהנשים סובלות מ-MRM בעוד שבמרכזים לטיפול בכאבי ראש 50% מהנשים מדווחות על MRM.

התקפי ה-menstrually related migraine דומים להתקפים שאינם קשורים לוסת. יחד עם זאת הם תוארו, בעקב במרכזים לטיפול בכאבי ראש, כהתקפים קשים יותר, ממושכים, עקשניים לטיפול ובעלי נטייה לחזרה (recurring). הוסת, ליתר דיוק, הידידה באסטרופן הקשור לוסת, הינו טריגר מיוחד בהשוואה ליתר הטרקרים למיגרנה בהיותו צפוי. זמן הופעתו במהלך המחזור החודשי ידוע. לא ברור עדיין אם הטרקור קשור לרמת האסטרופן לפני הידידה, לקצב הידידה או לסך הידידה (לדלתא).

טיפול

הטיפול בהתקפים של pure menstrual migraine ו-menstrually related migraine דומה לטיפול בהתקפים שאינם קשורים לוסת: טיפול סימפטומטי להפסקת ההתקף החד וטיפול מניעה, היכול להיות טיפול קצר משך. בעוד שבטיפול מניעה קבוע משתמשים בראש ובראשונה להפחתת תדירות ההתקפים, הרי שבטיפול מניעה קצר משתמשים לקיצור משך התקף, להפחתת עוצמתו ולצמצום התופעות הנלוות להתקף. בנשים עם התקפים של pure menstrual migraine ו-menstrually related migraine, טיפול מניעה מומלץ על ידי מומחים רבים, כאשר הטיפול בהתקף החד אינו יעיל או יעילותו חלקית בלבד וזאת למרות שמדובר לעתים

בהתקף אחד בחדש. מטרתו העיקרית של טיפול מניעה קצר זה היא קיצור משך ההתקף והעלאת יעילות התרופות להפסקת ההתקף החד. יעילותו תהיה גדולה בעיקר בנשים עם התקף ארוך הגורם לפגיעה קשה בתפקוד ובאיכות החיים, לרבות אובדן ימי עבודה.

היות וזמן הופעת ההתקף צפוי, קיימת אפשרות בהתקפים אלה לטיפול מניעה קצר מועד, בד"כ של 6 ימים. היתרון של טיפול מניעה קצר הוא נטילתו רק בתקופה המועדת לפורענות, קרי, להתקף, ועל ידי כך הפחתת החשיפה לתרופה ולתופעות הלוואי שלה. טיפולי המניעה שנטו עד כה הם תכשירי NSAID ותכשירים המכילים אסטרוגנים, אשר הראו יעילות בינונית, ומגנזיום, tamoxifen ו-bromocriptine אשר יעילותם מוטלת בספק.

מדוע לטפל בטרופטן למניעה? טריפטנים, לדוגמה - ריזטריפטן, זולמיטריפטן, סומטריפטן, אלטריפטן ופרובטריפטן, נמצאו יעילים בהפסקת התקף חד של pure menstrual migraine ו-menstrually related migraine באותה יעילות כמו התקף שאינו קשור לוסת. נרטריפטן נמצא יעיל כטיפול מניעה בחולים עם cluster headache, לכן, ניתן היה לצפות כי טריפטנים יכולים לשמש כטיפול מניעה קצר, יעיל וללא תופעות לוואי רציניות בחולות עם pure menstrual migraine ו-menstrually related migraine.

ואכן, כל הטרפטנים הקיימים נטו כטיפול מניעה קצר בחולות עם pure menstrual migraine ו-menstrually related migraine (ראה טבלה).

מתן הטרפטנים

עקרונית הטיפול הם שניים: הראשון, התחלת טיפול מניעה מספר ימים לפני היום בו עלול להופיע התקף השני, מתן מינון המאפשר טיפול באותו הטרפטן אם יקרה התקף חרף טיפול המניעה. טיפול המניעה ניתן פעמיים ביום. נעשו הן עבודות ללא אינבו והן עבודות כנגד אינבו. כל העבודות בצעו לאחר מספר חודשי הסתכלות. כל הטרפטנים הראו יעילות במניעת התקפים עם הפחתה במספר ימי כאב ראש, הפחתה בעוצמת הכאב והפחתה במשך ההתקף. אחוז המגיבים עלה על 50%. יעילות הטרפטנים נותרה ללא שינוי במשך מספר מחזוריים (נטו עד 4 מחזוריים) ולא נצפו תופעות לוואי רציניות. מספר החולות שהפסיקו את הניסוי היה נמוך בקרב אלה שנטלו טריפטן. שביעות הרצון מהטיפול בטרפטן הייתה גבוהה יותר מזו של האינבו ויותר חולות הביעו את רצונן לטיפול בטרפטן.

מטא-אנליזה של כל הפרסומים בהם ניתן טיפול בטרפטנים למניעה קצרה של pure menstrual

migraine ו-menstrually related migraine על פי הקריטריונים של ה-US Preventive Services Task Force העלתה רק עבודה "טובה" ("good") אחת עם פרובטריפטן ועבודה אחת "מספקת" ("fair") עם נרטריפטן.

Frovatriptan: בעבודה שפורסמה על ידי Silberstein SD וחב' נבדקה יעילות פרובטריפטן, אשר נלקח במהלך 6 ימים סביב הוסת, ב-546 חולות במשך 3 מחזוריים. נבדקה יעילות פרובטריפטן 2.5 מ"ג אחת ביום, פעמיים ביום לעומת אינבו, בסדר רנדומלי. נמצאה יעילות משמעותית מבחינה סטטיסטית לטיפול בפרובטריפטן. שכיחות ההתקפים הייתה 52%, 41%-67% בהתאם לתופעות לוואי דוחו ב-44%, 43%-40% בהתאם (לא משמעותי). תופעות הלוואי השכיחות היו כאב ראש, בחילה, dizziness, פרינגטיס ודיסמנוראה, ללא הברל משמעותי בין הקבוצות.

המלצה: פרובטריפטן 2.5 מ"ג פעמיים ביום יעיל כטיפול מניעה קצר סביב הוסת. היעילות טובה ועולה על תופעות הלוואי. לנשים עם מחלת לב, יתר לחץ דם לא מאוזן או עם תכשירי ארוט/MAOL אין להמליץ על התרופה.

Naratriptan: בעבודה שפורסמה על ידי Newman L וחב' החולות טופלו ב-1 מ"ג או ב-2.5 מ"ג או באינבו, פעמיים ביום, במהלך 5 ימים, החל מיומים טרם הוסת, במשך 4 מחזוריים. ממוצע ההתקפים היה 2 בקבוצה שטופלה ב-1 מ"ג ו-4 בקבוצה שנטלה אינבו. הקבוצה שנטלה 2.5 מ"ג לא הייתה שונה מקבוצת האינבו. תופעות לוואי דוחו ב-13%, 17%-13% בהתאם. תופעות הלוואי השכיחות היו dizziness, יובש בפה, כאבים בחזה, malaise ופרסטיזיות. לא היו תופעות לוואי רציניות.

המלצה: נרטריפטן 1 מ"ג פעמיים ביום יעיל כטיפול מניעה קצר סביב הוסת. היעילות טובה ועולה על תופעות הלוואי. אין להמליץ על התרופה בנשים עם מחלת לב, יתר לחץ דם לא מאוזן או עם תכשירי ארוט/MAOL.

לסיכום: קיימות הוכחות ליעילות טריפטנים כטיפול מונע קצר בחולות עם pure menstrual migraine ו-menstrually related migraine, כשהבחינה בין התרופות השונות הינה קלינית. עבודות בתחום זה מברצות עתה ובאופן תרופות חדשות לטיפול בהתקפים קשים אלה.

ד"ר רחל הרינג-חנית, מרפאת כאבי ראש, מחלקה נייורולוגית, המרכז הרפואי מאיר, כפר סבא והפקולטה לרפואה אוניברסיטת תל אביב
דוא"ל: hering@post.tau.ac.il

1. Prophylaxis of menstrual migraine with triptans: Problems and possibilities. Loder E. Neurology 2002;59:1677-1681
2. A randomized trial of frovatriptan for the intermittent prevention of menstrual migraine. Silberstein SD, Elkind AH, Schreiber C, Keywood C. Neurology 2004;63:261-269

3. Naratriptan as short-term prophylaxis of menstrually associated migraine: a randomized double-blind placebo-controlled study. Newman L, Landy S, Silberstein S, et al. Headache 2001;41:248-256
4. Acute treatment and prevention of menstrually related migraine headache: Evidence-based review. Pringsheim T, Davenport WJ, Dodick D. Neurology 2008;70:1555-1563

ניורופיברומטוזיס I: תסמונת תורשתית שכיחה - Neurofibromatosis

ניורופיברומטוזיס I היא מחלה גנטית עצבית הבאה לידי ביטוי כבר בינקות ועלולה לגרום להפרעות אנדוקריניות, יתר לחץ דם ולגידולים. אבחון החולים בגיל צעיר, יאפשר מעקב חיהוי של בעיות מוקדם ככל האפשר

ד"ר חגית טולדנו-אלחדיק, ד"ר אביבה פתאל-ולבסקי, פרופ' שלומי קונסטנטיני

הצירבלום, ובקורטקס. אלה הם שינויים במיאלין, ללא אפקט מסה והם נטוים בדרך כלל במהלך העשור השני לחיים. הופעת diffuse plexiform neurofibromas באיזור הפנים והצוואר נדירה לאזור השנה הראשונה לחיים, ובאיזורים אחרים בטוף - נדירה לאחר גיל ההתבגרות. לעומת זאת, גידולים עמוקים כאלה יופיעו בדרך כלל בגיל מבוגר יותר. בגיל המבוגר ובמיוחד בנשים בזמן ההריון, יש סיכון לעלייה במספר של הניורופיברומטוזיס על פני העור. ישנם מקרים בהם מופיעים כתמי קפה בחלב באיזור מסרים בטוף ואז תיקרא התסמונת ניורופיברומטוזיס סגמנטלית או אזורית. במצב זה מדובר בדרך כלל במוחאיקה ובמצב קל יותר מאשר בתסמונת המלאה. כ-12% מהחולים עם ניורופיברומטוזיס מתואר פנוטיפ נונן (Noonan) הכולל היצרות המסתם הפולמוני, היפרטלוריום, אוזניים נמוכות ועוד.

הצורך באבחון קליני

הצורך בתהליך אבחוני קליני נובע ממספר גורמים: ראשית, התסמונת מועברת בתורשה אוטוזומלית דומיננטית, אך ישנן מוטציות רבות הגורמות לתסמונת זו (יותר מ-500), ויכולות להיות מספר מוטציות באותה המשפחה עם מופע קליני זהה. על כן, לא מברצע כיום באופן שגרתי אבחון המוטציה בכל משפחה שבה יש פרטים עם ניורופיברומטוזיס. שנית, ידוע כי כמחצית מן המקרים נובעים ממוטציה חדשה (de novo) ולא מהורשה משפחתית ועל כן, כאשר נולד ילד ראשון עם התסמונת המדוברת, מדובר ככל הנראה במוטציה פרטית אצל ולא בהעברה מאחד ההורים. כאשר ישנם לפחות שני מקרים באותה המשפחה, ניתן לבצע אבחון גנטי על ידי אנליזה תאחיוה. ילד בעל מוטציה חדשה, כאשר יהפוך להורה, יוריש לילדו את התסמונת באותה מידת סיכון כמו כל הורשה אוטוזומלית דומיננטית, כלומר 50%.

הגן המקודד למחלה זו נמצא על פני כרומוזום מספר 17 ומוטציה בו אחראית למחלה. כאשר הורה מוריש את התסמונת לילדו, החירות היא מלאה, אך הביטוי הקליני משתנה. לא ניתן לדעת איזה מביטויי וסיבוכי התסמונת יזו אצל הילד. כאשר ההורה אינו נושא

בטוף, ידוע כי בניורופיברומטוזיס יש סיכון יתר ללקות בהפרעות אנדוקריניות ולהציג איחור בגדילה ובמיוחד קומה נמוכה, אך מבחינת היקפי הראש מתוארת נטייה למאקרוצפליה. מתוארים מקרים של התבגרות מינית מוקדמת ואף ההיפך - איחור בהתבגרות מינית. ילדים עם ניורופיברומטוזיס סובלים מלקויות למידה באזורים גבוהים יותר מאשר באוכלוסייה הכללית (50%-75% לעומת 5%-17% בהתאמה), וכן לקות קשב ו/או היפראקטיביות באזורים ניסיים. ילדים עם התסמונת יש בממצע ציון IQ בגבול הנורמאלי הנמוך לאוכלוסייה בהשוואה לבני גילם ללא ניורופיברומטוזיס. קיימת שכיחות מוגברת של כאבי ראש. פגיעה לא נדירה נוספת היא בכלי הדם - וסקולופתיה. היצרות כלי הדם הכלייתיים יכולה להוביל ליתר לחץ דם, ומעורבות כלי הדם המוחיים יכולה לגרום להיצרותם או חסימתם (לדוגמא, Moya-moya). הגידולים בניורופיברומטוזיס מופיעים במערכת העצבים המרכזית (גליומות ואסטרוציטומות בדר"ם) והיקפית (ניורופיברומטוזיס שפירות, ו-malignant peripheral nerve sheath tumors), אך מתוארות גם ממאיריות כגון לקמיה ותסמונות מיאלובלסטיות, וכן גידולים במערכת העיכול ובעצמות.

שכיחות הסיבוכים

ביטויי התסמונת שונים לאורך השנים ושכיחותם של הסיבוכים עולה עם הגיל. כתמי קפה בחלב נמצאים על פני העור כבר מהלידה, ושכיחותם ומספרם עולים עם הגיל ובדרך כלל יופיעו עד תום השנה הראשונה לחיים. שכיחותם של הגידולים על פני ערב הראייה גבוהה במשך חמש שנות החיים הראשונות, והם יכולים להתקדם ולגרום לעיוורון או לסתת באופן ספונטני וללא טיפול.

עקמת קשה ומתקדמת יכולה להופיע במחצית השנייה של העשור הראשון לחיים. בתקופה זו מופיעים גם כתמים בלתי מזוהים בהרמיה המוחית, הנקראים unidentified bright objects אשר משמעותם אינה ברורה לחלוטין. ניתן לזהות נגעים אלה בהרמיה מגנטית, במספר איזורים אופייניים כגון גרעיני הבסיס, מסלולי הראייה, גזע המוח

וירופיברומטוזיס (Neurofibromatosis-1) נמנית על התסמונות הניורופיברומטוזיות (NF) הנקראות גם פקומטוזות (המילה היוונית "פאקוס" פירושה סימן לידה). מקורן של הפרעות אלו בשכבה האקסודרמלית בהתפתחות העור, שכבה אשר ממנה מתפתחות הן מערכת העצבים המרכזית והיקפית והן העור. הניורופיברומטוזיס סללת את NF-1 ו-NF-2 וכן תסמונת השונומטוזיס (Schwannomatosis). מחלות אלה שונות הן מבחינה קלינית והן מבחינה גנטית. בסקירה זו נתרכז בתסמונת הנפרצה: ניורופיברומטוזיס 1.

שכיחות וקריטריונים למחלה

תסמונת זו תוארה לראשונה על ידי פתולוג גרמני, בשם פרידריך פון רקלינגהאוזן בשנת 1880. שכיחות ניורופיברומטוזיס מסוג 1 לפי הדיווחים בספרות היא 1:3000 לידות חי ובישראל ישנו דיווח אחד, של גרטי חוב' המדגים שכיחות מוגברת של 1:1000. על מנת לאבחן ניורופיברומטוזיס, יש לבדוק האם מתקיימים אצל הנבדק מספר קריטריונים קליניים. קריטריונים אלה פורסמו בשנת 1987 ואושרו בשנת 1997. צריכים להתקיים לפחות שניים מתוך הקריטריונים הבאים:

1. קיומם של לפחות 6 כתמי קפה בחלב בגודל של יותר מ-5 מ"מ בגיל טרום ההתבגרות המינית, ומעל גודל של 15 מ"מ לאחר גיל זה
2. קיומם של לפחות שני גידולים מסוג ניורופיברומטוזיס או גידול אחד מסוג Plexiform neurofibroma.
3. נמושים בבית השחי או במפשעה
4. גידול על פני העצב האופטי מסוג Optic nerve glioma.
5. ממצאים אופייניים בקשתית העיניים (Lisch nodules).
6. מעורבות גרמית: ממצא גרמי מסוג מפרק מזדומה (Pseudoarthrosis) שהינו בדרך כלל מולד, או הידקקות של עצמות ארוכות, או שינויים אופייניים בחוליות.
7. קרב משפחה מדרגה ראשונה עם התסמונת

את הגן לתסמונת הילד הוא בעל מוטציה חדשה (de novo) הרי שהסיכון להולדת ילד נוסף עם התסמונת הוא 1%, זאת בשל האפשרות שההורה הוא בעל מוטציה בנאי הגבט (Germline).

המוטציה פוגעת בחלבון הנקרא הנירופיברומין, ובמבנהו יש מרכיב הדומה למערכת החלבונים מסוג GAP. חלבונים אלה מעורבים במניעת התפתחות של תהליכים ממאירים. מוטציה גורמת לחוסר של החלבון, וחוסר זה מאפשר שגשוג תאים בלתי מבוקר והיווצרותם של גידולים. לאחרונה התברר, כי ישנם תפקידים נוספים של חלבון הנירופיברומין, כגון ייצוב שלד התא, תיווך תהליכי למידה וחיסוך ועוד.

כיום קיימת האפשרות למזן ייעוץ גנטי למשפחות עם ניירופיברומטוזיס, תוך ביצוע אבחון טרום לידתי דרך בדיקת מי השפיר או ססי שלייה. המעקב אורך הטווח אחר ילד או מבוגר הלוקה בניירופיברומטוזיס, חייב להיעשות על ידי רופא המצוי בביטוי התסמונת וסיכוייה. גם שילוב ושיתוף פעולה בין תת-דיסציפלינות רבות הוא חשוב, על מנת לגלות מוקדם את תסמיני המחלה השונים.

הטיפולים בניירופיברומטוזיס כיום הם בעיקרם סימפטומטיים, ובמקרה של גידולים הטיפול בדרך כלל הינו ניתוחי. לעיתים נדירות (3%-5%) מוצעים גם טיפולים כגון קרינה או כימותרפיה. לאחרונה נעשים מאמצים מרובים למציאת טיפולים תרופתיים.

תוחלת החיים בחולי ניירופיברומטוזיס נמוכה בכ-15 שנים לעומת האוכלוסייה הרגילה. הסיבות לתמותה הן ממאירויות ופגיעות וסקולריות.

ד"ר חגית טולדנו-אלחריף, ד"ר אביבה פתאל-ולבסקי, פרופ' שלומי קונסטנטיני. המרכז הישראלי לטיפול וחקר ניירופיברומטוזיס. בית החולים לילדים ע"ש דנה, המרכז הרפואי ע"ש סוראסקי, תל אביב. הפקולטה לרפואה ע"ש סאקלר, אוניברסיטת תל אביב.

..... רשימת מקורות

1. Rasmussen SA, Friedman JM. NF1 gene and neurofibromatosis 1. Am J Epidemiol. 2000;151:33-40.
2. Garti BZ, Laor A, Danon YL. Neurofibromatosis type 1 in Israel: survey of young adults. J Med Genet. 1994;31:853-857.
3. Neurofibromatosis. Conference statement. National Institutes of Health Consensus Development Conference. 1988. Arch Neurol. 45:575-578.
4. Gutmann DH, Aylsworth A, Carey JC, Korf B, Marks J, Pyeritz RE, Rubenstein A, Viskochil D. The diagnostic evaluation and multidisciplinary management of neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2. JAMA. 1997; 278:51-57.
5. North KN, Riccardi V, Samango-Sprouse C, Ferner R, Moore B, Legius E, Ratner N, Denckla MB. Cognitive function and academic performance in neurofibromatosis. 1: consensus statement from the NF1 Cognitive Disorders Task Force. 1997. Neurology 48:1121-1127.
6. Tonsgard JH, Kwak SM, Short MP, Dachman AH. CT imaging in adults with neurofibromatosis-1: frequent asymptomatic plexiform lesions. Neurology. 1998;50:1755-1760.

שימוש ברעלן הבוטולינום בנוירולוגיה



הסינפסה מתאוששת רק לאחר פירוק הטוקסין וחידוש הרכב החלבונים של SNARE Complex. יש 7 צורות סרולוגיות של הרעלן (Serotype A, B, C, D, E, F, G), השונות זו מזו לפי מבנה, משקל מולקולרי, וכן לפי פוטנציות ואתר הפעולה בתוך הנירון (איור 2).

היום נמצא בשימוש רחב BTXA (Serotype A) בצורה שפותחה על ידי 3 חברות תרופות: Botox (100 יחידות) של חברת Allergan, Dysport (500 יחידות) של חברת Ipsen ו-Xeomin (100 יחידות) של חברת Merz.

פיתוח Serotype B, Neurobloc\Myobloc, Elan (2500\5000 יחידות) של חברת Elan הנו אופציה טיפולית במקרים העמידים לטיפול בסרטיפ A או מפתחים נוגדנים כנגדו.

Serotype F קיים לשימוש מוגבל בשל טווח השפעה קצר.

שיטת ההזרקה הנה תוך שרירית לצוואר ולגפיים להזרקה במישוש ידני. לעיתים אפשרי להיעזר בהפרטרופיה של השרירים עם פעילות יתר או בעזרת רישום EMG. יש להימנע מהזרקה כמות יתרה במקום אחד או יחסית לגודל השריר, וכן חשוב להימנע מהזרקה לתוך כלי דם.

עיניים נעשה לראשונה ב-1970 בקליפורניה כאשר Alan Scott השתמש בטוקסין במסגרת מחקר בחיות מעבדה לגרימת פזילה על ידי הזרקה ישירה אל שרירי העיניים. בעקבות זאת החל שימוש הבוטולינום כטיפול בפזילה וב-1980 גם בבפרוספוזם.

השימוש הרפואי ל-2 ההתוויות הללו אושר על ידי ה-FDA ב-1989, ובאותה שנה Park-1 Das הכניסו את הבוטולינום לשימוש בספסטיית. בשנת 2000 אושר השימוש ברעלן כטיפול לדיסטוניה של שרירי הצוואר (cervical dystonia) ובשנת 2004 להזעת יתר.

מבנה כימי ופעילות

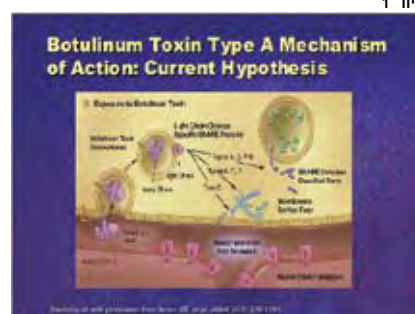
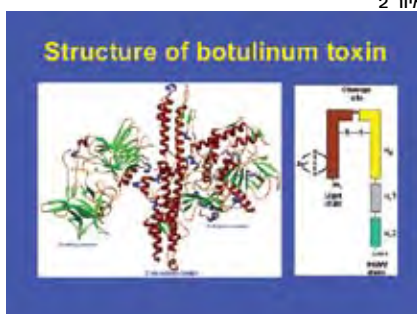
הרעלן הנו חומר חלבוני הבנוי משרשרת קלה ושרשרת כבדה, המקושרים על ידי גשרים של גופרית (איור 1). כאשר הרעלן מגיע לחיבור הנירון-מוסקולרי, הוא נקלט על ידי החלק הפרסינפטי, ובמהלך הקליטה השרשראות מתפרקות זו מזו. השרשרת הקלה מפרקת מבנה חלבוני תוך נירונלי הקרוי SNARE Complex האחראי לשחרור אצטילכולין לתוך המרווח הסינפטי (איור 2).

ההשפעה של הרעלן נמשכת כ-3 חודשים,

**הטיפול המהפכני
באמצעות רעלן
הבוטולינום מאפשר
שיפור בתפקוד
הכללי ואיכות החיים
לטווח הארוך, ללא
סיכונים משמעותיים
וללא תופעות בלתי
הפיכות**

ד"ר מריאטה אנוקה-הרשקוביץ

הסימפטומים של מחלת הבוטוליזם (Botulus) תוארו לראשונה ב-1822 על ידי JULIUS KERNER והמחלה נקראה בתחילה על שמו כמחלת קרנר. הוא גם הרעלן שהעלה את הפוטנציאל הטיפולי של הרעלן. ב-1870 המחלה קיבלה את השם "Botulism". המילה "Botulus" מקורה בלטינית ופרושה נקניק. הקשר הנומינלי הנו בין הרעלה עם נקניק מזהם לבין מחלת הבוטוליזם. ב-1885 התגלה החיידק שכונה בשם Clostridium Botulini. מנגנון הפעולה של הבוטולינום התגלה ב-1950 על ידי Brooks. השימוש ברעלן הבוטולינום ברפואת



תופעות לוואי:

1. מקומיות (כאב הנמשך מספר ימים, חולשה בשרירים המחוברים למספר שבועות, שעלולה לגרום פטוסיס, דיפלופיה, קשיי בליעה, צניחת הראש, חולשת גפה).
2. סיסטמיות או מרוחקות ממקום ההזרקה: תגובה אלרגית, תגובות חיסון רגילה, דמויות שפעת קלה, יובש בפה או בעיניים. לפני מתן הטיפול, כמו בכל טיפול פולשני אחר, החולה מקבל מידע מלא על אופן פעילות החומר ותופעות הלוואי והוא חותם על הסכמה לטיפול. הופעת נוגדנים קשורה לתדירות ומינון גבוהים של ההזרקות לשרירים גדולים ולא קיימת בהזרקה לשרירי הפנים.

התוויות:

דיסטוניה מוקדית

1. שרירי הפנים העליונים (Orbicularis Oculi, Frontalis, Corugator, Levator Labi Superioris ב-Dystonia, לדוגמה Writer's Cramp), לפעמים בדיסטוניה של הרגל או אצבעות הרגליים על רקע פרקינסוניזם, או מצב של Drug Induced Focal Dystonia, (דיסטוניה של כף הרגל או של הבוהן עם קשיי הליכה) אצל חולים המטופלים שנים בניירופלטיקה.
2. שרירי הפנים התחתונים (Masseters, Pterigoids (אזור 3). ב-Oromandibular Dystonia עם קושי בפתיחת הפה או סגירתו. תנועות לטרליות של הלסת, שלפעמים נמשכות בשנייה בצורת Bruxism, מצב שגורם לשחיקת ה-TMJ ולסיבוכים בתפקוד הפה והלסת. כאן השיפור שפורסם מגיע ל-50% בלבד.
3. שרירי הצוואר: דיסטוניה של שרירי הצוואר על רקע גנטי או לאחר חבלות לצוואר, תאונות, ניתוחים של ע"ש הצווארי, תנוחות אנטאלגיות ממושכות.

לפי התנוחה והשרירים המעורבים, מדובר לרוב

איור 3

ב-Rotatory Torticollis עם סיבוב הראש לצד לפעמים עם קפיצות בניסיון תיקון לצד השני. כאן מוזרקים שרירים המעורבים בסיבוב הראש, Sternomastoid, Splenius Capitis מצד אחד או שני הצדדים, לפי רמת מעורבותם בתנועה, לפעמים שרירים נוספים שמשותפים בהרמת הכתף או תנועות נוספות (Scalenus, Levator Scapulae, Trapezius).

נדיר יותר Retrocollis\Antero של ההזרקה של אותם השרירים עם חלוקת הכמות של רעלן לפי מעורבותם. יעילות ההזרקות הסדירות לדיסטוניה צווארית מגיעה ל-90%, כלומר, טובה יותר מאשר טיפול סיסטמי עם תרופות אנטיכולינרגיות.

מספר עבודות שכללו מספר קטן של חולים, מגלות את יעילות ההזרקה של הרעלן על הכאב ועל טווח התנועה של הצוואר אצל חולים לאחר צליפת שוט.

4. שרירי הגפיים העליונים ו\או תחתונים:

בדיסטוניה כללית המערבת קשה גפיים, CP דיסטוני או דיסטוניה מוקדית (Task Induced Dystonia, לדוגמה Writer's Cramp), לפעמים בדיסטוניה של הרגל או אצבעות הרגליים על רקע פרקינסוניזם, או מצב של Drug Induced Focal Dystonia, (דיסטוניה של כף הרגל או של הבוהן עם קשיי הליכה) אצל חולים המטופלים שנים בניירופלטיקה.

הפרעות תנועה שונות:

טיקים של הפנים והצוואר (השיפור הנו חלקי ובעיקר בטיקים של הפנים, אך אין עדיין עבודות מבוקרות), מייקלונוס כולל Palatal Myoclonus, רעד של הראש ודיסקיניה בוקלינגואלית מצריכים הזרקה לשרירים המעורבים כולל הלשון.

טיפול לספסטיות:

על רקע פגיעה בנירוד המוטורי העליון כמו לאחר שבץ מוח, טרשת נפוצה, חבלת שדרה ושיתוק מוחין (Cerebral Palsy).

העבודות המבוקרות הראשונות על יעילות בוטולינים בספסטיות אצל מבוגרים פורסמו ב-1995, וזה לאחר ניסיון רב בשימוש אצל ילדים עם CP, ומבוגרים עם פגיעה מסוג נאורון מוטורי עליון מסיבות שונות.

הזרקה לשרירים הספסטיים נחשבת היום חלק חשוב באסטרטגיה השיקומית של הספסטיות, כאשר החלשת שרירים מאפשרת הפעלה נכונה ושמירה על פעילות השרירים האחרים שפעילותם נמנעת על ידי השרירים הפעילים באופן פתולוגי. אפקט אנלגטי של הרעלן תואר לראשונה אצל חולים עם דיסטוניה צווארית ב-1985, כאשר הפחתת הכאב הגיעה ל-70%-80%. בהמשך פורסמו עבודות מרובות על יעילות הרעלן בכאבי גב, כאבי ראש ועוד. בהתחלה, ההשפעה האנלגטית נחשבה כמשנית לשיפור בספסטיות השרירי, אך בהמשך נראה שקיים מנגנון לא כולינרגי עם עיכוב שחרור החומרים המעורבים בכאב כמו Substane P CGRP יחד עם מניעת שחרור אצטילכולין.

הפרעות אוטונומיות:

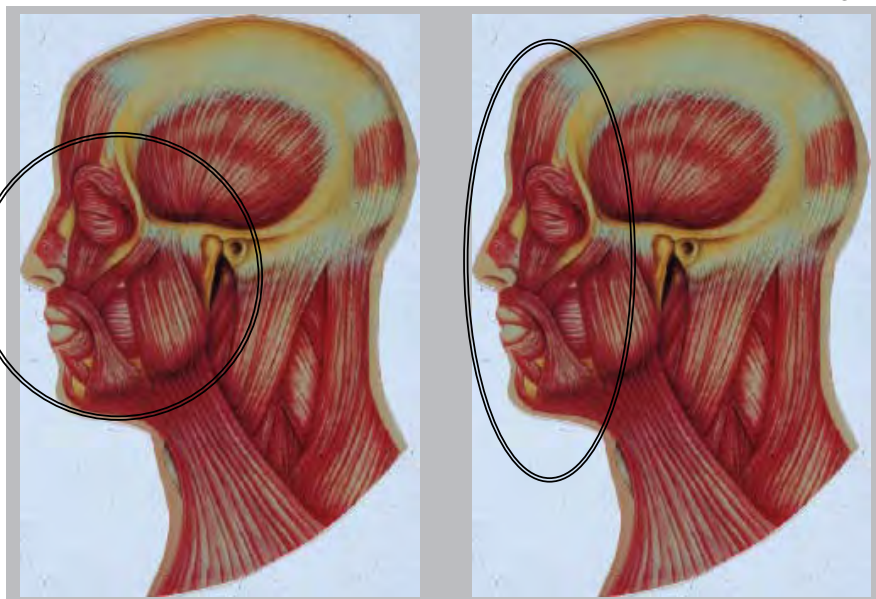
הזעת יתר והפרשת רוק יתרה.

הוראות נגד להזרקה בוטולינים:

- מחלה נירומוסקולרית כללית (מיאסטניה גריס או תסמונת Eaton Lambert)
- שימוש באנטיביוטיקה מסוג אמינוגליקוזידים
- הפרעות קרישה (קואגולופתיות או טיפול אנטיקואולנטים)
- הריון
- מחלות זיהומיות פעילות, מקום הזרקה עם פצע או פגיעה.

סיכום, יש מעט מאוד מקצועות ברפואה המודרנית שלא נפגשו עם השימוש הרחב ברעלן הבוטולינים שמשמש היום לא רק נירולוגיה וכירורגיה פלסטית אלא גם אורולוגיה, גסטרואנטרולוגיה, אף אוזן גרון, רפואת עיניים ואורטופדיה. היעילות והקלות במתן טיפול מהפכני זה, מאפשר אופציה ראויה לציון כאמצעי לשיפור תפקוד כללי ואורח חיים לטווח הארוך ללא סיכונים משמעותיים וללא תופעות בלתי הפיכות.

ד"ר מריאטה אנקה-הרשקוביץ, נירולוגית, מרפאה להפרעות תנועה/מחלקה לנירולוגיה, בית חולים וולפסון, חולון, דוא"ל: ancam@bezeqint.net



התאבדות וכפיון

שיעור ההיארעות של התאבדות בחולים עם כפיון נע בין 5% ל-14.3%, בהשוואה ל-1.4% באוכלוסייה הכללית, ולאחרונה התגלה כי תרופות כפיון אף מעלות את הסיכון הזה. טיפול קבוע בחולים אלה מאפשר להעריך ולנטר את גורמי הסיכון, ואף עשוי להפחית באופן משמעותי את שיעורי ההתאבדות

ד"ר רויטל גנדלמן-מרטון

מחקרים רבים בספרות המדעית עוסקים באופן כללי בתמותה בחולים עם כפיון, אך רק מעטים מהם מוקדשים לנושא של התאבדות. התאבדות דווחה כאחת מהסיבות העיקריות לתמותה בחולים אלה, אולם אחוזי ההתאבדויות המדווחים שונים במידה רבה זה מזה ונעים בין 0 ל-25%. מספר חוקרים אף מצאו כי התאבדות בקרב חולים עם כפיון שכיחה פחות בהשוואה לאוכלוסייה הכללית. הסיבה לשונות הרבה היא הגיוון מבחינת סוגי הכפיון והטיפול, שאינו מאפשר השוואה נאותה בין מדגמים שונים של חולים. באופן כללי, שיעור ההיארעות של התאבדות בחולים עם כפיון לאורך החיים נע בין 5% ל-14.3%, בהשוואה ל-1.4% באוכלוסייה הכללית. הסיכוי של חולה עם כפיון לבצע ניסיון אובדני גבוה פי 5 בהשוואה לאוכלוסייה הכללית ואף הסיכוי לניסיונות חוזרים גבוה יותר בחולים עם כפיון. שיעור ההתאבדות גבוה פי 3 בחולים לאחר ניתוח כפיון ופי 6 עד 25 בחולים עם כפיון ממקור אונת הרקה בהשוואה לאוכלוסייה הכללית. גורמי סיכון נוספים כוללים הפחתה בתדירות ההתקפים או בקרה מלאה עליהם ומחלה פסיכיאטרית נלווית, כשהשכיחה ביותר היא דיכאון. גורם סיכון נוסף שקשור לכפיון הוא גיל התחלה מוקדם של המחלה, בעיקר בגיל ההתבגרות.

פסיכופתולוגיה הקשורה בהתאבדות בכפיון

מחקרים רטרוספקטיביים הראו כי רוב ההתאבדויות (81%-100%) בחולים עם כפיון אירעו בחולים עם מחלות פסיכיאטריות נלוות, כשהחשובות בהקשר זה הן הפרעות

אפקטיביות, סכיזופרניה, הפרעות אישיות - אנטי-חברתיות וגבוליות, והתמכרות לאלכוהול או לסמים. אירועים פסיכויים פוסט-איקטליים יכולים אף הם להגדיל את הסיכון להתאבדות בחולים עם כפיון. יש לציין כי בחולים עם כפיון יש שיעור גבוה של תחלואה פסיכיאטרית, כאשר ב-42%-63% מהחולים מדווחות הפרעות של מצב הרוח באופן כללי, וב-32% עד 48% דיכאון מג'ורי. נילסון וחב' תיארו עליה של פי 9 בסיכון להתאבדות בהקשר של מחלה פסיכיאטרית, ועליה של פי 10 בסיכון היחסי עם שימוש בתרופות אנטי-פסיכוטיות. בנוסף לכך, ניסיון אובדני קודם הוא גורם סיכון משמעותי להתאבדות בהשוואה למחשבות או איומים אובדניים, כאשר 10%-20% מהאנשים שמדווחים על ניסיון אובדני יצליחו להתאבד תוך 10 שנים. גורמי סיכון נוספים הם גורמי דחק פסיכוסוציאליים, הנוצרים על ידי נכות רפואית מתמשכת.

מספר חוקרים תיארו את הקשר בין התקפים כפיוניים להתאבדות. Janz מצא כי התאבדויות אינן מתרחשות בחולים עם כפיון חמור אלא בחולים שהפכו חופשיים מהתקפים, ושיעור גבוה יחסית של התאבדויות דווח בקרב חולים שהפכו חופשיים מהתקפים לאחר כריתת אונת הרקה. בחולי כפיון תוארה הפרעה אינטראיקטלית דיספורית, הכוללת אירועים פתאומיים של מצב רוח דכאוני, איריטביליות, חרדה, כאבי ראש, אינסומניה, ולעתים מצב רוח אפורי. האירועים הדיספוריים יכולים להופיע ללא גורמי הפעלה חיצוניים, הם מתחילים ומסתיימים במהירות, ואינם כוללים ערפול הכרה. האירועים מופיעים בתדירות משתנה, אחת למספר ימים או חודשים, נמשכים בדרך כלל יום או יומיים, אך יכולים גם

להימשך מספר שעות, ובדרך כלל אינם קשורים ישירות לפעילות אפילפטית, אם כי הם יכולים להופיע לפני או אחרי התקף. הסיכון הגבוה להתאבדויות קשור בעיקר לאירועים אלה, וכן יכול להיות קשור למצב רוח דיכאוני איקטלי, הנמשך לתוך השלב הפוסט-איקטלי למשך שעה עד 3 ימים. מצב פסיכוי אינטראיקטלי נוטה להתפתח כהרחבה של הפרעה דיספורית אינטראיקטלית.

האפילפטולוגיה המודרנית מתמקדת בבקרה מוצלחת של ההתקפים הכפיוניים באמצעות מספר הולך וגדל של תרופות נוגדות כפיון (תנ"כ) וניתוחים, אולם נראה שסימפטומים דיספוריים ואירועים פסיכויים הפכו חמורים וכוונוניים יותר בהשוואה לתיאורים מוקדמים של מצבים אלה על ידי קרפלין. נראה כי הפסיכופתולוגיה האינטראיקטלית יכולה להופיע או להחמיר על רקע דיכוי של הפעילות ההתקפית, הנמדדת על ידי תדירות ההתקפים וההפרעות ב-EEG. על סמך נתונים אלה הועלתה ההשערה כי ההפרעה הפסיכיאטרית בכפיון יכולה לנבוע מהפעילות המעכבת המתפתחת בתגובה לפעילות המעוררת האחראית להתקפים. קיימות מספר עדויות על הקשר בין השינויים הנפשיים למנגנוני הפעולה המעכבים. מצב אינטראיקטלי דיספורי והפרעות פסיכוטיות מופיעים בשלב מאוחר יותר לאחר התחלת המחלה הכפיונית, לאחר התבססות מנגנוני פעולה מעכבים. סימפטומים דיספוריים ופסיכויים נוטים להחמיר או להופיע לראשונה כאשר קיימת ירידה בתדירות ההתקפים ובעיקר חופשיות מהתקפים. השינויים הנפשיים נוטים להופיע גם כאשר קיימת החמרה חריפה של הפעילות ההתקפית המערכתית תגובה מעכבת מוגברת, כמו בשלב פוסט-איקטלי או כאשר

יש עליה בפעילות ההתקפית. בנוסף לכך, לאחר הסרה ניתוחית מיטבית של האזור האפילפטוגי, יש עיכוב של 6 עד 18 חודשים לפני היעלמות השינויים הנפשיים, ייתכן עקב דעיכה הדרגתית של מנגנוני הפעולה המעכבים.

תרופות אנטי-כפיוניות והתאבדות

בשלוש השנים האחרונות (2005–2007), לאחר שניתוח מקדים של נתונים לגבי מספר תנ"כ הצביע על סיכון מוגבר לאובדנות, ביקשה סוכנות המזון והתרופות בארה"ב (FDA) נתונים מיצרניות של תרופות נוגדות כפיון (תנ"כ), שלגביהן היו מחקרים מבוקרים מתאימים, על מנת לבדוק קשר אפשרי בין תרופות אלה לאירועים אובדניים. בניתוח הראשוני הוכללו 199 מחקרים מבוקרי פלצבו לגבי 11 תנ"כ (קרמזפין, גאבאפנטין, למוטריגין, לבטירצטם, אוקסקרופין, פרבלין, טיאגבין, טופירמט, וולפרואט, וזניסאמיד ופלכמט), שניתנו לחולים עם כפיון, מחלות נפשיות מסוימות (הפרעה דו-קוטבית, דיכאון, חרדה), ולהתוויות אחרות (מיגרנה וכאב נירופתי). הניתוח כלל 27,863 חולים בקבוצות המטופלות בתנ"כ ו-16,029 חולים בקבוצות הפלצבו, שגילם היה מעל 5 שנים. יצרניות התרופות היו אחראיות לזהות במאגר הנתונים שלהן התנהגות אובדנית (התאבדויות, ניסיונות התאבדות, פעולות מכניות) או מחשבות אובדניות בהתבסס על הנחיות שניתנו ע"י ה-FDA.

בניתוח הנתונים שמוצג באתר <http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/antiepilepticsHCP.htm>, נמצא כי לא היו התאבדויות בקרב החולים בקבוצות הפלצבו לעומת 4 התאבדויות בקרב חולים שטופלו תרופתית. התנהגות אובדנית או מחשבות אובדניות נמצאו ב-0.43% מהחולים שטופלו בתנ"כ לעומת 0.22% בחולים בקבוצות הפלצבו. הסיכון להתנהגות אובדנית או מחשבות אובדניות בקרב חולים בקבוצות הטיפול בחישוב ל-1,000 חולים היה 3.5 בחולים עם כפיון, 8.3 בחולים עם מחלות נפש, 2 בחולים עם התוויות אחרות, ו-4.3 באופן כללי, ובחולים בקבוצות הפלצבו 1.0, 5.2, 0.8, ו-2.2, בהתאמה.

של חרדה ואי שקט, לזהות הפרעה במצב הרוח, מצב פסיכטי, כולל פוסט-איקטלי, הפרעת אישיות גבולית או אנטי-חברתית והתמכרות לאלכוהול או לסמים.

לאחר הערכת הסיכון להתאבדות, חשוב לקבוע את חומרתו. יש לשאול שאלות ישירות לגבי מחשבות אובדניות, קיום או העדר תכנית, וניסיונות התאבדות קודמים. חשוב להעריך את סוגי המחשבות (אקטיביות או פסיביות), שכוחות, מידת התמדתן, ומה מונע מהחולה לבצען. לחולה עם סיכון אובדני נמוך יכולות להיות מחשבות על מוות או משאלות מוות. חולה עם סיכון בינוני שוקל באופן פעיל לפגוע בעצמו אולם אין לו תכנית ייחודית. לחולה בדרגת הסיכון הגבוהה ביותר יש תכנית ברורה לסיים את חייו. אחד מהכלים היעילים להערכת נטייה אובדנית הוא היחידה העוסקת בנושא זה ב-Mini International Neuropsychiatric Interview. היחידה כוללת שאלות ספציפיות שמטרתן להעריך קיום מחשבות אובדניות, תכנית אובדנית וניסיון אובדני במהלך החודש האחרון וכן ניסיון אובדני קודם בחיי הנבדק. תשובה חיובית על כל אחת מהשאלות מזכה בניקוד ייחודי, וניתן לחשב את הסיכון האובדני הנוכחי ולדרגו כנמוך, בינוני או גבוה. על סמך דרגת הסיכון המחושבת, ניתן להחליט על ההתערבות וההפניה המתאימות, כמו שמירה על בטחון של המטופל עד שהמצב האובדני יפחת, הפניה לפסיכיאטר או לפסיכולוג, טיפול תרופתי, פסיכותרפיה תומכת או אשפוז. לסיכום, שיעור ההתאבדויות בחולים עם כפיון, גבוה יותר באופן משמעותי בהשוואה לאוכלוסייה הכללית. גורמי הסיכון להתאבדות בקרב קבוצה זו הם בעיקר תחלואה נפשית נלווית, וכן גורמים פסיכוסוציאליים ותנ"כ. מומלץ ליידע את החולים והמטפלים לגבי הסיכון האובדני הקשור בנטילתן של התרופות. טיפול בחולים על בסיס קבוע מספק את האפשרות להעריך ולנטר את גורמי הסיכון, וניתן להפחית באופן משמעותי את שיעורי ההתאבדות על ידי התערבות מתאימה לפני שהסיכון האובדני הופך לגבוה.

ד"ר רויטל גנדלמן-מרטון, המחלקה לנירולוגיה, ב"ח אסף הרופא, צריפין
revitlmgm@hotmail.com

הסיכון היחסי (היארעות הנתון הנבדק בקבוצת החולים / היארעות בקבוצת הפלצבו) היה גבוה יותר בקרב חולים עם כפיון (3.6) בהשוואה לחולים עם מחלות נפש (1.6) ולחולים שטופלו בתנ"כ בהתוויות אחרות (2.3). הסיכון הגבוה יותר להתנהגות אובדנית או למחשבות אובדניות נצפה שבוע לאחר התחלת מתן התרופה ונמשך 24 שבועות. מאחר שרוב המחקרים שנכללו בניתוח נמשכו עד 24 שבועות, לא ניתן להעריך את הסיכון להתנהגות אובדנית או מחשבות אובדניות מעבר לתקופה זו. באופן כללי, התוצאות היו עקביות מבחינת התרופות ונראו בכל הקבוצות הדמוגרפיות. לא זוהתה תבנית סיכון ברורה בקרב קבוצות גיל שונות. בעקבות נתונים אלה שפורסמו על ידי ה-FDA לפני חודשים אחדים, נתבקשו חברות התרופות לעדכן את העלונים לצרכן של התרופות ולכלול בהם אזהרה לגבי הסיכון לאובדנות תוך פירוש הסימנים הקליניים המעידים על סיכון להתאבדות. כן הומלץ לרופאים לנטר חולים המטופלים בתנ"כ לגבי אובדנות וליידע את החולים והמטפלים על סיכון זה. למרות שבניתוח הנתונים הוכללו 11 תנ"כ בלבד, FDA מניח כי סיכון מוגבר לאובדנות קיים גם בתנ"כ אחרות.

הערכת הסיכון האובדני, מניעה וטיפול

חיזוי התאבדות הוא כמעט בלתי אפשרי, אך על מנת להעריך את הסיכון להתאבדות, חשוב לזהות גורמים שהופכים את החולה לפגיע ולכמת את רמת הסיכון. מחשבות אובדניות יכולות להיות שונות בחומרתן, ויש להעריך עד כמה הכוונה קטלנית ומהי רמת הסיכון האובדני. באופן כללי, מחשבות וניסיונות התאבדות הם סימני אזהרה משמעותיים. חשוב לזהות היסטוריה משפחתית של התאבדות, מחלת נפש או התמכרות לסמים או לאלכוהול. יש לשאול לגבי אירועים שאירעו לאחרונה והקשורים לתעסוקה, מצב כלכלי, ועניינים זוגיים ומשפטיים. יש להעריך את תפסת החולה לגבי נושאים בריאותיים והשפעתה על מחשבות לגבי העתיד ורגשות של חוסר אונים. כמו כן, יש להעריך את נגישות החולה לכלי נשק ואמצעים קטלניים אחרים. יש לשאול לגבי סימפטומים

1. Hitiris N, Mohanraj R, Norrie J, Brodie MJ. Mortality in epilepsy. *Epilepsy Behav* 2007;10:363-76.
2. Jallon P. Mortality in patients with epilepsy. *Curr Opin Neurol* 2004;17:141-6.
3. Jones JE, Hermann BP, Barry JJ, Gilliam FG, Kanner AM, Meador KJ. Rates and risk factors for suicide, suicidal ideation, and suicide attempts in chronic epilepsy. *Epilepsy Behav* 2003;4 Suppl 3:S31-38.
4. Pompili M, Girardi P, Ruberto A, Tatarelli R. Suicide in the epilepsies: a meta-analytic investigation of 29 cohorts. *Epilepsy Behav* 2005;7:305-10.
5. Blumer D, Montouris G, Davies K, Wyler A, Phillips B, Hermann B. Suicide in epilepsy: psychopathology, pathogenesis, and prevention. *Epilepsy Behav* 2002;3:232-41.

5. Pompili M, Girardi P, Tatarelli R. Death from suicide versus mortality from epilepsy in the epilepsies: a meta-analysis. *Epilepsy Behav* 2006;9:641-8.
6. Nilsson L, Ahlborn A, Farahmand BY, Asberg M, Tomson T. Risk factors for suicide in epilepsy: a case control study. *Epilepsia* 2002;43:644-51.
7. Kalinin VV. Suicidality and antiepileptic drugs: is there a link? *Drug Saf* 2007;30:123-42.
8. <http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/antiepilepticsHCP.htm>
8. Kalinin VV. Suicidality and antiepileptic drugs: is there a link? *Drug Saf* 2007;30:123-42.
9. <http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/antiepilepticsHCP.htm>



גישה להתקף אפילפטי ראשון לפי רפואה נסמכת-הוכחות

סטעם האקדמיה האמריקנית לניורולוגיה

ד"ר סבטלנה קיפרווסר

התקף אפילפטי נובע מפעולות חשמליות מוגברות, בלתי מסודרות, כאשר קיימת סינכרוניזציה בקבוצות תאים במוח. מחלת אפילפסיה מוגדרת כהתקפים אפילפטיים חוזרים. ב-10% מהאוכלוסייה יסל להופיע התקף בחד בנקודה מסוימת בחיים ללא התפתחות של מחלת האפילפסיה. מתן טיפול מוקדם מפחית סיכון של התקפים נוספים ב-34%, אך לא משפיע על הפוטנציאל של התפתחות המחלה.

התקף אפילפטי ראשון מעלה מספר שאלות:

האם אכן מדובר בהתקף אפילפטי ומה האבחנה המבדלת?

אבחנה מבדלת של אירוע ראשון כוללת התקף אפילפטי, בעיה קרדיאלית, אירוע וסקולרי חולי, התקף פסיכוגני, הפרעות שינה, התקף פאניקה, מיגרנה ולעיתים רחוקות הפרעת תנועה.

האם מדובר בהתקף ראשון או שהיו אירועים קלים בעבר אשר החולה לא שם לב אליהם?

לאנמנזה מדויקת מעד ראייה ומהחולה עצמו יש חשיבות עליונה משום שלפעמים לחולה היו בעבר אירועים שלא קיבלו תשומת לב ראויה (כגון ניתוקים, קפיצות מיוקלוניות או הרגשות שוטות - aura).

האם יש סיבה ברורה להתקף?

בעיה מטבולית, טוקסית, זיהומית או פגיעה מוחית מבנית.

מה הסיכון להתקף חוזר?

במטאאנליזה של 13 מחקרים שכללו 1930 חולים, הסיכון להתקף נוסף הוא 36%-48% בשנתיים הסמוכות לאירוע הראשון, בעיקר ב-12 החודשים הראשונים.

על איזה בירור אפשר להמליץ?

- אנמנזה מדויקת מחולה ומעד ראייה.
- בדיקות מעבדה (נתרן, סידן, סוכר בדם, ספירת דם, תפקודי כבד, כליות, הערכה טוקסיקולוגית) מבצעים כאשר יש חשד לבעיה סיסטמית עם שינויים ממושכים בהרכב, סימני צד בבדיקה, חום גבוה או חשד להרעלה. ב-15% מהחולים הבדיקות יהיו לא תקינות, אך ההפרעות יהיו מינימאליות והן אינן הסיבה להתקף.

- EEG בערנית ושינה בהקדם האפשרי אחרי ההתקף (תוך 24-48 שעות). ב-23% מהחולים עם התקף אפילפטי ראשון, ימצא EEG חולני המגדיל את הסיכון להתפתחות אפילפסיה.

- הדמייה: CT מוח או MRI. MRI עדיף בהתקף ראשון קריפטוגני או סימפטומטי ולא הכרחי כאשר מדובר באפילפסיה אידיופטית.

- CT מוח עם חומר ניגוד הנו בדיקה אלטרנטיבית, כאשר אין אפשרות לבצע MRI.

- ניקור מותני שוקלים כאשר יש חשד למחלה זיהומית כלשהי.

האם החלטה טיפולית יכולה להשפיע על עיסוקו של החולה ועל נהיגתו?
חולה שעובר בעבודה מסוכנת או מסכנת אחרים (כגון עבודה בגובה או בנהיגה)

גורמי סיכון להתקפים נוספים:

- <2 התקפים ללא סיבה
- בעיות פרינטאליות
- איחור בהתפתחות
- התכווצויות חום בגיל ילדות: אירועים חוזרים מרובים, ממושכים, עם חסר נירולוגי אחרי האירוע
- קושי בלימודים או בעיה קוגניטיבית
- חבלת ראש עם איבוד הכרה בעבר
- סיפור משפחתי של אפילפסיה
- חוסר נירולוגי בבדיקה, קבוע או חולי (Todd's palsy)
- פעילות אפילפטית ב-EEG
- קיום נזק מבני (כגון גידול, אוטם)

נתונים ממחקרים רנדומאליים (Kim et.al, 2005, Marson et. al 2006) ממליצים על גישה טיפולית אחרי התקף ראשון לפי גורמי סיכון שונים. סולם הערכים הבא מאפשר להעריך סיכון למחלת האפילפסיה לפי היסטוריה של ההתקפים הקודמים:

- התקף אחד - 0
- 2-3 התקפים - 1
- 4 התקפים - 2
- חוסר נירולוגי - 1
- קושי בלימודים - 1
- בעיות בהתפתחות - 1
- EEG חולני - 1

הערכת סיכון ללקות באפילפסיה לפי סולם הערכים בדרגה מ-0 עד 4:

- 0 - סיכון נמוך ביותר
- 2 - סיכון בינוני
- 4 - סיכון גבוה ביותר

לסיכום: גישה אינדיבידואלית לכל חולה הנחיות למתן טיפול:

- <2 התקפים ללא סיבה
- EEG פתולוגי
- התקף סימפטומטי עם פגיעה מוח מבנית



כנסים מסביב לעולם

26-31 ביולי, שיקגו, ארה"ב

11th International Conference on Alzheimer's Disease

www.alz.org/icad

7-8 באוגוסט, סקרמנטו, ארה"ב

The Summer Institute on Neurodevelopmental Disorders

22-17 באוגוסט, גלזגו, סקוטלנד

12th World Congress on Pain

www.eventsinteractive.com/mm/getdemo

26-23 באוגוסט, מדריד, ספרד

European Federation of Neurological Societies

www.kenes.com/efns

19-16 באוקטובר, דרזדן, גרמניה

Mental Dysfunctions & Other Non-Motor Features in

Parkinson's disease

www.kenes.com/pdment2008

21-24 בספטמבר, סולט לייק סיטי, ארה"ב

133rd Annual Meeting American Neurological Association

www.aneuroa.org

24-27 בספטמבר, וינה, אוסטריה

6th World Stroke Congress

www.kenes.com/stroke2008

27-28 בספטמבר, רודוס, יוון

2nd Seminar on Clinical Neurology

www.erasmus.gr/CONGRESSFIRST/ESVNseminar/

ESVNSEMINAR.html

26-23 באוקטובר, אתונה, יוון

Controversies in Neurology

comftecmed.com/cony/2008



- התקף ראשון המתבטא בסטטוס אפילפטיקוס
- חולה שמטופל באנטי קואגולנטים עם נטייה לדימום
- חולה קשיש עם אוסטאופורוזיס או נטייה לשברים
- חולה שעובר בעבודה מסוכנת או מסכנת אחרים (כגון עבודה בגובה או בנהיגה)

גורמים שיכולים להשפיע על גישה טיפולית:

- גיל החולה: סיכון גבוה יותר להתקף חוזר בחולה מתחת לגיל 16 ומעל גיל 60.
- מין (למשל אישה בהריון)
- סוג ההתקפים
- תעסוקה והשפעת הטיפול על איכות החיים
- אופיו של החולה
- תופעות לוואי של תרופות אנטי אפילפטיות
- אינטראקציה עם תרופות אחרות
- עלות התרופות

התוויות לאי מתן טיפול:

התקף כתוצאה מבעיה מטבולית כגון: היפונטרמיה, היפוגליקמיה, חום גבוה, אי-ספיקת כבד, כליות, הפסקת שתיית אלכוהול וכו'.
התקף כתוצאה מנטילת תרופות כגון נוגדי דיכאון טריציקליים, קוקאין וסטימולנטים אחרים.

ד"ר סבטלנה קיפרוסר, יחידת אפילפסיה, מחלקה לנזירולוגיה,

בית החולים איכילוב, תל אביב

דוא"ל: svetlankip@hotmail.com

רשימת מקורות

1. S. Wiebe et. al. An evidence-based approach to the first seizure. *Epilepsia* (Suppl.1):50-57. 2008
2. E. Beghi. General conclusions and recommendations. *Epilepsia* 49 (Suppl.1):58-61. 2008
3. A. Krumholz et.al. Practice Parameter: evaluating an apparent unprovoked first seizure in adults (an evidence-based review). *Neurology* 69(21):1996-2007.2007
4. A. Marson et.al. Immediate versus deferred antiepileptic drug treatment for early epilepsy and single seizures: a randomized controlled trial. *The Lancet* 365:2007-2013.2005
5. L.Kim et. al. Prediction of risk of seizure recurrence after a single seizure and early epilepsy: further results from the MESS trial. *Lancet Neurol* 317-322.2006

שבץ מוח בחולים צעירים

**מחלות לב, הפרעות
תורשתיות, צריכת
אלכוהול וסמים הם רק
חלק מהגורמים השכיחים
לשבץ מוח בגילאי 15-45.
איתור גורמים אלה יאפשר
טיפול טוב יותר ומניעת
אירועי מוח חוזרים**

ד"ר ליהיא שפיר, ד"ר בלה גרוס

בעבר, אחוז החולים עם שבץ קריפטוגני היה גבוה יותר¹. בסקירה זאת נסקור את הגורמים השכיחים לשבץ מוח בצעירים הנגרם כתוצאה מפגיעה במערכת העורקית.

מחלות לב

שכיחות מחלות לב בחולים צעירים עם שבץ מוח הינה 20%-35%. המחלות הלבביות השכיחות בחולים צעירים עם שבץ מוח הן:

מוח בחולים הצעירים שונות מן האטיולוגיות השכיחות בחולים המבוגרים יותר. אחוז החולים הצעירים ללא גורמי סיכון ידועים גבוה מאחוז החולים המבוגרים ללא גורמי סיכון ידועים (13.6% לעומת 2.4%)².

הגורמים לשבץ בגיל צעיר הינם רבגוניים יותר ומתוארים בטבלה מספר 1. למרות התקדמות אפשרויות האבחון הרבות, עדיין מהווה שבץ מוח קריפטוגני, הווה אומר, שבץ שסיבתו אינה ידועה כ-30%-40% משבץ מוח אצל צעירים.

שבץ מוח מהווה גורם מספר שלוש לתמותה וגורם מספר אחד לנכות במדינות מתפתחות. 17% מהמקרים נגרמים בשל דימום מוחי ו-83% מהמקרים עקב איסכמיה. במדינות מערביות, היארעות של שבץ מוח בצעירים (גילאי 15-45) הינה כ-2-11 ל-100,000 לשנה. 2%-12% ממקרי שבץ המוח בכלל האוכלוסייה מופיעים בחולים המוגדרים כצעירים, עם שכיחות גבוהה ביותר בגילאים 15-31¹. האטיולוגיות השכיחות לשבץ

ש

מום לב מולד, PFO (Patent foramen ovale), ASA (Atrial septal aneurysm), אנדוקרדיטיס, קרדיומיופטיה.

PFO - הוא מעבר פתולוגי בין עליית שלא גורם להפרעה המודינאמית משמעותית. הוא מתגלה ב-27% מהאוכלוסייה הכללית וביותר מ-50% בחולים צעירים שעברו שבץ מוח קריפטוגני³. לא נמצאה שכיחות גבוהה יותר של PFO בחולים מעל גיל 55 שעברו שבץ מוח קריפטוגני לעומת האוכלוסייה הכללית⁴. המנגנונים המסבירים שבץ מוח בנוכחות PFO הם: 1. תסחיף פראדוקסאלי מהמערכת הוורידית הפריפרית. 2. תסחיף שמקורו מקריש (טרומבוס) הנמצא במחיצה הבין עלייתית. 3. תסחיף למוח כתוצאה מהפרעת קצב עלייתית חולפת.

ב-50%-90% מהמקרים, PFO מלווה בפגמים לבביים אחרים היכולים להוות מקור לתסחיף מוחי כמו ASA^{3,4}. קיים ב-1% מהנבדקים שעברו נתיחה שלאחר המוות וב-4.9% מהחולים שעוברים TEE- transesophageal echocardiography בשל חיפוש מקור תסחיף. הסיכוי לשבץ מוח בחולים עם ASA+PFO גדול פי 4 מאשר חולים עם ASA בלבד³.

טיפול: לא מומלץ טיפול למניעה ראשונית. לא נמצא הבדל בשכיחות שבץ מוח אצל חולים עם PFO שטופלו באספירין או קומדין, אך הסיכוי לדימום גבוה יותר בעת שימוש בקומדין מאשר באספירין³. טיפול אנטי טרומבטי (אספירין או קלופידוגרל) מומלץ בחולים עם שבץ מוח ו-PFO. קומדין מומלץ רק בחולים עם סיכון גבוה לשבץ מוח כמו למשל בחולים אשר בנוסף ל-PFO סובלים מפקקת ורידית או מצב של קרישיות יתר. סגירת PFO מומלצת במקרים של שבץ מוח חוזר תחת טיפול תרופתי או לחולים עם PFO בסיכון גבוה עם שאנט חמור מימין לשמאל.

דיסקציה של עורקים

דיסקציה של עורקים נוצרת מקרע של ה-intima בדופן כלי הדם. כתוצאה מכך מתאפשרת חדירת דם לתוך החלל הנוצר בין שכבות הדופן. דיסקציה יכולה להיגרם עקב דימום ישיר של vasa vasorum לתוך הדופן. פחות מ-1% ממקרי שבץ מוח נובעים מדיסקציה של עורקים חוץ גולגולתיים, אך שכיחותה בחולים צעירים הינה גבוהה יותר. 19%-25% ממקרי השבץ בחולים צעירים נובעים מדיסקציה אשר מהווה את הגורם השני בשכיחותו לשבץ מוח בצעירים⁶.

שכיחותה הכללית של דיסקציה באוכלוסייה הינה 2-3 ל-100,000 בשנה בעורק התרדמה הפנימי ICA (internal carotid artery) ו-1.5-1 ל-100,000 לשנה בעורק הוורטברלי (VA). דיסקציה יכולה להיגרם בשל טראומה בעקבות פציעה חודרת כמו פצע דקירה, בעקבות פציעה

קהה כמו היפראקסטנציה קיצונית של הצוואר או באופן ספונטאני, כלומר ללא טראומה הקודמת לאירוע.

דיסקציות ספונטאניות יכולות להיות קשורות לאטריופטיה כמו במקרים של FMD (Fibromuscular dysplasia) - מתגלה ב-15% ממקרי הדיסקציות בעורקים ICA או VA, או במחלות חיבור אחרות.

דיסקציה של ICA⁷ חוץ גולגולתי מתבטאת בכאב ראש איפסילטרלי, כאב בפנים או בצוואר, סינדרום על שם הורנר ובהמשך (כעבור שעות עד ימים) סימני איסכמיה מוחית. סימנים נוספים בלתי ספציפיים יכולים להיות סינקופה, נפיחות בצוואר והפרעה בעצבים קרניאליים תחתונים. אוטם מוחי או אירוע איסכמי חולף קורה ב-40%-60% ו-20%-30% (בהתאמה) ממקרי הדיסקציה של ICA⁷. רוב האוטמים נגרמים עקב תסחיף, מיעוטם עקב ירידה באספקת דם דרך ICA מוצר. דיסקציה של VA חוץ גולגולתי יכולה להיות אימפוטומית או עם סימפטומים בלתי ספציפיים כמו סחרחורת, בחילות, הקאות, אמנזיה, טינטוס, המיאנופיה, סינדרום על שם הורנר ופגיעה בעצבים קרניאליים. דיסקציה תך גולגולתית של העורקים הינה נדירה יותר, בדרך כלל ספונטאנית ולעתים מלווה גם דימום סובארקנואידלי עם אחוזי תמותה גבוהים.

קיים קושי רב לאבחן דיסקציה בעזרת קליניקה בלבד, לכן קיימת חשיבות להדמיית כלי הדם פנים וחוץ גולגולתיים על ידי Computerized tomography (CT)+CT angiography (CTA) או Magnetic resonance imaging (MRI) + MR angiography (MRA). במקרה של דיסקציה בקרטייד, רצוי לבצע גם דופלקס למעקב, אם הדיסקציה אינה בשדה הראייה של האולטרסאונד או ב-VA המעקב מבוצע באמצעות MRA או CTA. אנגיוגרפיה פולשנית מבוצעת במקרים הנדירים בהם לא ניתן להגיע לאבחנה באמצעים בלתי פולשניים או כחלק מטיפול אנדוסקופוארי במקרים של דיסקציה לא יציבה והתרדרות במצב הניורולוגי. מטרת הטיפול הינה מניעה של חסרים ניורולוגיים על ידי מניעת תסחיף ושמידה על זרימת הדם.

הטיפול עדיין נתון במחלוקת ואין עבודות מבוקרות בנושא. יש הנותנים טיפול אנטיקוגולנטי למניעת תסחיפים מרוחקים יותר מדיסקציות חוץ גולגולתיות. אך השימוש בטיפול אנטיקוגולנטי במקרה של דיסקציות תוך גולגולתיות אסור בשל סיכון לדימום ובמקרה של פסאודוורטרוזמות הנוטות להקרע. במקרים של פסאודוורטרוזמות או היצרות קשות, נוהגים לתת טיפול קבוע באנטיאגרנטים. בנוסף, קיים טיפול ניתוחי הכולל תומכנים ואמבוליציה. תמותה מדיסקציה של עורק קוטידי או וורטבראלי הינה פחות

מ-5%, ול-75% מהחולים אשר סבלו משבץ מוח עקב הדיסקציה יש הבראה תפקודית מלאה.

FMD (Fibromuscular dysplasia) - סיבה שכיחה לדיסקציה ספונטאנית בעורקים הקרטידיים. מחלה אידיופטית לא דלקתית ולא אטרוסקלרוטית של דופן כלי הדם המובילה להצרות של עורקים קטנים ובינוניים או יכולה להיות מחלה משפחתית. העורקים העיקריים הנפגעים במחלה הם עורקי הכלייה (58%) ועורקי התרדמה (32%), בעיקר בקרבת מרווחים בין חוליות C1-C2. אנאוריזמה שכיחה יותר בחולים אלו מאשר בכלל האוכלוסייה וקריעתה יכולה לגרום לדימום תוך גולגולתי. FMD בעורקי הצוואר הינה בדרך כלל אסימפטומית וגילוייה הינו מקרי על ידי אולטרסאונד של עורקי צוואר. סימפטומים ניורולוגיים קורים כאשר יש סיכון של דיסקציה הגורם לשבץ מוח על רקע איסכמי או דימום. האבחנה נעשית על ידי אולטרסאונד, MRA או CTA. הטיפול הינו כמו בדיסקציה על כל רקע אחר: אנטיטרומבטי או אנטיקוגולנטי או ניתוחי/ אנדוסקופוארי⁸.

קרישיות יתר

קרישיות יתר היא מצב נרכש או מולד שבו הפרעה של מערכת הקרישה הינה גורם מקדים לטרומבוזיס. הפרעות קרישה מולדות כמו factor V Leiden, Prothrombin G20210A mutation חוסר אנטיטורמבין, חלבון S וחלבון C, קשורות בדרך כלל לפקקת ורידית. כאשר שבץ מופיע בגיל צעיר, יש לקחת בחשבון גם את תרומת חסרים אלו, במיוחד בנוכחות עישון, שימוש בגלולות למניעת הריון וסיפור משפחתי או אישי של מאורעות איסכמיים עורקיים או ורידיים⁹. מספר תרומבופיליות אצל אותו אדם או מצב הומוציגוטי, מעלים את הסיכוי לשבץ⁹.

Factor V Leiden (activated protein C resistance) - בעל קשר חזק לאירועים טרומבטיים ורידיים, ידוע גם על קשר לאירועים איסכמיים עורקיים, הקשר חזק יותר בחולים מתחת לגיל 55⁹ ובילדים¹⁰. בנשים עם factor V Leiden הנוטלות גלולות קיים סיכוי פי 11.2 לשבץ מוח מאשר נשים ללא כל גורם סיכון או 12.6 על פי מחקר נוסף⁹.

Prothrombin (factor II) G20210A mutation - מוטציה זו גורמת לעלייה בריכוז פרוטורמבין ועלייה בסיכון לפקקת ורידית. היא יותר שכיחה בילדים עם שבץ מוח מאשר בקבוצת ביקורת¹⁰. הקשר בינה לבין שבץ במבוגרים אינו ברור, לכן אין צורך לבדוק הפרעה זאת באופן רוטיני אלא רק בילדים או בחשד לפקקת ורידית במוח.

חוסר אנטיטורמבין, חלבון S וחלבון C - שכיחותם באוכלוסייה הכללית ובחולים עם שבץ מוח הינה נמוכה, לכן קיים קושי בקביעת הקשר

בינם לבין שבץ מוח. כדאי לשקול ביצוע מבחנים אלו בחולים צעירים ובחולים עם סיפור משפחתי של טרומבוזיס או תסחיף פראדוקסאלי.

Antiphospholipid antibodies (Lupus anticoagulant and/or Anticardiolipin antibodies) - סינדרום המתבטא בפקת במערכת הוורידית והעורקית ובהפלות חוזרות.¹¹ שבץ מוח הינו ההתייצגות השכיחה לפקת בעורקים במצבים אלו. יש מחקרים המראים כי הסיכוי לשבץ עולה עם עליית טיטר הנוגדנים¹⁰, אך לא ברור מה חוזקו כגורם סיכון באירועי שבץ מוח חוזרים.¹¹ חשיבותו גדולה יותר בחולים צעירים מאשר מבוגרים אשר בהם גורמים אחרים מקבלים את כובד המשקל. שבץ מוח יכול לקרות בכל כלי דם מוחי ואינו מאופיין בטריטוריה מסוימת. ישנן מספר תיאוריות לגבי המנגנון הגורם לשבץ מוח בחולים עם antiphospholipid antibodies: העובדה שגורם קריש בעורקים, בוורידים ובשלייה תומך בכך שהנוגדנים משרים מצב פרוטורומבוטי, נגעים על מסתמי לב נמצאו בחלק מהחולים עם הנוגדנים, מה שמעלה את

טבלה מספר 1: גורמים אפשריים לשבץ מוח בצעירים

מחלת לבבית Patent foramen ovale (PFO) Atrial septal aneurysm (ASA) מום לב מולד אנדוקרדיטיס קרדיומיופטיה הפרעות קצב
Vasculopathy דיסקציה של עורקים Fibromuscular dysplasia (FMD)
הפרעות קרישה וטרומבופיליה Factor V Leiden (activated protein C resistance) Prothrombin (factor II) G20210A mutation חוסר אנטייתרומבין חוסר חלבון S חוסר חלבון C Antiphospholipid antibodies Hyperhomocysteinemia
מחלות תורשתיות CADASIL Moya-moya disease (MMD) Fabry disease Sickle cell anemia (אנמיה חרמשית) הומוציסטימיה MELAS Marfan syndrome Ehlers-Danlos syndrome type IV
שוונות מיגרנה אלוהול \ סמים

האפשרות כי המקור לשבץ מוח הוא תסחיפים מהלב.¹¹ מומלץ לבדוק רמת נוגדנים אלו בחולים עם שבץ מוח עורקי או ורידי¹⁰ ובמיוחד בחולים עם הקריטריונים הבאים: מתחת לגיל 45, חולי לופוס, נוכחות טרומבוביטופניה, aPTT מוארך ו-VDRL חיובי, אך יש לקחת בחשבון שהוא אינו הוכח כגורם סיכון עיקרי ויש לבדוק גורמי סיכון נוספים גם אם נמצאו נוגדנים.¹¹

Hyperhomocysteinemia - יש קשר בין עלייה של הומוציסטאין בדם לבין אירועים של שבץ מוח, אירועים קורונריים ופקת ורידית. עלייה בהומוציסטאין יכולה להיות על רקע גנטי-פגיעה באנזימים במטאבוליזם של הומוציסטאין, כמו MTHFR-methyl tetra hydrofolate reductase, על רקע חוסר תזונתי של ויטמין B6, B12 וחומצה פולית המעורבים במטאבוליזם או על רקע אחר כמו אי ספיקת כליות, היפותירואידיות, ממאירות או תרופות כמו מטורקסאט, טאופילין ופנטואין. רמות הומוציסטאין יורדות לאחר מתן תוספים של ויטמין B וחומצה פולית. היות והטיפול הינו פשוט כל כך, מומלץ לבדוק רמות הומוציסטאין בדם החולי שבץ מוח, חולים עם סיכון גבוה לשבץ מוח, הימצאות טרשת או תרומבוזות בוורידים המוח¹⁰.

הפרעות תורשתיות

מחקרים בתאומים, משפחות ומודלים של חיות הראו כי קיים קשר בין גורמים גנטיים לשבץ מוח, אך חוזק הקשר עדיין אינו לגמרי ברור. גנטיקה תורמת לשבץ מוח במספר מישורים: לגורמי סיכון ידועים כמו יתר לחץ דם, סוכרת וריכוז הומוציסטאין, לתגובה שונה באינטראקציה עם הסביבה כמו עישון, ולבסוף מוטציות יחידות אשר גורמות להפרעות אשר גורמות ישירות לשבץ מוח.

מוטציות בגן מסוים הינן סיבה לשבץ מוח בעיקר בצעירים ללא גורם סיכון ידוע, בחלק מהמקרים ההתייצגות היחידה הינה שבץ ובאחרים השבץ הינו חלק ממכלול רחב של סימפטומים. נדון במספר מחלות על רקע פגם בגן יחיד אשר סימפטום אפשרי שלהן הוא שבץ מוח (טבלה מספר 2).

CADASIL - Cerebrovascular Autosomal Dominant Arteriopathy with - Subcortical Infarcts and Leucoencephalopathy - אוטומומאלי דומיננטי, פגיעה בגן NOTCH3 על כרומוזום 3, פגיעה בדרך כלל בכלי דם קטנים. 70% מהחולים מתייצגים עם אירועים איסכמיים חוזרים (TIA או CVA) בגיל 30-60. סימפטומים נוספים: ירידה קוגניטיבית, הפרעות פסיכיאטריות, מיגרנה עם ובלי אאורה, פגיעה בעור, שרידים, עצבים פריפריים, לב וכבד. אבחנה נעשית באמצעות ביופסיה עורית, סימפטומים, MRI אופייני

(bilateral temporal pole hyperintensity), אבחנה סופית נעשית על ידי מציאת הגן הפגום. לא קיים עדיין טיפול ספציפי.

MMD (Moya-moya disease) - מחלה המתבטאת בעיקר באוכלוסיית מזרח אסיה. העברה אוטומומלית דומיננטית עם חדירות חלקית, גורמת להתעבות דפנות כלי הדם בעורק התדרמה הפנימי בדרך כלל דו צדדי ובכלי הדם אשר מקורם במעגל על שם וויליס ובעקבות כך היווצרות כלי דם אבנורמליים (קולטרליים) בבסיס המוח. לחולי MMD ישנם 2 שיאים של התייצגות: הראשון בגיל 5 (juvenile type) המאופיין באיסקמיה מוחית עקב היצרות כלי הדם, שני נוסף הינו בגיל 30-50 (adult type) המאופיין בדימום מוחי בשל קריעה של כלי הדם הקולטרליים השבירים שנצרו בגיל צעיר יותר. אבחנה נעשית באמצעות MRI ואנגיוגרפיה. טיפול בגיל צעיר כולל מתן נוגדי קרישה אשר חייב להיפסק בגיל מבוגר יותר עקב חשש לדימומים. טיפול אפשרי נוסף הוא ניתוח ביצוע מעקף של כלי הדם הפגועים.

X-linked - Fabry disease, גורם על ידי חוסר באנזים α-galactosidase A אשר גורם לאגירת גליקוספינגוליפידים ברקמות שונות כמו שריר הלב, אפיתל הכלייה, עור, עיניים, עצבים וכלי דם רקמת המוח. המחלה מתבטאת בכאב ניירופתי, אנגיוקרטומה, פרסטיזיות, היפותירואידיות, קטרקט, אי ספיקת לב ואי ספיקת כליות. שבץ מוח קורה ב-25% מהחולים בדרך כלל לפני גיל 40 ומהווה סיבה לא נדירה לשבץ מוח בצעירים, בסדרה גדולה, 721 חולים בגילאים 18-55 עם שבץ מוח ממקור לא ידוע - קריפטוגני. ל-4% מהחולים - 4.9% מהגברים ו-2.4% מהנשים נמצאו מוטציות בגן α-galactosidase-12,13. בהתחשב באחוז המהווה שבץ מוח קריפטוגני, מכלל האירועים המוחיים בחולים צעירים מחלת פברי מהווה 1%-2% מהם. השבץ מתרחש כתוצאה מפגיעה בכלי דם קטנים וגדולים ומאופיין בדרך כלל בסימפטומים המתאימים לפגיעה באספקת דם אחרית, עורקים ורטורובאזילאריים^{12,13}.

האבחנה נעשית קלינית ומאושרת על ידי בדיקת ירידה בפעילות האנזים ובדיקות גנטיות. הטיפול הינו מתן תחליף לאנזים ובנוסף יש לתת טיפול אנטיטרומבוטי. ישנם מספר מחקרים המראים כי טיפול זה משפר את זרימת הדם למוח.

Sickle cell anemia (אנמיה חרמשית) - תורשה אוטומומלית רצסיבית, הסיבה הנפוצה ביותר לשבץ מוח בילדים. גורמת עקב מוטציה הגורמת להחלפת חומצה האמינית גלוטמט הנמצאת במולקולת הגלובין בולין בגן היוצר את שרשרת ביטא בהמוגלובין ולכן נוצר המוגלובין לא תקין - המוגלובין של תא חרמש (Hbs) בתאי הדם האדומים. המוגלובין פגום זה גורם לחסימת כלי דם ובנוסף לאנמיה בשל אורך חיים קצר יותר של

תאי הדם האדומים.

סימפטומים אופייניים מתחלקים ל: איסכמיה של איברים כולל המוח עקב חסימת כלי דם, התלקחות פתאומית של אנמיה הגורמת גם היא לשבץ מוח וזיהומים עקב חוסר תפקוד של הטחול. שבץ מוח בחולים אלו נגרם בדרך כלל עקב ווסקולופאטיה של עורק התרדמה הפנימי ועורק המוח התיכון (MCA). אוטמים סבילניים יכולים לקרות גם כן בחולים אלה, אך הם בדרך כלל קטנים וממוקמים באזורים תת קורטיקליים¹². שבץ מוח חוזר מתואר כ-2/3 מהחולים ומתרחש בדרך כלל תוך 3 שנים מהאירוע הראשוני. 11% מחולי אנמיה חרמשית יסבלו משבץ מוח עד גיל 10 (עם שכחות הגבוהה ביותר בגילאי 2-5) ו-24% עד גיל 45. דימום הינו שכיח בעשור השלישי לחיים¹⁴. אבחנה של המחלה נעשית על ידי חשד קליני ואישור על ידי אלקטרופזורה של המוגלובין. אולטרסאונד טראנסקראניאלי הינו כלי לזיהוי ילדים אשר הינם בסיכון גבוה לפתח שבץ מוח בשל כלי דם מוצרים. הטיפול הוא עירוי דם חוזרים, הידרוקסיאוראה והשתלת מח עצם.

הומוציסטינוזיה - מספר מחלות תורשתיות, בדרך כלל אוטוזומלי רצסיבי, בהן יש הפרעה במטבוליזם של מטיונין ועלייה בריכוז הומוציסטאין בדם ובשתן. המנגנון שבו עלייה בריכוז הומוציסטאין גורם לסימפטומים עדיין אינו ברור לגמרי, אך ישנם דיווחים המראים ששבץ מוח נגרם עקב טרשת, טרומבואמבוליות, מחלת כלי דם קטנים ודיסקציה של עורקים. הסימפטומים הינם פיגור מוחי, דיסלוקציה של העדשה, עיוותים שלדיים ומאורעות טרומבואמבוליים. 50% מהחולים עם חוסר באנזים cystathione β-synthase (הסיבה העיקרית למחלות אלו) סובלים ממאורעות טרומבואמבוליים עד גיל 29 ו-32% ממאורעות אילו הינם שבץ מוח^{12,14}.

אבחנה נעשית על ידי קליניקה, זיהוי עלייה ברמת ציסטאין בדם ובשתן ובדיקה גנטית. כמחצית החולים מגיבים למתן B6, טיפול בשלבים מוקדמים העוזר במניעת סיבוכים¹².

Mitochondrial Myopathy) MELAS
Encephalopathy, Lactacidosis and
(Stroke like episode) - מספר סינדרומים עם הפרעות במערכות גוף רבות אשר הפתוגנזה אינה ברורה. הסינדרומים קשורים למוטציות ב-DNA מיטוכונדריאלי. מוטציות יכולות להיות משפחתיות או אקראיות. מנגנונים אפשריים הגורמים לשבץ מוח הם אנגיופטיה של כלי דם והפרעה מיטוכונדריאלית ברקמת המוח הגורמת לאיסכמיה של הרקמה ללא מיקום של כלי דם שנפגע. סימפטומים כוללים: פרכוסים, חמצת לקטית, כאבי ראש מיגרנוטיים, אירועים של שבץ מוח או הדומים לשבץ מוח, הפרעה התפתחותית, חירשות, הקאות, סוכרת ושלד

קצר. ישנם מקרים נדירים אשר בהם שבץ מוח הינו ההתייצגות היחידה. אבחנה נעשית על ידי קליניקה, ביופסיית שריר, בדיקה גנטית והדמיה. ב-MRI (T2) ניתן לראות נגעים, בדרך כלל באזור אוקסיפיטו-פריטאלי ללא טריטוריה המיוחסת לעורק מסוים¹⁴. הנגעים יכולים להתפשט או לסגת בבדיקות חוזרות¹². הטיפול הינו תומך וכולל מתן ויטמינים ותוספי מזון. יש הטוענים כי הוספת L-arginine משפרת את הסימפטומים של ה-stroke like.

Marfan syndrome - תורשה אוטוזומלית דומיננטית. הפרעה ברקמת חיבור הגורמת לתמט של דפנות כלי הדם. סימפטומים כוללים פגיעה במספר מערכות: אי ספיקת מסתם אורטלי ומיטראלי, דיסקציה של אבי העורקים, גמישות יתר של המפרקים ותווה של עדשת העין. סיבוכים נירוסקולאריים הינם נדירים, במעקב אחרי חולי מרפן במשך 8 שנים רק 3.5% מהם סבלו מאירועים נירוסקולאריים; 65% מהם TIA 10%, CVA 10%, spinal cord 10% infarction, דימום תת דוראלי ו-5% דימום תת ארכנואידלי¹⁴. אבחנה נעשית על ידי בדיקות גנטיות וקליניקה. הטיפול הינו סימפטומטי ותומך.

Ehlers-Danlos syndrome type IV- the vascular type: תורשה אוטוזומלית דומיננטית, הפרעה ברקמת חיבור הגורמת להחלשות דפנות כלי הדם. סימפטומים: מבנה פנים אופייני, עור דק ושקוף הנחבל בקלות, עורקים ומעינים שברירים המועדים לקרעים. סיבוכים נירוסקולאריים מתרחשים בכ-10% מהחולים וכוללים אנאוריזמות

תוך מוחיות ודיסקציות של עורקים קרוטידיים וברובליים. אבחנה נעשית על ידי קליניקה, מבחנים ביוכימיים של פירובולסטם ובדיקות גנטיות. הטיפול הינו תומך וסימפטומטי.

סיגרה

קיימים דיווחים סותרים על הקשר בין מיגרנה לשבץ מוח. T.Kurth ושותפיו¹⁵ לא מצאו קשר סטטיסטי בין מיגרנה ללא אאורה לבין שבץ מוח. לעומת זאת הם מצאו כי לנשים הסובלות ממיגרנה עם אאורה ישנו סיכוי פי 1.5 לשבץ מוח בכלל ופי 1.7 סיכוי לשבץ מוח איסכמי מאשר לנשים ללא מיגרנה. לא נמצא קשר לשבץ מוח על רקע דימום. היסטוריה של מיגרנה ללא התקף בשנה האחרונה, וכאב ראש לא מיגרנוטי לא מעלה את הסיכון לאירוע מוחי. ההסברים האפשריים לעליית סיכון לשבץ מוח הם: וווספאום של עורקי המוח וירידה ב-30%-40% בורריות הדם המוחי במיגרנה למרות שיש חמצון מספק של המוח במצב זה. שילוב של וווספאום, הפעלת מערכת הקרישה, אקטיבציה נירונאלית והמערכת הדלקתית, יכולים להעלות את הסיכוי לאירוע מוחי איסכמי. עלייה בשכיחות שבץ מוח בחולות עם מיגרנה המעשנות וגם בחולות הנוטלות גלולות למניעת הריון, מחזקת את התיאוריה שיש קשר למערכת הקרישה⁶. עדיין לא ידוע האם טיפול פרופילקטי קבוע במיגרנה מפחית את הסיכוי לאירועים מוחיים איסכמיים.

מחקרים נוספים הראו שבהדמיה של חולי מיגרנה נמצאו אוטמים לקונוניים סובקליניים בשכיחות גבוהה יותר מאשר באוכלוסיית ביקורת¹⁵.

טבלה מספר 2: מחלות על רקע מבן בגן יחיד אשר סימפטום אפשרי שלהן הוא שבץ מוח

Stroke mechanism	Gene	Mode of inheritance	
Small-vessel disease	NOTCH3	AD	CADASIL
Large-artery disease and small-vessel disease	GAL	X-linked	Fabry's disease
Large-artery disease, small vessel disease, haemodynamic insufficiency	HBB	AR	Sickle-cell disease
Large-artery disease, cardioembolism, small-vessel disease, arterial dissection	CBS and others	AR	Homocystinuria
Complex (microvascular and neuronal factors)	Mitochondrial DNA	Maternal	MELAS
Cardioembolism and arterial dissection	FBN1	AD	Marfan syndrome
Arterial dissection	COL3A1	AD	Ehlers-Danlos syndrome type IV

בחולים הסובלים ממיגרנה עם אאורה שכיחות של PFO עם דלף מימין לשמאל גבוהה פי 6 מאשר באוכלוסיית ביקורת¹⁵. PFO, כפי שדנו בחלק קודם של המאמר, מופיע בשכיחות גבוהה יותר באוכלוסייה עם שבץ מוח בגיל צעיר מאשר באוכלוסייה הכללית.³

צריכת חומרים ממכרים-אלכוהול וסמים

הקשר בין שתיית אלכוהול ודימום תוך גולגולת - צריכת אלכוהול מוגזמת (מעל 14 יחידות שתייה בשבוע או מעל 4 יחידות באירוע לגברים ומעל 7 יחידות שתייה בשבוע או 3 יחידות לאירוע לנשים), מעלה את לחץ הדם פי 2 מאשר בחולים אשר לא שותים. עלייה בלחץ דם מהווה גורם סיכון לדימום במוח, כשהסיכון עולה ככל שעולה חומרת השתייה¹⁶.

הקשר בין שתיית אלכוהול ואוטם איסכמי - צריכת אלכוהול קלה עד מתונה מורידה את הסיכון לאיסכמיה מוחית, ככל הנראה בגלל עלייה ב-HDL, ירידה של לחץ הדם או שניהם. במחקר פרוספקטיבי שבו נבדקו 780 אנשים, נמצא כי התקרומות של טרשת בעורקי התרדמה במשך 5 שנים הייתה פחותה באלו ששתו מעט אלכוהול (1-50 גר' ליום) לעומת אלו שלא שתו כלל או שתו יותר¹⁷.

הקשר בין צריכת קוקאין ושבץ מוח - קוקאין מעלה סיכוי לאוטם ולדימום. סוגי שבץ שונים מאפיינים צורות הכנה ושימוש שונות של קוקאין. בנוסף, תופעות הלוואי הקשות וביניהן שבץ מוח הינן תלויות מינון. במחקר שנעשה רטקוספקטיבי נבדקו 214 חולים עם שבץ מוח בגילאי 15-44¹⁸, שכיחות שימוש בסמים ביניהם הייתה 34% לעומת 8% בקבוצת הביקורת, שימוש בקוקאין דווח ב-57% מצורכי הסמים. מניתוח הנתונים עלה כי בקרב צורכי הסמים יש

סיכוי פי 6.5 מאשר בקבוצת הביקורת לאירוע מוחי. דימום כתוצאה משימוש בקוקאין קורה ככל הנראה עקב עליית לחץ הדם ואוטם קורה עקב חוקנסטריקציה¹⁸.

הקשר בין צריכת אמפטמינים (NMDA ואקסטאזי) ושבץ מוח - אמפטמינים מעלים את הסיכוי לשבץ מוח על רקע דימום או איסכמיה. חלק מהדימומים קשורים למלפורמציות קודמות של כלי הדם והסיכון לשבץ עולה ככל שמשך השימוש ארוך יותר¹⁹.

סיכום - גישה לחולה צעיר הסובל משבץ מוחי

בחולה צעיר הסיבות לשבץ מוח הינן רבות. מציאת הסיבה חשובה לשם טיפול ומניעת אירועי מוח חוזרים.

שלב הבירור הראשון - שמגלה כ-50%-55% מהסיבות הוא:

1. היסטוריה רפואית - אישית ומשפחתית.
2. הערכת גורמי סיכון.
3. בדיקה גופנית הכוללת הערכה נוירולוגית, קרדיוסקולארית ובדיקת עיניים.
4. בדיקות מעבדה: ספירת דם, כימיה, אלקטרוליטים, תפקודי קרישה, גלוקוז, שקיעת דם, CRP וטוקסיקולוגיה.
5. דופלקס של עורקים חוץ גולגולתיים.
6. CT של המוח.

שלב בירור שני - שמגלה 15%-10% נוספים מהסיבות:

1. TTE (Transthoracic echocardiography)
2. TCD (Trans cranial doppler) - חיוני בחשד לתסחיפים פראדוקסאליים כמו ב-PFO.
3. אולטראסאונד דופלר של גפיים תחתונות - בדיקה של גפיים תחתונות מאבחנת פקקת בוורידים עמוקים ומחזקת את הקשר בין שבץ מוח ל-PFO.
4. TEE (Transesophageal echocardiography)

- בחשד לתסחיף מהלב או מקשת אב העורקים.
- 5. ECG holter או ELR (Events loop recording)
- למציאת פרפור פרוזודורים.
- 6. MRI+MRA

שלב בירור שלישי - מגלה 3%-4% נוספים מהסיבות:

1. בדיקות אוטואימוניות ופקטורי קרישה - antinuclear antibody, anti-dsDNA, anti-SM, antiphospholipid, lupus anticoagulant, protein S, protein C and antithrombin, MTHFR, homocysteine.
2. אנגיורפיה.
3. בדיקת נוזל חוט שדרה.
4. בדיקות גנטיות.
5. ביופסיה של עור ושריר שלד.

בסקירה זו הבאנו בפניכם את הסיבות השכיחות לשבץ מוח בצעירים מלבד גורמי הסיכון השכיחים באוכלוסייה המבוגרת העומדים למחלה טרשתית בכלל ושל עורקי המוח בפרט כמו יתר לחץ דם, עישון, סוכרת, היפרליפידמיה, השמנה וכו'. למרות ההתקדמות הרבה ביכולת האבחון, עדיין לא מוצאים סיבה לשבץ המוח אצל צעירים ב-30% מהמקרים. יחד עם זאת, אנו חייבים לנסות ולאתר את הסיבה כדי לתת את הטיפול המתאים לכל מקרה ולמנוע אירועים חוזרים בעתיד.

ד"ר ליהיא שפיר*, ד"ר בלה גרוס**, דוא"ל: bella.gross@naharia.health.gov.il

* המחלקה לרפואת משפחה, שירותי בריאות כללית מחוז חיפה וגליל מערבי.
** מנהלת המחלקה לנוירולוגיה ב"ח גליל מערבי, נהריה, הפקולטה לרפואה ע"ש רות וברוך רפפורט, הטכניון - מכון טכנולוגי לישראל

1. Varona J.F, Guerra J.M, Bermejo .F, Molina J.A, Gomez de la Camara .A: Causes of Ischemic Stroke in Young Adults, and Evolution of the Etiological Diagnosis over the Long Term. Eur Neurol 2007;57:212-218.
2. Tsong-Hai Lee, Wen-Chuin Hsu, Chi-Jen Chen, Sien-Tsong Chen: Etiologic Study of Young Ischemic Stroke in Taiwan. Stroke 2002;33:1950-1955.
3. Ghosh .S, Ghosh A.K, Ghosh S.K: Patent foramen ovale and atrial septal aneurysm in cryptogenic stroke. Postgrad. Med. J. 2007;83:173-177.
4. Guercini .F, Acciarresi .M, Agnelli .G, Paciaroni .M: Cryptogenic stroke: time to determining etiology. J Thromb Haemost 2008; 6: 549-54.
5. Flis C. M, Jäger H. R, Sidhu P. S: Carotid and vertebral artery dissections: clinical aspects, imaging features and endovascular treatment. Eur Radiol 2007; 17: 820-834.
6. Payne J. R, Coull .B: Antithrombotic Therapy for Stroke in Young Adult. J Thromb Thrombolysis 2005; 20: 127-132.
7. Schievink .W.I, Mokri .B, O'Fallon .W.M: Recurrent spontaneous cervical artery dissection. N Engl J Med 1994; 330:393-397.
8. Plouin .P.F, Perdu .J, La Batide-Alanore A, Boutouyrie P, Gimenez-Roquepl A.P, Jeunemaitre X: Fibromuscular dysplasia. Orphanet Journal of Rare Diseases 2007; 2:28.
9. De Moerloose P, Boehlen .F: Inherited Thrombophilia in Arterial Disease: A Selective Review. Semin Hematol 2007; 44:106-113.
10. Rahemtullah A, Van Cott .E. M: Hypercoagulation Testing in Ischemic Stroke. Arch Pathol Lab Med. 2007;131:890-901.

11. Robin L.B: Antiphospholipid Antibodies in Young Adults with Stroke. J Thromb Thrombolysis 2005; 20:105-112.
12. Dichgans M: Genetics of ischaemic stroke. Lancet Neurol 2007; 6: 149-61.
13. Rolfs A, Bottcher T, Zschiesche .M, Bauer .B, Walter .U, Mix .E, Lohr .M, Harzer .K, Strauss .U, Pahnke .J, Grossmann .A, Benecke .R: Prevalence of Fabry disease in patients with cryptogenic stroke: a prospective study. Lancet 2005; 366: 1794-96.
14. Francis .J, Raghunathan .S.I, Khanna P: The role of genetics in stroke. Postgrad. Med. J. 2007;83:590-595.
15. Kurth .T, Slomke M. A, Kase C. S, Cook N. R, Lee I. M, Gaziano J. M, Diener H.-C, Buring J. E: Migraine, headache, and the risk of stroke in women. NEUROL-OGY 2005; 64:1020-1026.
16. O'Connor A.D, Rusyniak D. E, Bruno A: Cerebrovascular and Cardiovascular Complications of Alcohol and Sympathomimetic Drug Abuse. Med Clin N Am 2005; 89:1343-1358.
17. Kiechl S, Willeit J, Rungger G: Alcohol consumption and atherosclerosis: what is the relation? Prospective results from the Bruneck Study. Stroke 1998; 29(5):900-7.
18. Kaku .D.A, Lowenstein .D.H: Emergence of recreational drug abuse as a major risk factor for stroke in young adults. Ann Intern Med 1990; 113(11):821-7.
19. Kernan .W.N, Viscoli .C.M, Brass .L.M, et al. Phenylpropanolamine and the risk of hemorrhagic stroke. N Engl J Med 2000; 343(25):1826-32.
19. Kernan .W.N, Viscoli .C.M, Brass .L.M, et al. Phenylpropanolamine and the risk of hemorrhagic stroke. N Engl J Med 2000; 343(25):1826-32.

רשימת מקורות



התסמונת ע"ש סילבר

**ד"ר ג'ון סילבר תאר
כבר ב-1966 שתי
משפחות עם פרפליגיה
ספסטית שנמצאה
בהם אמיוטרופיה
בשרירים הקטנים
בכפות הידיים. היום,
מוכרת התסמונת
כבעלת קשת קלינית
רחבה**

פרופ' אבי עורי

פרפליגיה ספסטית משפחתית (Familial spastic paraparesis) היא נכות המופיעה בדרך כלל בגיל הילדות, ואיננה מתקדמת בגיל הבגרות. הניסיון הקליני מראה כי גם אצל הלוקים בתסמונות קבועות, ולא מדרדרות, יש לצפות לדרדרון תפקודי לאחר מחלה חדה, תאונה, שברים וכיו"ב. הניחוש שנכפה על הנכה, מדרדר את מצבו התפקודי. לאחרונה הודמן לנו לטפל בשני אנשים שלקו בתסמונת סילבר שמצבם הדרדר לאחר שבר בגפיים. התסמונת קרויה גם בשם: Spastic Paraplegia With Amyotrophy Of Hands And Feet Or Silver Spastic Paraplegia Syndrome.

ד"ר ג'ון סילבר תאר עוד ב-1966 שתי משפחות עם פרפליגיה ספסטית שנמצאה בהם אמיוטרופיה בשרירים הקטנים בכפות הידיים. התורשה היא אוטוסומלית דומיננטית, תחילת ההפרעות בהליכה מופיעה בגילאים 8-40, ואילו המעורבות בידים נצפת בין הגילאים 14-60. לעתים נצפתה גם הפרעה בתחושת הוויברציה בגפיים התחתונות בקרב המבוגרים באותן משפחות. רק בשנים האחרונות התגלה הגן האחראי לתסמונת זו, שמיקומו 11q13, 11q12-q14. locus.

התסמונת של פרפליגיה משפחתית היא בעלת קשת קלינית רחבה. אלו תסמונות גנטיות

המתאפיינות בחולשה ספסטית של פלג הגוף התחתון. הוארינט של סילבר כולל גם אמיוטרופיה בשרירים הקטנים של כפות הידיים. אין לבלבל תסמונת זו עם תסמונת סילבר-ראסל Silver-Russell syndrome על שם אלכסנדר ראסל מ"הרסה" ירושלים והנרי סילבר שתארו ננסים, חלקם לוקים בפיגור שכלי, עם שינוי שלד אסימטרי ועוד. (תסמונות הקרובות לתסמונת סילבר: Strumpell-Lorrain disease).

תיאור מקרה ראשון

אישה בת 61 ילידת קוצ'ין, שני הוריה בני דורים, יש לה עוד 4 אחים ואחיות וכולם לוקים בתסמונת. ב-1962 אושפזה עקב פרפליגיה ספסטית, התגברות לורדוזיס מותנית. היא נישאה לאדם בריא ולא קרוב משפחה, ילדה 3 ילדים ותפקדה כל השנים כאם וכעקרת בית כשהיא נעזרת בשני מקלות.

לאחרונה מעדה בביתה, ונגרם לה שבר תת-ראשי בעצם הפמור השמאלית. השבר קובע כירורגית והיא הופנתה לטיפול שיקומי במחלקתנו. מלבד יתר לחץ דם, לא נמצאו ממצאים נוספים לפרפליגיה הספסטית וניוון שרירי כפות הידיים. היא ניסתה בכל כוחה לחזור לתפקד כמו לפני הנפילה, אך תקופת הניחוח הארוכה יחסית, באשה זו הסובלת נכות נוירולוגית קודמת, לא אפשרה לה בסופו של דבר לקום מכסא הגלגלים. מטרת האשפוז השיקומי היו לפיכך, ראשית לסגלה לעובדה שנכותה התפקודית הוחמרה, ולשקמה לתפקוד מירבי על כסא הגלגלים.

תיאור מקרה שני

אשה ערבית בת 24, הסובלת מפרפליגיה ספסטית משפחתית, חולשת שרירי כפות הידיים ופיגמנטציה בפנים ובצוואר. היא התקבלה לשיקום לאחר שבר מלאולרי ימני שטופל בקיבוע על ידי גבס. היא דיווחה על נפילות חוזרות קודם לנפילה האחרונה וגם לאחר הסרת הגבס וניסיונות טיפול שיקומי, לא חזרה להליכה כמקודם אלא בעזרת מקלות וקביים. היא חזרה לעבודתה כמזכירה. יש לה אחות הלוקה בתסמונת זוה.

האדם מאחורי התסמונת

John Russell Silver נולד למשפחה יהודית בלונדון ב-1931. הוא סיים את לימודי הרפואה ב-1954.

במשך שנה עבר עם פרופ' לודוויג גוטמן בביה"ח הלאומי לשיקום נפגעי חוט השדרה בסטוק מנדוויל, אנגליה.

לאחר שרות בחיל האוויר המלכותי, המשיך את עבודתו בביה"ח מידלסקס בלונדון, וחזר לעבוד במחיצתו של פרופ' גוטמן. עד פרישתו לגמלאות ב-1993, פרסם למעלה ממאה מאמרים, רובם בנושאים הקשורים לנפגעי חוט השדרה וחלקם בהיסטוריה של הרפואה. בנוסף, פרסם ספר על ההיסטוריה של הפגיעות בחוט השדרה.

הערה אישית: את השתלמותי הראשונה בטיפול ושיקום נח"ש במרכז הספינלי בסטוק מנדוויל, אנגליה ב-1979, ארגנו עבורי סיר לודוויג גוטמן ופרופ' רפי רוזין. למזלי, מלבד סיר לודוויג, למדתי מנסינום העצום של תלמידיו הקרובים (הנס לודוויג פרנקל וג'ון סילבר היהודים, איזק נסיכה הפלסטינאי ו-ואגי אל-מסרי). עם סילבר פרסמתי מספר מאמרים: על תסמונת הסירינגומיאליה שלאחר חבלה ספינלית, על סיבוכים נדירים כמו קרע דיפרגמטי בנח"ש או פרפליגיה ממקור מוחי, וכן מאמר היסטורי על הקשר בין בן-גוריון לגוטמן מ-1949 ואילך. לד"ר סילבר קרובים בארץ והוא שומר על קשר חם עם תלמידיו וידידיו.

פרופ' אבי עורי, מרכז רפואי "רעות" והפקולטה לרפואה ע"ש סאקלר, תל-אביב
דוא"ל: aohry@bezeqint.net

רשימת מקורות

1. Vernon JD, Silver JR & Ohry A. Post Traumatic Syringomyelia. Paraplegia, 1982;20: 339-364.
2. Teddy PJ, Silver JR, Baker JH & Ohry A. Traumatic cerebral flaccid paraplegia. Paraplegia, 1984; 22:320-324.
3. Jamous MA, Silver JR, Ohry A & Zeilig G. Spinal cord injury associated with blunt traumatic rupture of the diaphragm. Injury, 1989; 20:149-15
4. Ohry A, Vernon JD & Silver J. Post traumatic syringomyelia. Harefuah, 1981;100:340-341.
5. Ohry A & Silver JR, Ludwig Guttman and Ben-Gurion: an early account of the rehabilitation facilities in Israel J Med Biography 2006;14:201-9



חדש בסל התרופות

דיאגנוזות אחרות וכאשר נקבע כי חולים אלה הם בעלי סיכון גבוה לפתח טרשת נפוצה מוכחת קלינית.

מתן התרופה בשלבים הראשונים, מפחית את הסיכון לפתח טרשת נפוצה מוכחת קלינית ומעכב התקדמות דרגת נכות. בעקבות האישור הנ"ל, הופך הטיפול בבטאפרון שהינו טיפול במינון גבוה ובתדירות גבוהה, לתרופה היחידה שהשלימה את קבלת האישור להתוויה המורחבת ביותר משלביה המוקדמים של המחלה ועד לשלבים המתקדמים. בטאפרון הינה התרופה היחידה שהוכחה עיכוב התקדמות דרגת הנכות בקרב מטופלים לאחר התקף ראשון של טרשת נפוצה.

מחקר: אוזילקט מעכבת את התפתחות הפרקינסון

ממצאים ראשוניים ממחקר ה-ADAGIO, מחקר בינלאומי רחב היקף, מראים כי "אזילקט", תרופת מקור של טבע המטפלת בתסמיני מחלת הפרקינסון, היא התרופה הראשונה והיחידה בעולם שהצליחה עד כה להוכיח יעילות בהאטת קצב הידרדרות המחלה אצל חולי פרקינסון ולעכב את התפתחותה. במסגרת ניסוי ה-ADAGIO, נבחנה השפעת הטיפול באזילקט על מהלך המחלה של 1176 חולים הנמצאים בשלב מוקדם של המחלה, ואינם מטופלים באופן תרופתי. החולים חולקו באופן אקראי, שני שליש מהם קיבלו אוזילקט 1 מ"ג ו-2 מ"ג בטיפול מוקדם (מתחילת הניסוי למשך 72 שבועות), יתר החולים קיבלו פלצבו במשך 36 שבועות ראשונים ולאחר מכן התחילו טיפול מאוחר באזילקט 1 מ"ג ו-2 מ"ג למשך 36 שבועות. ניתוח תוצאות הניסוי התבסס על השינוי בסקאלת המדידה UPDRS - Unified Parkinson's Disease Rating Scale - סקאלת המדידה המקובלת ביותר להערכת חומרת המחלה על ידי דירוג יכולתו של החולה לבצע משימות חשיבתיות ותנועתיות, כמו גם פעילויות של חיי היומיום, וכלל מדידות בשלושה חיתוכים:

- שיפוע הקו המייצג את אוזילקט לעומת שיפוע תרופת הדמה בשלב הראשון של הניסוי (שבועות 0-36).
- השינוי מנקודת ההתחלה של הניסוי לשבוע 72.
- השוואת השיפועים של הגרפים המייצגים את החולים שהחלו בטיפול מוקדם מול אלו שטיפולם נדחה, בשבועות 48-72 בהם כל החולים טופלו באזילקט.

פרוטוקול הניסוי התבסס על הנחיות והמלצות הרשות האמריקאית למזון ולתרופות (FDA). הניסוי נמשך 18 חודשים ונערך ב-129 מרכזים רפואיים ב-14 מדינות ובכללן ישראל.

במהלך השבועות הקרובים יעשה ניתוח נרחב של תוצאות הניסוי ואלו יוצגו לקהילה המדעית במסגרת כינוס ה-EFNS במרדכי באוגוסט 2008. ממצאי המחקר מבושרים על פריצת דרך משמעותית בטיפול בחולי פרקינסון בעקבותיה תיבחן מחדש האסטרטגיה הטיפולית במחלה, זאת משום שיתר התרופות לפרקינסון הזמינות כיום נבדקו והוכיחו יעילות רק בטיפול בסימפטומים של המחלה.



*המידע הועבר על ידי חברות התרופות

AVONEX לעומת REBIF

מחקר חדש שתוצאותיו התפרסמו בעיתון הרפואי Current Medical Research and Opinion השווה בין היעילות הקלינית של AVONEX (30 מ"ג) לעומת REBIF (44 מ"ג), בחולים עם טרשת נפוצה מסוג התקפי נסיגתי בטווח טיפול של 18-30 חודשים.

החוקרים מצאו כי לא קיים הבדל בין שני המוצרים במדרג של מוגבלות פיזית של החולים (25.8% למטופלי AVONEX לעומת 26.7% במטופלי REBIF). כמו כן, לא נמצא הבדל בקצב ההתקפים ופעילות המחלה במרדכי MRI. הבדל משמעותי היה בשיעור הנוגדנים המנטרלים: 19% מחולי REBIF, לעומת 0% בחולי מטופלי AVONEX. חולים אשר אצלם הופיעו נוגדנים הראו פעילות מחלה מוגברת באופן מובהק לעומת חולים ללא נוגדנים. הבדל נוסף נצפה בשיעור תופעות הלוואי אשר היה נמוך יותר במטופלי AVONEX. החוקרים מסכמים את תוצאות המחקר בכך שלמעשה אין הבדל משמעותי ביעילות הקלינית בין המוצרים, אולם יש הבדל בפרופיל הסבילות והבטיחות שלהם.

ערכה חדשה לבטאפרון והתוויה חדשה לטיפול לאחר התקף ראשון

במטרה לשפר את נוחות השימוש בתרופה בטאפרון, החליטה חברת "באייר-שרינג פארמה" העולמית, לבצע מספר שינויים בערכה. שינויים אלו הינם שיפורים אשר יקלו על הכנת הזריקה, ועל כן יעניקו נוחות וגמישות גדולים יותר בטיפול בטרשת נפוצה. השינויים הם בעזרים הנלווים בלבד. לא נעשו שינויים בהרכב התרופה.

השיפור הראשון הינו מארז חדש המכיל 15 אריזות יחידניות, כל אריזה מכילה את כל הנדרש להזרקה: בקבוקון עם בטאפרון, מזרק חדש עם נוזל המהול, מתאם מיסקינג'ט חדש אשר המחט כבר מחוברת אליו, ושני מגבונים אלכוהול. סידור נוזל זה, בו כל המרכיבים הנחוצים להזרקה בטאפרון ארוזים יחד בקופסא אחת קטנה, יסייע לא לשכוח פריטים להזרקה, במיוחד בנסיעות מחוץ לבית.

השיפור השני הינו "מתאם שלוש-כיווני" חדש אשר המחט מחוברת אליו באופן בטיחותי, המפחית את שלבי המסת אבקת בטאפרון. שינוי זה מפשט את תהליך ההזרקה.

השיפור השלישי הינו מחט מסוג G30 חדשה. זוהי המחט הדקה ביותר הניתנת לשימוש בזריקות מתחת לעור, אשר מסייעת לשפר עוד יותר את נוחות ההזרקה.

בעקבות פרסום תוצאות מחקר "בנפיט" נרשמה התוויה חדשה ומורחבת ע"י משרד הבריאות בישראל לתרופת הבטאפרון המיוצרת על ידי חברת "באייר-שרינג פארמה" העולמית.

ההתוויה המורחבת ניתנה לטיפול בבטאפרון מהתקף ראשון של טרשת נפוצה בשלבים מוקדמים, לטיפול בחולים שחוו אירוע בודד חריף של איבוד מיאלין מלווה בפעילות דלקתית, הדורש טיפול סטרואידי בעירי, עדות לשינויים ב-MRI אופייני לטרשת נפוצה, כאשר נשללו





18.7%, כאשר אוכלוסייה שהוצאה מהמחקר כללה מספר חולי פרקינסון שהחלו את השימוש בסטטינים לאחר האבחון של מחלת פרקינסון.

בהשוואת התוצאות נמצאה שכיחות גבוהה יותר של משתמשים בסטטינים בקרב קבוצת הביקורת ביחס המעיד על 55% סיכוי לירידה בסיכון לחלות במחלת פרקינסון. קשר בין השימוש בסטטינים הצביע על נטייה לטובת אוכלוסיית הביקורת.

קיימים מספר חסרונות באיסוף הנתונים של שתי קבוצות אוכלוסיית הנבדקים כשהחשוב מביניהם מתבסס על זיכרון החולים, שימוש בסטטינים, מנגנון ההגנה של הסטטינים אינו נהיר דיו, ודרושים המשך מעקב ומחקרים נוספים על מנת להבין דרכי פעולה אפשריות.

Angelika D. Wahner, Jeff M. Bronstein, Yvette M. Bordelon, and Beate Ritz Statin use and the risk of Parkinson disease
Neurology 2008 70: 1418-1422

לא על ה-MRI לבדו

כיום, כאשר אנו נתקלים בפני אירוע ראשון החשוד כטרשת נפוצה, לא רבים הכלים העומדים לרשותנו בניסיון החייו להתפתחות המחלה. מבין הכלים שניתנו לנו, החשוב ביותר הינו בדיקת MRI, הן בהערכת הסיכוי לאירוע נוסף והן בהערכת הסיכוי להתפתחות מגבלה עתידית.

נוסף לבדיקה חשובה זו יש מספר סמנים ביולוגיים, שהחשוב מביניהם הינו הבדיקה לפסים אוליגוקלונליים בנוזל השדרה. בדיקה זו יכולה להוסיף טפח לבדיקת MRI הן בתחום האפור כאשר תוצאת MRI אינה חד משמעית והן כאשר הבדיקה הראשונית של ה-MRI הינה תקינה.

לבדיקת הנחה זו נאספו 572 נבדקים מתחת לגיל 50 עם אירוע מבודד, שעברו סדרת בדיקות כולל בדיקת MRI של מערכת העצבים המרכזית וניקור מותני לבדיקת המצאות של פסים אוליגוקלונליים.

המאורע המבודד כלל ברובו תלונות האופייניות לדלקת עצב הראייה, כאשר יתר המקרים התפלגו באופן שווה בין סמנים של גזע המוח לסמנים של חוט השדרה.

מכלל אוכלוסיית הנבדקים 415 עברו ניקור מותני, מתוכם ב-254 נבדקים נמצאו פסים אוליגוקלונליים. במצרך הנתונים נמצא מתאם בין מספר הנגעים המוחיים שהופיעו בבדיקת ה-MRI לבין הימצאות פסים אוליגוקלונליים. הימצאות פסים אוליגוקלונליים העלתה את הסיכוי לפתח התקף נוסף בכפולה של 1.7 לעומת אוכלוסיית הנבדקים ללא הימצאות מקטע זה. לא נמצא קשר בין הימצאות פסים אוליגוקלונליים לבין התפתחות מגבלה תפקודית, אולם יש לסווג נתון זה במשכו הקצר יחסית של המחקר שהתפרסם על פני 3.3 שנים בממוצע.

בבדיקת המקרים בהם בדיקת MRI נמצאה תקינה, נמצא סיכוי לפתח התקף נוסף ב-23% מהנבדקים עם פסים אוליגוקלונליים לעומת 4% מהנבדקים עם בדיקת MRI תקינה והעדר פסים אוליגוקלונליים בנוזל השדרה.

מסיכום נתונים אלו אנו למדים על תרומתה הרבה של בדיקת נוזל השדרה בכלל, והן כפרט, בתתי אוכלוסיות הוללות בבדיקת MRI תקינה, או לחלופין כאשר תוצאות ה-MRI נמצאות בתחום האפור ואינן חד משמעיות.

M. Tintoré, A. Rovira, J. Rfo, C. Tur, R. Pelayo, C. Nos, N. Téllez, H. Perkal, M. Comabella, J. Sastre-Garriga, and X. Montalban
Do oligoclonal bands add information to MRI in first attacks of multiple sclerosis?
Neurology 2008 70: 1079-1083

מהפכת ה-ginkgo biloba?

אנו חיים בחברה בה הגיל הממוצע של האוכלוסייה נמצא בעלייה מתמדת, ועם עלייה זו גדלה שכיחות מחלות המתבטאות בירידה קוגניטיבית. תהליכים אלו מציבים בפנינו אתגר גדול בניסיונו למצוא תרופות המעכבות או מונעות התהוותם של תהליכים הקשורים בירידה קוגניטיבית. מחקר זה, המתפרסם על פני פרק זמן ממושך של 42 חודשים, בדק אפשרות של מניעה ראשונית בחתך אוכלוסייה מבוגר מעל גיל 85, של תכשיר ginkgo biloba.

לצורך המחקר נבדקו 118 משתתפים, מחציתם נטלו ginkgo biloba במינון של 240 מ"ג ביום המחולק לשלוש מנות שוות, ומחציתם נטלו תכשיר פלצבו. במהלך המחקר אובחנה ירידה קוגניטיבית של 21 נבדקים, מתוכם 14 בקבוצת הביקורת, לעומת 7 נבדקים בקבוצה שטופלה ב-ginkgo biloba. 29 נבדקים נפטרו, ו-10 נבדקים פרשו מהמחקר. בניתוח הנתונים נמצאה הקבוצה שנטלה ginkgo biloba עם נטייה בסבירות נמוכה לפתח ירידה קוגניטיבית, נטייה שלא הושפעה ממרכיבים כמו מין, חינוך, מחלות כרוניות או תת קבוצה של חלבון מסוג אפוליפופרוטאין E, אולם נטייה זו נמצאה ללא משמעות סטטיסטית. הכשל בהשגת משמעות סטטיסטית מיוחס במחקר למספר נבדקים קטן, במשך פרק זמן קצר.

בהשוואה של תופעות הלוואי לא נמצא הבדל משמעותי בין שתי הקבוצות, מלבד 7 מקרים של אירוע מוחי או אירוע מוחי חולף בקבוצה של ה-ginkgo biloba לעומת העדר מקרים בקבוצת הביקורת. נתון זה לא נצפה בעבודות קודמות ודורש המשך התייחסות ומעקב בעבודות הבאות.

בניתוח משני של הנתונים הבודק היענות לטיפול, נמצא מתאם בין היענות גבוהה לבין הגנה מפני ירידה קוגניטיבית, אולם בנתון זה נמצא מרכיב של הטעיה טבעית, מאחר ואנו מצפים שבאוכלוסייה ללא ירידה קוגניטיבית, היענות תהיה גבוהה מקבוצת הנבדקים הכוללת ירידה קוגניטיבית.

לסיכום התוצאות, אנו מוצאים נטייה לקשר הגנטי של ה-ginkgo biloba מפני השלבים הראשונים של ירידה קוגניטיבית, אולם לשם חיזוק הקשר דרוש המשך איסוף נתונים בקבוצת נבדקים גדולה יותר בפרק זמן ממושך.

H. H. Dodge, T. Zitzelberger, B. S. Oken, D. Howieson, and J. Kaye
A randomized placebo-controlled trial of Ginkgo biloba for the prevention of cognitive decline
Neurology, May 2008; 70: 1809 - 1817

הקשר בין פרקינסון לסטטינים

סטטינים הינה תרופה נפוצה המשמשת להורדת רמת הכולסטרול בדם. אולם, נראה שמנגנון הפעולה של הסטטינים נמצא קשור למנגנונים כימיים נוספים, בהשפעתו על מנגנון התגובה הדלקתי ותהליכים נירופורטקטיבים של מערכת העצבים המרכזית, במנגנון פעולה המפחית היווצרות של רדיקלים חופשיים, והשפעה שלילית על הפרשת ציטוקינים על ידי תאי מיקרוגליה.

במסגרת השערה של המחקר שבדק השפעת שימוש בסטטינים כגורם מגן במערכת העצבים המרכזית, נבדק הקשר הנירופורטקטיבי של סטטינים באמצעות 312 חולי פרקינסון לעומת 342 נבדקים בקבוצת הביקורת, במהלך השנים 2001-2007, בניסיון לאתר המצאות גורם מגן של השימוש בסטטינים על אוכלוסיית חולי הפרקינסון.

במהלך המחקר נבדק השימוש בסטטינים, באוכלוסיית הביקורת או באוכלוסיית חולי הפרקינסון. שיעור השימוש בשתי האוכלוסיות עמד על



האם העישון מזיק לבריאות?

מבין מגוון המחלות הניווניות של המוח, בולט בשכיחותו הרבה רעד ראשוני לסוגיו, המושפע הן מגורמים חיצוניים והן מגורמים פנימיים. מחקר זה ניסה לעקוב אחר הקשר בין עישון לבין רעד ראשוני, עם הנחת יסוד שעישון סיגריות יתבטא בירידת הסיכון להופעה של רעד ראשוני, כפי שידוע לגבי מחלת פרקינסון.

לצורך בדיקה זו נבדקו 3,348 נחקרים בחתך גילאים מעל 65, בפרק זמן ממוצע של 3.3 שנים. מתוך חתך אוכלוסיית המחקר נמצאו 397 מעשנים ו-77 נבדקים עם רעד ראשוני.

בניתוח התוצאות נצפתה בקבוצה עם הרעד הראשוני שכיחות נמוכה של מעשנים לעומת האוכלוסייה ללא הרעד, ברם נתון זה נמצא ללא משמעות סטטיסטית ניכרת עקב מספר נמוך של נבדקים עם רעד ראשוני.

בניסיון להבין את דרך הפעולה המאפשרת לעישון להגן מפני מחלות ניווניות של המוח דוגמת פרקינסון או MSA, נמצא תפקיד חשוב של הניקוטין הן ברמה התאית והן בבדיקות של חיות מעבדה. מעבודות אלו ניתן להסיק על תפקידו של הניקוטין כגורם מגן גם ברעד ראשוני.

תוצאות מחקר זה הינן מעניינות, אולם קיימות מספר הסתייגויות, כשהחשובות ביניהן כוללות גיל נבדקים מבוגר, ללא בדיקה של השפעת עישון בחתך גילאים צעירים יותר עם הופעה של רעד ראשוני, והקושי האבחנתי בין נבדק עם רעד ראשוני לנבדק עם פרקינסון בו מרכיב הרעד בולט תחילה.

Elan D. Louis, Julián Benito-León, Félix Bermejo-Pareja On behalf of the Neurological Disorders in Central Spain (NEDICES) Study Group Population-based prospective study of cigarette smoking and risk of incident essential tremor
Neurology 2008 70: 1682-1687.



בין הפטיש לסדן - על הסודיות הרפואית

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

עמרו אמונים לאדם שהאמין בכך, אל תגלו סודו ואל תלכו רכיל".

מלים אלה החקוקות בשבועת הרופא העברי, אותה ניסח ד"ר ליפמן היילפרין, מנהל המחלקה הנירולוגית בבית"ח הדסה בירושלים, בשנת 1952, מהוות מקדמת דנא את אחת מאבני היסוד של האתיקה הרפואית. "אני מתחייב לשמור את כל המידע שהגיע לאוזני לגבי החולים בסוד", הוא משפט שמופיע כבר בשבועה קדומה הרבה יותר, שבועת היפוקרטס. דברים זהים מופיעים בכללי האתיקה של ההסתדרות הרפואית.

עד כמה הרופאים שבינינו אכן מקפידים על יישום כלל זה? הרופא הח"מ זוכר כיצד בתקופת עבודתו במחלקה הנירולוגית בבית החולים בילינסון, היה נוהג לקבל הודעות טלפוניות ממפקד משטרת פ"ת שרצה לקבל דיווח על מצבו של נפגע תאונת דרכים זה או אחר שהובא לבית החולים. במקרים אחרים, חולים ביקשו להימנע ממסירת מידע על מחלתם לבני המשפחה, גם אם שררו ביניהם אחווה, שלום ורעות...

מבחינתנו פשיטא, ואין הדבר מעורר קושיה, כי חולה המאושפז בבית החולים, ובא אדם אחר, ואפילו יהא זה קרוב משפחתו (!), ומבקש לדעת פרטים על מצבו, הרי אסור לרופא לחשוף בפני אותו אדם את מחלתו ומצבו הרפואי של החולה, ללא הסכמת האחרון. המקרה הקשה יותר, הוא מצב בו החולה איננו בהכרה וממילא לא יכול לחוות דעתו האם מסכים הוא למסירת מידע לבן משפחה זה או אחר, האם או רשאי הרופא לחשוף פרטים בפני קרוב המשפחה החרד לגורל יקיריו? השאלה מתעצמת, כמובן, כשמדובר במחלות גנטיות או מדבקות. האם חלה חובה על רופא לגלות לאישה שבעלה אובחן כנשא נגיף האיידס? האם רשאי רופא למסור מידע גנטי לקרוב משפחה של האדם אותו בדק? האם רשאית רופאה לדווח לאמא שבתה הקטינה בהריון? בשורות הבאות לא נתיימר לתת תשובות לכל השאלות הללו, אלא לתאר בקווים בסיסיים את הדין הנוהג כיום בישראל בנושא הסודיות הרפואית.

חוקים להגנת המטופל

חוק זכויות החולה, שנחקק בשנת 1996, עיגן את זכות המטופל לסודיות בקובעו, כי "מטפל או עובד מוסד רפואי ישמרו בסוד כל מידע הנוגע למטופל שהגיע אליהם תוך כדי מילוי תפקידם או במהלך עבודתם". זכותו של החולה לסודיות רפואית עולה בקנה אחד גם עם האמור בחוק הגנת הפרטיות, הקובע כי פגיעה בפרטיות היא, בין היתר, פרסומו של עניין הנוגע למצב בריאותו של אדם. גם חוק חופש המידע, שנחקק בשנת 1998, קבע כי רשות ציבורית לא תמסור מידע שגילוי מהווה פגיעה בפרטיות, כמשמעותה בחוק הגנת הפרטיות.

למעשה, מאז חקיקת חוק יסוד כבוד האדם וחירותו בשנת 1992, במסגרת מה שזכה לכינוי "המהפכה החוקתית", ההגנה על הפרטיות "עלתה מדרגה" בפסיקה הישראלית והפכה לחלק מההגנה החוקתית על כבודו של האדם. חוק יסוד זה - "חוק יסוד" משמעו "חוק על", הגובר על חוקים "רגילים" ושלא ניתן לשנותו אלא בחוק יסוד - קובע כי "כל אדם זכאי לפרטיות ולצנעת חייו" וכי "אין פוגעים בסוד שיחו של אדם, בכתביו או ברשומותיו".

חלק בלתי נפרד, אם כן, מכבודו של האדם ומכבודו של החולה, היא השמירה על הסודיות הרפואית. יצוין כי בניגוד לזכויות אחרות, שקיים עליהן יכוח האם הן נכללות ב"כבוד האדם" עליו מדבר חוק היסוד, הזכות לפרטיות ולסודיות כתובות במפורש בחוק, ומכאן ניתן ללמוד על גודל חשיבותן.

מדע הרפואה לא יכול להתקיים ללא הסודיות הרפואית. אם אין שמירה על סודו של החולה, החולה לא "יפתח" עצמו ולא יגלה את סיפורו המלא, כך שהרופא לא יקבל את הפרטים החשובים לכיצוע האבחנה. מדינת ישראל אימצה את הדין האמריקאי, בהחשיבה את הצורך של חולה לשוחח בחופשיות עם רופאו עד כדי פטור מחשיפת הדברים בביהמ"ש. פקודת הראיות קובעת כי "רופא אינו חייב למסור ראיה על דבר הנוגע לאדם שנוקל לשירותו והדבר הגיע אליו תוך עבודתו כרופא והוא מן הדברים שלפי טיבם נמסרים לרופא בדרך כלל מתוך אמון שישמרו בסוד...".

המחוקק בפקודת הראיות הבחין בין דברים הנמסרים לרופא ולפי טיבם הם סודיים, לבין דברים הנמסרים לרופא ולפי טיבם אינם סודיים. בפסיקה נטו לאמץ את קנה המידה האמריקאי, לפיו יש להבדיל בין דברים המתרחשים בצנעה, לבין דברים המתרחשים בפומבי, היינו, מה שהרופא שומע ומגלה תוך כדי בדיקה בחדרו הסגור וכד' הם מטיבם דברים שבסוד רפואי, שהצנעה יפה להם, ולעומת זאת, עובדות הנראות לעין כל, המתרחשות בפומבי, אינן בגדר סוד: אין החולה יכול ללכת לרופא או לבית חולים בסוד - אנשים זרים יכולים לראות אותו בבואו ובצאתו, ולא הוא ולא הרופא עושים דבר להסתיר זהותם.

כך למשל, בפרשת ישמחוביץ שנידונה בבג"ץ, נקבע כי בעוד שממצא רפואי ודרכי הטיפול הם חסויים, העובדה שפלוגי נזקק לשירותו של רופא וכן המידע על עלות השירות אינם חסויים (פסק הדין עסק בחובתו של רופא למסור למס הכנסה כרטיסיות בהן מפורטים שמות מטופליו). ניתן לתמוה על כך. האם פרסום הידיעה כי מאן דהוא הלך למרפאה המטפלת בנשאי איידס, למשל, אינו מהווה פגיעה בפרטיות? (ראו פרשת עופרה חוזה הידועה). רצוי היה בהקשר זה ליצור אבחנה בין מחלות נפש או מחלות הקשורות במין ורבייה (עקרות, אין אונות וכו'), שם בדרך כלל עניינו של החולה שאפילו דבר ביקורו במרפאה

לא יפורסם ברבים, ובין מחלות אחרות, שם בדרך כלל אין עניין מיוחד לחולה שעצם ביקורו יתגלה.

דילמת הרופא

ראוי להדגיש, כי למידע רפואי יש חסיון יחסי בלבד (בניגוד למידע שעורך דין, למשל, קיבל במסגרת שיחותיו עם לקוחו, עליו חל חסיון מוחלט). המשמעות היא שאם מצא בית המשפט שהצורך לגלות את הראיה לשם עשיית צדק עדיף מן העניין שיש לא לגלותה, ניתן יהיה לחייב את הרופא למסור את המידע.

יש לשים לב כי לפי פקודת הראיות - הרופא "אינו חייב" למסור את הראיה, משמע לכאורה כי אם הוא רוצה, רשאי הוא לעשות כן. ברם, חוק העונשין קובע כי "המגלה מידע סודי שנמסר לו אגב מקצועו או מלאכתו ... ואינו נדרש לגלותו מכוח הדין, דינו - מאסר ששה חודשים". הצירוף של שתי ההוראות מלמדנו כי לרופא יהיה אסור למסור את המידע העומד בתנאי פקודת הראיות ועליו יהיה להודיע למבקש המידע כי מדובר במידע חסוי. היינו, הפגיעה בפרטיות הינה עבירה פלילית. כך גם לפי חוק הגנת הפרטיות הנ"ל הקובע כי הפוגע במזיד בפרטיות זולתו דינו מאסר 5 שנים.

חוק זכויות החולה קובע מספר חריגים לחובת הסודיות הרפואית ובהם מקרים שבהם "חלה על המטפל או על המוסד הרפואי חובה על פי דין למסור את המידע הרפואי". אחת מחובות אלה היא החובה הנוגעת לאי מניעת פשע: חוק העונשין קובע כי "מי שידע כי פלוני זומם לעשות מעשה פשע ולא נקט כל האמצעים הסבירים למנוע את עשייתו או את השלמתו, דינו מאסר שנתיים". סעיף זה יחול, כמובן, בנסיבות המתאימות, גם על רופאים. במילים אחרות, רופא יהיה חייב למסור מידע רפואי אם הדבר נחוץ כדי למנוע פשע (כגון: רופא השומע איומים של מטופל).

דין בהוראת חוק זו התעורר לפני מספר שנים בבית משפט השלום בכפר סבא. באותו עניין דובר באדם שהיה מוכר כחולה סכיזופרני, וביקש להתאשפז בביה"ח שלוותה. אותו אדם נבדק ע"י רופא פסיכיאטרי, שלא מצאה הצדקה לאשפוזו והחליטה לשחרר אותו. בתגובה, השתולל הנבדק ואיים על הרופא כי יהרוג את אביו. הרופא דיווחה על איומים אלה למשטרה, ונגד אותו אדם הוגש כתב אישום על איומים. בהכרעת דינו, מתח בית המשפט, בין היתר, ביקורת על מעשיה של הרופא וקבע, כי בהקשר זה של אי מניעת פשע נדרש שהרופא יתרשם על יסוד ראיות של ממש כי פלוני זומם לעשות מעשה פשע וכי על הסכנה הנשקפת מהחולה להיות סכנה ממשית. אין די בהפרחת אמירות בעלמא לחלל האוויר ע"י המטופל בעת התקף כעס והתרופפות עצבים, ולכן במקרה זה, כך קבע בית המשפט, גברה חובת הסודיות על חובת מסירת המידע: "האמירה הסתמית 'אני אהרוג אותו', שנאמרה בסערת

רוחות יחד עם אמירות נוספות כגון "נמאס לי" ו"אני אתאבד", אינה יכולה להקים תחזית מבוססת כנדרש, ללא גיבוי בהתנהגות אלימה קודמת של הנאשם כלפי האב (או בן משפחה אחר) הידועה לרופא מהיכרותה עם המטופל, או מציאת חיזוק לקיומו של חשש כזה... מבחינה פסיכיאטרית, הערכת הסיכון לאלימות מצד מטופל המשמיע איומים היא הערכה מקצועית שצריכה להתבסס הן על הבדיקה הקלינית, הן על נתונים אישיים (כמו סוג הפתולוגיה הנפשית, שימוש בחומרים פסיכואקטיביים, אירוע טראומטי שנחווה לאחרונה) והן על ההיסטוריה ההתנהגותית של המטופל... מעדות הרופא התרשמתי, כי לא נעשתה במקרה דנן כל הערכת סיכון מקצועית המבוססת על מארג נתונים כאמור לעיל... אם אכן התרשמה הרופא ממצבו הנפשי הנסער של המטופל, וחששה מהשלכותיו האפשריות, אך ללא שהתקיימה תחזית מבוססת כי הוא עלול לממש את האיום, היה עליה לאשפוז לצורך השגחה רפואית בביה"ח... התנהגות הממסד הרפואי במקרה זה היתה כה מקוממת ומנוגדת למוסריות ולאתיקה הרפואית, עד כי יש בה להקים לנאשם הגנה מן הצדק..."

במבט ראשון, פסק הדין עשוי לעורר בקרב ציבור הרופאים תחושה קשה של "בין הפטיש לסדן" - מה היה פוסק בית המשפט אם הרופא לא הייתה מדווחת למשטרה, והחולה, חלילה, היה הורג את אביו (והיו מקרים מעולם)? אולם יש לשים לב כי עיקר "קצפו" של בית המשפט במקרה זה יצא על "תפיסת המקל משני קצותיו" ע"י הרופא, שכן ממה נפשך: אם הרופא חששה ממעשי הנאשם היה עליה לאשפוזו ואם לא חששה ממעשי הנאשם - לא היה מקום לדווח למשטרה.

מקרה נוסף בו חלה על רופא חובה על פי דין למסור מידע הוא ההוראה בפקודת התעבורה, הקובעת כי רופא המטפל באדם שמלאו לו שש עשרה שנים ומאבחן אצלו מחלה שהוא סבור כי בעטייה אותו אדם עלול לסכן בנהיגתו את עצמו או את זולתו, חייב לדווח על כך למכון הרפואי לבטיחות בדרכים.

מבחן הניירולוג

במקרה זה עשויה להתעורר שאלה על איזה רופא חלה חובת הדיווח? כך למשל, אדם שנבדק בבית החולים ע"י ניירולוג בשל התקפים אפילפטיים חדים. הניירולוג מפנה אותו בסיום הטיפול להמשך מעקב אצל רופא המשפחה. הניירולוג סבור כי אותו אדם, בשלב זה של מחלתו, מסכן את הציבור אם ימשיך לאחוז הגה בידיו. האם חובת הדיווח תחול על הניירולוג או שהניירולוג יצא ידי חובתו בהפניה לרופא המשפחה, וחובת הדיווח תחול על האחרון? כך או כך, יש להיזהר, כי מקרה דוגמת זה לא "יפול בין הכיסאות" באופן שאינטרס השמירה על שלום הציבור יימצא נפגע.

שבור את הראש 4 | ליאור ליאני

מאונך:

1. אורות מנצצים מלווים בנקודות שחורות בשדה הראיה
8. מזר לגמרים, השחית
9. בסיס
10. גז רדיואקטיבי
12. היפרפלזיה
13. תגובה לא רצונית של שריר
15. משקה עלים טוב לחולים
16. הנשיא הראשון של דרום קוריאה
17. נויורולוג צרפתי, מורו של פרויד
19. הרוצח הראשון
20. חומר כימי המיוצר בבלוטות
21. הפרשה ממערכת העיכול
22. מבנה במוח הקשור לאינסטינקטים ולרגשות
24. אחת המתכות
26. ממלכה קדומה
28. מערכת של נזירונים דופמינרגיים
31. כלב שעשועים סיני
33. חומר המסוכן לאדם
34. מנצח
35. הבאת צאצא לעולם

7			6		5	4	3	2		1
	9							8		
				12					11	10
	16			15		14				13
		19			18		17			
			21							20
				23			22			
27						26		25		24
	30						29	28		
		33							32	31
			35							34

23. רקמת החיבור המיוחדת של מערכת העצבים המרכזית
24. כעס
25. מין ירק מאכל
27. קולב
29. קצה עמוד השדרה של בעלי חיים
30. מטרה
32. התעורר

פרכסת

11. עיירה בדרום
12. לגמו
14. פקקת בעורק
17. פן
18. אדם אוכל אדם
19. ציפור זעירה
21. כיוון

מאונך:

1. תסמונת הכוללת הופעת "טיקים"
2. אחד הצבעים
3. הרוצח הראשון
4. יחידת הספק
5. פקיד במס הכנסה (ר"ת)
6. שיטה הודית להרפיה
7. תעוקה, כאב בשל עווית או הרגשת חנק

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.



על המדריך

אופטימיות מבין ההריסות

ביקורת על הספר "קמתי ונפלתי וקמתי שוב" / גרשון אקשטיין

ד"ר בלה גרוס

כאשר מתפוגג הערפל הראשוני מסתבר שבעקבות האירוע המוחי חווה האדם מכה קשה שבעקבותיה כביכול נהרס לחלוטין עולמו. בספרו החשוב "קמתי ונפלתי וקמתי שוב", מצליח אקשטיין לטעת תקווה אצל כל פגועי האירוע המוחי בדרגות החומרה השונות. תיאור זה חי ואמין של השינויים מחד, והגבורה שבהתמודדות היום יומית מאידך, יתנו לקורא שנפגע כלים חשובים בתהליך השיקומי ואף יאפשרו לסובבים אותו, בני משפחתו וחברים, להגיע להבנה טובה יותר לשינוי שחל אצל הנפגע לקבל את השינוי ולעזור לו למצוא את אט את את נתיבו אל העולם החדש שאליו נקלע.

תיאורו האישי והמרגש של אקשטיין חשוב להבנת התהליך שעובר על הנפגע, תהליך אליו אין איש, כולל הנפגע, מודע. החשיכה, חוסר התובנה, הנכות, הבושה, שינוי ההתנהגות וחוסר ההשלמה, מתוארים בצורה חיה על ידי הכותב. קטע זה בספר הוא חיוני לתהליך השיקום, המודעות לשינוי ולנכות. השיקום הוא איטי, ללא קיצורי דרך ולא תמיד כפי שרוצים.

הספר מכון ומדריך הן את הפגוע והן את הסביבה לגבי שלבי ההתמודדות עם המחלה: מודעות לפגיעה, זיהוי הליקויים, הפנמת המצב וקבלתו, מורכבות התהליך השיקומי הכולל בתוכו שיקום מוטורי, נפשי, חברתי וכו'. בכתיבתו הרהוטה מוכיח אקשטיין כי כל מי שחווה אירוע מוחי והסובבים אותו, נדרשים לתעצומות נפש כדי להתבונן קדימה בתקווה ולחזור לתפקוד רגיל ככל הניתן במסגרת המוגבלויות. זו גישה ריאלית ואופטימית המחזקת ומעודדת ובעצם מהווה קברצת תמיכה לכולם.

ד"ר בלה גרוס, מנהלת המחלקה לנירולוגיה והיחידה לשבץ מוחי, בי"ח לגליל המערבי, נהריה, דוא"ל: bella.gross@naharia.health.gov.il

