

מרץ 2012 | גליון מס' 9

נוירולוגיה

JINA - Journal of the Israeli Neurological Association

כתב העת של האיגוד הנוירולוגי בישראל



הדמיה בניתוחי מפרצות
מוחיות

28

המערכת האנטרינזית
של המוח במצבי
בריאות וחולי

16

Normal Pressure
Hydrocephalus

10

"נוירולוגיה", כתב עת האיגוד הנוירולוגי בישראל,
גליון מס' 9, מרץ 2012



פרופ' דוד טנה
עורך
מזכיר האיגוד הנוירולוגי
בישראל, מרכז "סגול" למדעי
המוח, המרכז הרפואי ע"ש
שיבא, תל השומר



פרופ' עמוס קורצ'ין
עורך
מחלקת עצבים, המרכז
הרפואי תל אביב,
בית הספר לרפואה,
אוניברסיטת תל אביב

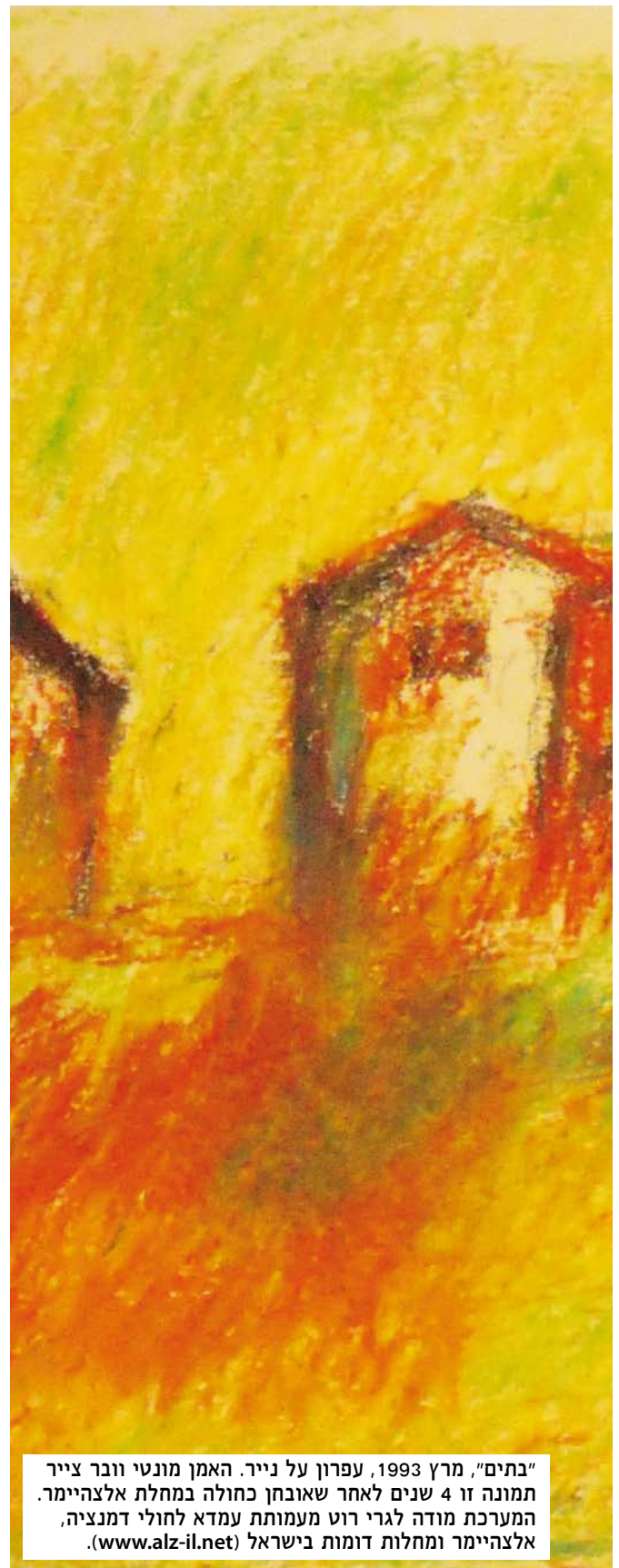
עורכים: פרופ' דוד טנה, מזכיר האיגוד הנוירולוגי בישראל, מרכז "סגול" למדעי המוח, המרכז הרפואי ע"ש שיבא, תל השומר ופרופ' עמוס קורצ'ין, מחלקת עצבים, המרכז הרפואי תל אביב, בית הספר לרפואה, אוניברסיטת תל אביב **עריכה וריכוז מערכת:** רינת אלוני **עיצוב גרפי:** רונן סאס

חברי מערכת: פרופ' יהודית אהרון-פרץ - רמב"ם, ד"ר ברוך אלעד - רופא עצמאי, מכבי שירותי בריאות, ד"ר אילן בלט - שיבא, פרופ' יצחק ווירגין ז"ל - סורוקה, ד"ר שרון חסין - שיבא, פרופ' אלכסנדר לוסוס - הדסה, פרופ' רונן לקר - הדסה, ד"ר אמנון מוסק - איכילוב, ד"ר רון מילוא - ברזיל, פרופ' ישראל שטיינר - רבין

משתתפים: ד"ר אלון אברהם, ד"ר דוד אוריון, רינת אלוני, ד"ר שחר ארזי, פרופ' נתן בורנשטיין, ד"ר סיון בלוק, ד"ר אילן בלט, ד"ר מתי בקון, ד"ר עודד גורן, ד"ר רויטל גנדלמן, ד"ר ליאור גרינבאום, פרופ' משה הדני, ד"ר שגיא הרנוף, ד"ר שרון חסין, ד"ר מירב טשורני, ד"ר ורד ליבנה, פרופ' לסלו ציבה, ד"ר רון מילוא, פרופ' מירי נויפלד, ד"ר אחינועם סוחר, ד"ר זאב פלדמן, ד"ר גליה צרפתי, ד"ר מאיר קסטנבאום, הילה שייס

הוצאה לאור: The MEDICAL Group **מנכ"ל:** שלמה בואנו **סמנכ"ל:** רונית בואנו **מנהלת שיווק ומכירות:** דנית אור **מנהלת הפקה:** שירה אביסרור **מערכת:** פורום מדיה בע"מ, רחוב הברזל 34 תל אביב **טל'** 03-7650500 **פקס** 03-6493667 **כתובת למשלוח דואר:** מדיקל, ת"ד 53378 תל אביב 61534 **דוא"ל:** info@themedical.co.il

כל הזכויות שמורות. www.israel-neurology.co.il. אין המערכת מתחייבת להחזיר כתבי יד. אין להעתיק, לשכפל, לצלם, לתרגם ולאחסן במאגר מידע או להפיץ מגזין זה או קטעים ממנו בשום צורה ובשום אמצעי, אלקטרוני, אופטי או מכני ללא אישור בכתב מהמוציא לאור ומהאיגוד הנוירולוגי. כל המידע, הנתונים והדעות הכלולים במגזין הנם למידע בלבד ואין לראות בהם המלצה או יעוץ לקורא, בין באופן כללי ובין באופן אישי לצורך מתן טיפול רפואי. הכתבות המוגשות מטעם הרופאים מייצגות את דעתם בלבד והינן באחריותם המלאה. בכל מקרה יש להוועץ לפני מתן טיפול. הפרסום במגזין הנו באחריות המפרסמים בלבד ואין המערכת אחראית על תוכן המודעות ועיצובן. אם ברצונך להסיר את שמך ממאגר ההפצה אנא שלח את פרטיך כולל כתובת לפקס: 03-6493667 טל"ח



"בתים", מרץ 1993, עפרון על נייר. האמן מונטי וובר צייר תמונה זו 4 שנים לאחר שאובחן כחולה במחלת אלצהיימר. המערכת מודה לגרי רוט מעמותת עמדה לחולי דמנציה, אלצהיימר ומחלות דומות בישראל (www.alz-il.net).

מדורים	06 משולחן המערכת
38 שאל את המומחה	דוד טנה
אילן בלט, רויטל גנדלמן, מירי נויפלד	07 הספד לפרופ' יצחק ווירגין ז"ל
40 במבט חטוף	ישראל שטיינר
רון מילוא	ראיון
31 כינוסים מסביב לעולם	08 ראיון עם פרופ' תלמה הנדלר
42 תיאור מקרה	רינת אלוני
פרכוס וסימני צד בגבר עם נגע בגרעיני הבסיס	סקירות
ורד ליבנה	10 Normal Pressure Hydrocephalus
44 תחנת מחקר	אחינועם סוחר, גליה צרפתי, זאב פלדמן, שרון חסין
46 במבט אישי	16 המערכת האינטרינזית של המוח
לסלו ציבה	שחר ארזי
47 בית מרקחת	20 מחלת פרקינסון והפרעות שליטה בדחפים
48 טוב מראה עיניים	מאיר קסטנבאום
נירולוגיה ועור	23 תובנות חדשות בהבנת הארכיטקטורה
הילה שיים	הגנסית של מחלות מורכבות במערכת העצבים
	ליאור גרינבאום
	27 מחקר COSS
	סיון בלוק, נתן בורנשטיין
	28 הדמיה בניתוחי מפרצות מוחיות
	עודד גורן, מתי בקון, דוד אוריון, משה הדני, שגיא הרנוף
	32 נזק לחוט השדרה, זנב הסוס והפלקסוס
	הברכיאלי או הלומבוסקרלי כתוצאה
	מהקרנות
	אלון אברהם
	34 Progressive multifocal
	leukoencephalopathy and the JC virus
	מירב טשורני

חברים יקרים,

אני שמח לבשר על חידוש חשוב בפעילות המדעית של האיגוד. האיגוד הניירולוגי יצא ב"קול קורא" להגשת בקשות למענק מחקר עבור פרויקט לאומי רב-מרכזי בנושא שיתרום ערך מוסף לניירולוגיה בישראל ולקידום מטרת האיגוד. אני פונה לקבוצות מחקר המעוניינות בכך להתארגן ולהגיש בקשות למענק המחקר. פרטים נוספים ניתן למצוא באתר האיגוד. אתר האינטרנט של האיגוד הניירולוגי מתחדש ונמצא בתהליך של הרחבה ושדרוג. סילכם מחמנים להיכנס ולהתעדכן ב-www.israel-neurology.co.il. לבסוף, ברכות חמות לפרופ' נתן בורנשטיין על בחירתו לתקופת כהונה נוספת כיו"ר האיגוד הניירולוגי בישראל- המשך עשייה מוצלחת.

בבברכה,

פרופ' דוד טנה,

מרכז "סגול" למדעי המוח והמחלקה לניירולוגיה,
המרכז הרפואי ע"ש שיבא, תל השומר
דוא"ל: tanne@post.tau.ac.il

הכנס השנתי של האיגוד הניירולוגי התקיים לאחרונה בנצרת. היה זה כנס בעל רמה מדעית גבוהה, השתתפות ערה ומלאה ואווירה חברתית מצוינת. מעבר לתוכנית המדעית העשירה התקיים אירוע חברתי שהתמקד בהעצמה קוגניטיבית (Cognitive enhancement) באנשים בריאים ונערך פולמוס ער ומרתק אשר התמקד בהיבטים מדעיים, אתיים ומעשיים. הכינוס הניירולוגי הבא יתקיים בירושלים.

האיגוד הניירולוגי העניק השנה, לראשונה, אות מופת על מפעל חיים עבור תרומה משמעותית לתחום הניירולוגיה בישראל. זוכי האות הינם פרופ' עודד אברמסקי ופרופ' עמוס קורצ'ין, על תרומתם יוצאת הדופן ופורצת הדרך למחקר ולטיפול במחלות ניירולוגיות ולביסוס וקידום הניירולוגיה בישראל. האות ניתן בטקס חגיגי במהלך הכינוס. בשם חברי האיגוד אני מבקש לברך שוב את הזוכים בפרס חשוב זה, המבטא את הכרתנו בהישגיהם ובתרומתם הייחודית.

האיגוד הניירולוגי

מערכת כתב העת
"ניירולוגיה" והעורכים

מתאבלים על פטירתו בטרם עת של

פרופ' יצחק ווירגין ז"ל

חבר יקר ואיש מקצוע מוערך
ומשתתפים בצער המשפחה

פרופ' יצחק ווירגין ז"ל

דברי הספד מאת ישראל שטיינר

הספדים, גנרית, נוטים לפאר, לברך ולהלל

ביתר. הגזמה הינה מילת המפתח. אבל הספד זה על חברנו פרופ' יצחק ווירגין אשר נפטר בגיל 56 ממחלה ממארת, הינו אמת ונכון.

איציק, הכינוי אשר עימו זיהה עצמו גם במכשיר הטלפון הסלולרי שלו, קורץ מחומרים אחרים. צנוע, נטול כל שטיקים, מנייריזמים או זיוף. הרי לכם אדם שדיבר רק כאשר היה לו באמת מה להגיד, לעיתים גם זה רק בסביבה בה הרגיש שאמירתו תתקבל, תיכרך ותוערך באופן ענייני. איש משפחה למופת, חבר, משכיל רחב אופקים ונידולוג אקדמי מהשורה הראשונה.

יליד ירושלים, בוגר התיכון שליד האוניברסיטה ובית הספר לרפואה של האוניברסיטה העברית, אשר רכש התמחות בניירולוגיה בבית החולים הדסה בירושלים, השתלם במכון הניירולוגיה באוניברסיטת קולומביה בניו-יורק אצל פרופ' נורמן לטוב ונבחר, בגיל צעיר יחסית (47), למנהל המחלקה לניירולוגיה בבית החולים סורקה בבאר שבע. תחום תת התמחותו היה מחלות דלקתיות של מערכת העצבים ההיקפית. בנושא זה ניהל מעבדת מחקר באוניברסיטת בן-גוריון אשר סיפקה גם שרות בתחום בדיקות נוגדנים לכל הארץ. מחקריי אשר התמקדו בנושא ההבנה והטיפול במחלות אלו וכפרס בתסמונת גילן-בריה, היו בעלי חשיבות רבה, פורסמו בעיתונות ניירולוגית מהשורה הראשונה וזכו לציטוטים מרובים. איציק היה קלינאי מעולה: סבלני, אינטגרטיבי, אינטליגנטי, אמפתי. לא לחינם השתתפו בהלייטיו גם מטופליו. הוא קדם את המחלקה לניירולוגיה בבית החולים סורקה מבחינה אקדמית והיה מורה מוכשר למתמחיו. בין השאר היה חבר בוועד האיגוד הניירולוגי ובוועד של האיגוד הניירולוגי-אימונולוגי, חבר ועדת בחינת ההתמחות בניירולוגיה ומשתתף קבוע בוועדות להענקת מענקי מחקר של המדען הראשי של משרד הבריאות.

החתום מטה לא ייחד באובייקטיביות, אך יכול לציין שהמגרעת היחידה באיציק לה נחשפתי הייתה צניעותו הקיצונית. האיש היה גביש של understatement, בלבושו, בהבעות פניו, בשפת הגוף ובתקשורת. היתרונות התגלו לאיטם אך כאשר נחשפו והגענו למהות, זכינו לחוויה נדירה. התמונה האחרונה שנחקקה במוחי הינה משעת הערנות האחרונה שלו: הבעת ההתנצלות וחיוך המבוכה על פניו כאשר נאבק על נשמתו מחובר למסכת חמצן, כאומר: "אני לא אשם שהבאתי את זה עליכם".

איש צדיק וענו היה. במערכת ברוטאלית, כוחנית וחסרת כל סנטימנטים הסתובב לו אדם אשר לא נדחף, לא דרך, לא פגע, לא העליב. נשמה זכה וטהורה. כשנתבקש להעריך מועמדים לקידום – כתב את חוות הדעת הכי מפרגנות. כשנתבקש לתת יעוץ מקצועי – היה נכון לנסוע הכי רחוק שצריך. כאשר חשב אחרת, התנסח באופן שהיה ברור שקורם כל אינו רוצה לפגוע. אינני זוכר פעם אחת שהרים קולו. גם כאשר ידע שעשו לו עוול, שהרעו לו, שרצו להכאיב לו, היו תגובותיו מבוקרות, שקולות ובשליטה.



לא ניתן יהיה למצוא ולו אדם אחד אשר איציק פגע בו או העליבו או מישוהו אשר חשב עליו רע.

השקט של איציק היה סם שרק הוא ידע להפיק ולשווק. במשברים הכי קשים היה הרוגע שלו מגדלור וחוף מבטחים לילדיו, לחבריו. השנים האחרונות היו קשות. מסע חייו כלל התמודדות עם מחלתו ומותה של אהובה אשתו ושנה וחצי לאחר מכן מחלתו ומאבק אחרון. בכל זאת תיפקד כאב מדהים לשלושה ילדים ובני זוגם באהבה ונתינה ברחבות לב ובאופן מפקן ומפרגן. אימו, היום בת 86, שהוא בנה יחידה, זכתה לכן סבלני, אוהב ומשקיע. בשנה האחרונה זכה לזוגיות חדשה ויפה, אשר לתוכה יצק יחד עם רותי תוכן ושמחת חיים.

מילה אישית. 27 שנים היינו חברים קרובים. הלכנו יחד בהרבה טוב וגם בלא מעט רע. היה זה מסוג הקשרים שנצרך במשברים וחוויות שלעיתים מפרקים חברויות. לא אצלנו. האיש היה בשר מבשרי. למדתי ממנו המון, והמעט טוב ונכון שיש בי מקורו גם מאיציק. תם עידן.

לחבר את האדם למוח



צילום: אורלי אלדר

ראיון עם פרופ' תלמה הנדלר, מייסדת ומנהלת המרכז לתפקודי המוח במרכז הרפואי תל-אביב וחברה בסגל בית הספר למדעי הפסיכולוגיה והפקולטה לרפואה באוניברסיטת ת"א, על פעילותה בתחום העיבוד הרגשי והתפיסתי במוח הבריא והחולה

רינת אלוני

תוך שימוש באמצעים מגוונים כדי לבדוק את הקשר שבין התנהגות (המתבטאת כחוויה אישית, תגובה מוטורית, דיבור וכדומה), לפעילות המוח האנושי. מחקרה של פרופ' הנדלר, פסיכיאטרית וחוקרת במדעי המוח, מבוססים על שילוב של שיטות דימות מתקדמות כ-EEG ו-MRI עם נתונים פיזיולוגיים והתנהגותיים לצורך ביצוע עיבוד רגשי ותפיסתי במוח הבריא והחולה.

פרופ' הנדלר עוסקת במיפוי המוח בשילוב EEG ו-fMRI כבר חמש שנים. כיום אין עדיין מרכזים רבים בעולם שעושים עבודה דומה. "דרוש שילוב של רעיון טוב, תזמון נכון ומימון כמובן", היא אומרת בחיוך.

המוח ירגיע את עצמו

"אנחנו מבצעים מיפוי תפקודי של המוח לצרכי מחקר אך גם לצרכים קליניים", מספרת פרופ' הנדלר. "הרעיון הוא לטפל במוח בעזרת המוח. כיום מטפלים בהפרעות נוירולוגיות ונפשיות באמצעות תרופות וטיפול פסיכולוגי בלי להסתכל במוח. הטיפול נעשה לפי סכמות כלליות ולא לפי מצבו האורגני-אישי של המטופל, בניגוד לנעשה בתחומי רפואה

לפני מספר חודשים זכה המרכז לתפקודי המוח במרכז הרפואי תל אביב, בשיתוף עם מכון ויצמן, אוניברסיטת תל אביב ואוניברסיטת בר אילן, במענק ממשלתי להקמת מרכז מצוינות בחקר מתקדם של הקוגניציה בשווי כולל של 60 מיליון שקל, לתקופה של חמש שנים. המלגה הוענקה על ידי המועצה להשכלה גבוהה, הקרן הלאומית למדע וועדת ההיגוי של תכנית מרכזי המצוינות I-CORE.

"המלגה מיועדת להקמת מרכז מחקר מתקדם של מנגנוני מוח הקשורים בתהליכים קוגניטיביים תחת השם 'המרכז לחקר הבינה המשחזרת: מן הנתפש לנוכח ובחזרה' והכוונה היא לתהליך המתרחש בין התפיסה לזכרון ובחזרה, כשבתווך מתקיימים תהליכי בקרה כרגש וקשב", אומרת פרופ' תלמה הנדלר, מנהלת המרכז. "קבלנו סכום נדיב שיחזק את שורות האקדמיה בתחום. המטרה של התוכנית היא בעיקר להחזיר לארץ חוקרים צעירים הנמצאים בחו"ל לצורך הדוקטורט ולנו קשה להתחרות בתנאים שהם מקבלים שם".

המרכז לתפקודי המוח הוקם לפני כ-12 שנה והוא פועל בנקודת ההשקה שבין תחומי הרדיולוגיה, הנוירוכירורגיה, הפסיכיאטריה והנוירולוגיה,

אחרים. אם במצב של יתר לחץ דם מחפשים את הסיבה ללחץ הדם הגבוה, מודדים ערכים ועוקבים אחריהם לאורך זמן, הרי שכשמדובר בהפרעה נפשית נתנת תרופה על סמך עדות החולה או התנהגותו, ולא על סמך בדיקת האיבר הזקוק לטיפול עצמו – המוח. המטרה היא להגיע גם בתחום המוח לרפואה מבוססת עדויות (Evidence based medicine) על סמך אבחנה מנגנונית ולא להתבסס רק על מערכת של התנהגויות או דיווחים באנמנזה. הטכנולוגיה המתפתחת, הכוללת אמצעי דימות ועיבוד תמונה מהיר, מאפשרת ותאפשר לנו למפות את המוח על פי תפקוד ומבנה, כשם שהצלחנו למפות את הגנום האנושי. נראה שהודות לשילוב עם מדעי המחשב וההנדסה נוכל בשנים הקרובות להגיע למיפוי מנגנונים ותהליכים במוח שיהיו חלק מהפרופיל הביולוגי האישי. הכוונה היא שאנשים יוכלו לעשות שימוש בידע הזה לתרגול ושיפור המוח בין השאר בעזרת פרוטוקולים של דיווח חוזר (פידבק) מהמוח.

דוגמא למחקר המבוסס על שימוש בפידבק מהמוח הוא ניסוי הצלילים, אשר בוצע בשיתוף צוות חוקרים במדעי המחשב מאוניברסיטת ת"א בהובלה של פרופ' נתן אינטרטור. במהלך המחקר התחברו המשתתפים למחשב באמצעות כובע אלקטרודות, אשר רשם את הפעילות החשמלית באזורי המוח השונים. מערכת קול השמיעה למשתתפים צליל מתמשך בעוצמה גבוהה. המאזינים התבקשו לנסות להירגע תוך כדי היעדרות בפידבק שמגיע מהמוח שלהם ומתורגם לגובה צליל. כאשר הצליחו לשנות את פעילות המוח המוכרת כסמן לרגיעה, הוחלשה מעט עוצמת הקול, עד להשתקה. כלומר, נוצרה אינטראקציה בין המחשב ובין פעילות המוח שעזרה לנבדק לשנות את מצב המוח שלו לרגיעה.

מטרת הניסוי הייתה להוכיח שאפשר יהיה לסייע, באמצעות אימון EEG המיועד לפעילות בחלקי מוח מסוימים הנדגמים ב-fMRI, להשיג רגיעה בעזרת כוח המוח, ולא רק באמצעות תרופות או שיחות.

כלומר, במקום טיפול תרופתי או נפשי, ניתן יהיה להירגע באמצעות "פזיוטרפיה" למוח?

"אנחנו לא מעוניינים להחליף טיפול נפשי או טיפול תרופתי, אלא להציע אפשרות נוספת של רגיעה בהתאמה אישית ועל סמך הוכחות מהתהליך המוחי שמאפשר את השינוי. אנחנו מנסים להגיע לשימוש יותר מושכל בתהליכים שקורים במוח ובחקשים ביניהם".

חווייה, הכל חווייה

פרופ' הנדלר מנתקת את המושג 'רגש' מהדימוי הרומנטי שנקשר סביבו ומסבירה: "הרגש הוא תהליך שמעוצב על-ידי הקשרים בין מערכות בחלקים שונים של המוח". המדובר בתהליך דינמי ומשתנה, בהתאם לחוויה האישית של האדם. במהלך מחקר המהווה חלק מעבודת הדוקטוראט של גל רו תחת הנחייתה של פרופ' הנדלר הוקרנו סרטים סוחטי דמעות לנבדקים בזמן סריקת המוח ב-MRI. הסריקה דגמה קשרים תפקודיים בין שלוש מערכות אזוריים במוח: מערכת לימבית-רגשית, מערכת דורסו-פרונטלית קוגניטיבית ומערכת מדיאל-פרונטלית של רגולציה, אשר השתנו בהתאם לתגובת הצופים לסצנות מרגשות. החוקרים מצאו שהקשר בין מערכות רגשיות ופרונטאליות שיקף במידה רבה את החוויה הרגשית המדווחת במהלך צפייה בסרטים מסוימים. מכאן מסיקים החוקרים, שניתן יהיה לגבות בעתיד את עדות החולה ברישומים מדויקים מהמוח המקבילים לבדיקת אק"ג.

וכך ייוחס פחות משקל לעדות החולה?

"לא, לא יהיה תחליף לראיון הקליני, לעדות של החוויה האישית עצמה. אבל יהיו תמונות ומודלים, שיגבו אותה ויעזרו בקביעה ובמעקב הטיפולי. השינויים באותות המוח כפי שנדגמים באמצעי הדימוי משקפים ביתר פירוט את מה שהחוויה המילולית לא יכולה לשקף. המדובר בתהליכים רבים שלא מתקיימים במודע אלא בתת-מודע ורק חלקם באים לידי ביטוי

בהתנהגות. אנו מנסים למפות תהליכים אלה כך שבסופו של דבר תוצר מפה מוחית עשירה יותר שנוכל להשתמש בה לאיפיון מצבו של החולה". אחד השימושים עשוי להיות טיפול בהפרעות נפשיות כדיכאון, חרדה וחרדה שמתפתחת כתוצאה ממצבים המעוררים דחק, כמלחמה או קרב. מחקר שנערך במרכז לפני שנתיים, ניסה לחזות מבעוד מועד אפשרות להתפתחות של תסמיני לחץ נפשי בקרב חיילים.

המחקר נערך במסגרת עבודת הדוקטורט של רואי אדמון ובהנחיית פרופ' הנדלר בשיתוף עם אל"מ ד"ר גר לובין מהאגף לבריאות הנפש בחיל הרפואה ובמהלכו נערכו סריקות מוח בעזרת MRI ונבחנו שלושה אזורים במוח בקרב 50 פרמדיקים המשרתים בצה"ל. הפרמדיקים נבדקו בפעם הראשונה לפני הטירונות ולאחר שנה וחצי כאשר תפקדו כבר בשטח כפרמדיקים קרביים. נמצא, כי בעזרת הסתכלות על אזור מוח מסוים ניתן לחזות מבעוד מועד מי יפתח יותר תסמיני לחץ נפשי בעקבות אירועים מלחיצים. לעומת זאת, אזורי מוח אחרים הראו שינוי בפעילות ובקשרים ביניהם בעקבות האירועים, מה שמצביע על פוטנציאל של גמישות מוחית ומכאן גם על האפשרות שאיבחון וטיפול מוקדם ומכוון לפרט יסייע בטיפול וככל הנראה ימנע סיבוכים נפשיים לאחר טראומה. **פרופ' הנדלר:** "אנחנו חושבים שהמוח גמיש, אבל אין לקחת את זה רחוק מדי. המוח גמיש, אבל לא כמו שריר. אנחנו לא ממש מבינים את הקשר בין תפקוד המוח ושימור המוח, את תהליכי הבליא ולכן גם את הדרכים למנוע אותם. אין מודל טוב שמסביר כיצד המוח עובד ולפעמים קשה לצפות את התוצאה. אחוז השונות וההשתנות הוא גבוה ולכן קשה להגיע למודל תפקודי". אחד מהקשיים בהבנת המוח היא האינטראקציה הגדולה שלו עם הסביבה שמייצרת תודעה, וגורמת לו להשתנות ללא הרף.

הגדרות אחרות, היערכות חדשה

חקר המוח, ככל שהוא מתקדם, מוכיח שההפרדה בין פסיכיאטריה וניורולוגיה אינה סבירה, אולי אף מלאכותית, שהרי מדובר בשני תחומים ששניהם עוסקים במחלות של המוח. "מחלת פרקינסון, לדוגמא, תחילתה בהפרעות קוגניטיביות, רגשיות ואולי צריך לשייך אותה גם לתחום הפסיכיאטריה ולא רק לתחום הניורולוגיה?" שואלת פרופ' הנדלר. "ככל שנצליח יותר להגדיר מנגנונים, נודק פחות לאבחנה של מחלה מסוימת, ונעבוד יותר על הכשל בקשר בין החלקים השונים במוח. מחלת דמנציה פרונטוטמפורלית היא דוגמא אחרת לכך".

ההתקדמות בשדה המחקר מחוללת שינויים, לא מהותיים עד כה, בתפיסה ובהתנהלות, אולם לפרופ' הנדלר אין ספק שהמצב ישתנה בעתיד. "מבחינת הקליניקה, יש פה כרגע שלושה רופאים שעושים מחקר ביחידה שזה פי שלושה ממה שהיה לפני חמש שנים ויש גם סטודנט לרפואה אחד- שזה מאה אחוזים יותר ממה שהיה. ייקח כעשור עד שלימוד המוח יתבסס בתחומי הרפואה הניורולוגית והפסיכיאטרית ויילקח בחשבון כעדות מהימנה לצד התנהגות החולים. הדבר ידרוש היערכות יסודית מצד בית החולים, שיצטרך להכשיר מומחים בתחום; מצד האקדמיה, שתצטרך להוסיף תכניות לימוד מתאימות; ומצד המינהל הרפואי, שיצטרך להגדיר את העיסוק החדש".

מה תרצי את לעשות בעשר השנים הבאות?

"אני רוצה לגלות מנגנון אחד שקשור להפרעה מסוימת, כדי לעזור לאנשים להיות בשליטה על מצב מוחם ובכלל להקל על סבלם הנפשי ו/או הגופני ולשפר את השתלבותם בחברה. אני רוצה להספיק לתרגם את הידע שנצבר לעזרה בשטח. נכון לעכשיו עוזרת ההתקדמות בתחום ההדמיה לתחום הכירורגיה, אבל הנשמה שלי מצויה בתחום הניורופסיכיאטריה ושם אני רוצה להספיק להשפיע. בנוסף, ארצה לכתוב תכניות לימודים שיחברו את הרפואה למוח, כדי לבסס תחום לימוד ומחקר שמכוון לבעיות קליניות ולא רק למחקר בסיסי במוח".

- Normal Pressure Hydrocephalus

האם אנחנו מבינים יותר?

קבוצת הסיכון ל-NPH כוללת מבוגרים או קשישים הסובלים מליקויים מוטוריים וקוגניטיביים ומליקויים בשליטה על הסוגרים העשויים להגיע לכדי נכות קשה ובלתי הפיכה. אבחון נכון וטיפול ניתוחי מוקדם עשויים להוות פתרון לחלק מהחולים

אחינועם סוחר, גליה צרפתי, זאב פלדמן, שרון חסין

פתוגנזה

קיימות מספר תיאוריות בנוגע לפתוגנזה של הידרוצפלוס כרוני אך אף אחת לא מסבירה באופן מלא את התסמונת. הגדלת חדרי המוח אינה מספיקה, כשלעצמה, לגרום לתסמינים של NPH; דוגמא לכך היא אותם חולים עם הגדלת חדרי משנית למומים מולדים כמו היצרות האקוודוקט ע"ש סילביוס, אשר אינם סובלים מכל ליקוי נוירולוגי.

הסבר להתפתחות של הידרוצפלוס כרוני תסמיני דורש להכיר את השינויים ברקמת המוח ואת ההידרו-דינמיקה של נוזל השדרה שמתרחשת בהקשר של תהליכי הזדקנות רגילה ובקשר למחלות כלי-הדם של המוח. יש עדויות לירידה בביטוי של אקוופורין 1 (תעלת מים שמבטאת על הקרום העליון של תאי האפיתל בכורואיד פלקסוס ומוסחת את מעבר המים לחדרים) במצבים פתולוגיים בהם יש הפרעה בפרפוזיה המוחית. ירידה זו יכולה להיות מנגנון לבקרה על ייצור נוזל השדרה. קצב ייצור נוזל השדרה על ידי הכורואיד פלקסוס יורד עם הגיל, ירידה הבולטת במיוחד במצבים כמו הידרוצפלוס כרוני ומחלת אלצהיימר. ידוע שבאופן תקין מופרש נוזל השדרה בכמות כמעט כפולה בלילה לעומת הייצור ביום; בגיל הקשיש, שינויים במחזור ערונות-שינה וכן הקטנת הפרפוזיה לכורואיד פלקסוס, יכולים להוות הסבר חלקי לירידה בייצור נוזל השדרה. הסבר אפשרי נוסף לירידה זו הוא העלייה ברמות ואזופרסין (חלבון שמעורב בבקרה על ייצור נוזל השדרה) שמתרחשת עם הגיל.

בנוסף להפחתת הייצור ישנן עדויות להפרעה בספיגת נוזל השדרה הקשורה גם היא לשינויים של הגיל המבוגר: עיבוי (פיברוסיס) של הארכנואיד, שקיעה של עמילואיד ביתא בקרום המוח ועלייה בלחץ הוורידים הקורטיקליים.

קיימת סברה שירידה במיחזוריות (Turnover) של נוזל השדרה מפריעה לפינוי חומרים שהצטברותם עלולה לגרום לנזק מוחי, כגון עמילואיד ביתא. גם ריכוזים של חומרים בעלי תכונות נוגדות חימצון וחומרים נוירופרוטקטיביים אחרים שבקרתם ושינועם תלוי בכורואיד פלקסוס נפגעים במוח המזדקן. בהידרוצפלוס כרוני קיים, ככל הנראה, תהליך מוקדם ומוגבר של הצטברות חומרים פתולוגיים במח מחזר גיסא, וירידה בחומרים המגנים מאידך גיסא, שתורמים במשותף לנזק המוחי שמביא לביטויים קליניים בכלל ולירידה הקוגניטיבית בפרט¹.

גם בהזדקנות וגם במצבי הידרוצפלוס יש ירידה בקצב ספיגת נוזל השדרה דרך הארכנואיד וילי ויש יתר חשיבות למסלולים עקיפים כדוגמת ספיגה

מאז שהוגדרה תסמונת NPH (Normal pressure hydrocephalus) בשמה על ידי חאכים ואדאמס בשנת 1965, הועלו ספקות וחילוקי דעות באשר לפתוגנזה, הגדרת התמונה הקלינית ודרכי האבחון. ספקות אלה טרם יושבו עד עצם היום הזה ואנו נותרים עם תמונה קלינית לא מאד מוגדרת, אך כזו שטומנת בחובה אפשרות טיפולית ממשית לחולה המבוגר שסובל משילוב של הפרעת הליכה, ירידה קוגניטיבית והפרעה בשליטה על סוגר השתן.

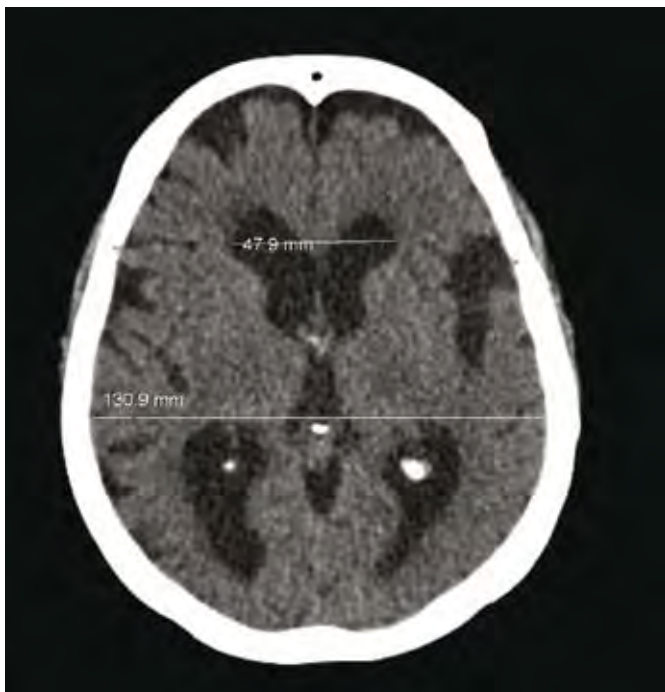
למבוגרים אשר מפתחים הידרוצפלוס בשנות חייהם המתקדמות יש כנראה יותר מנגנוני פיצוי אשר מונעים עלייה מסוכנת בלחץ התוך-גולגולתי מאשר לילדים וההידרוצפלוס מתפתח אצלם יותר באיטיות. הידרוצפלוס כרוני הינו מצב המוגדר הדמייתית בבדיקות טומוגרפיה ממוחשבת (CT) ו/או תהודה מגנטית (MRI) על ידי אומדן הגדלת החדרים באמצעות Evans Index, שהוא היחס בין רוחב הקרניים הפרונטאליות לרוחבו המירבי של המוח < 0.3 (תמונה מספר 1), הרחבת קרניים טמפורליות, שינויי אות או בצקת סביב חדרי המוח ושינויי אות זרימה באקוודוקט (aqueductal/fourth ventricular flow void) (תמונה מספר 2) בנוכחות לחץ נוזל שדרה (CSF) תקין או מעט גבוה.

הידרוצפלוס כרוני במבוגר כולל את המצבים הבאים - הידרוצפלוס מולד שנעצר [compensated (arrested) congenital hydrocephalus], היצרות אקוודוקט של הגיל המבוגר (adult-onset aqueductal stenosis) וכן שני סוגים של NPH: 1. NPH ראשוני או אידיופאטי. כאשר לא ניתן לזהות גורם מקדים ידוע. 2. NPH שניוני: מקרים בהם יש סיבה ידועה שגרמה להתפתחותו (כגון סיפור קודם של דלקת קרום המוח, דם תוך מוחי, טראומה מוחית ועוד). התמונה ההדמייתית מלווה בהתפתחות של תסמינים קליניים דומים, ללא קשר לגורם הראשוני.

אפידמיולוגיה

עד היום אין מספיק מידע מהימן על שכיחות NPH. נתונים משבדיה מצביעים על הארעות הידרוצפלוס כרוני במבוגרים של 2.6 ל-100,000 לשנה ונתונים מנוברגיה מצביעים על שכיחות של 0.1 אחוז באנשים מגיל 60 ומעלה, שמכפילה את עצמה בכל עשור. מקובל לצטט את המספר "5 אחוזים מכלל המקרים של דמנציה" אך נראה שמדובר בתת הערכה של התופעה שכן רבים מחולי NPH אינם לוקים בדמנציה ומתייצגים כהפרעת הליכה.

תמונה 1. טומוגרפיה ממחושבת של נבדק עם חשד ל-NPH



Evans Index הינו היחס בין רוחב הקרניים הפרונטאליות לרוחבו המקסימלי של המוח. הרוחב החדרים נחשבת Evans Index בגודל 0.3 או יותר. במקרה לעיל Evans Index נמדד כ-0.37, מודד המחשיד להגדלת חדרים

תמונה 2. תהודה מגנטית למח בשקלול T2 במישור סגטלי נבדק עם NPH



התמונה מדגימה flow void (חץ) באזור האקוודוקט ע"ש סילביוס

אף סימנים פרקינסוניים, בין היתר ברדיקניזיה, רעד, נוקשות (עם או ללא מרכיב של גלגל שיניים), ירידה בטלטול ידיים, הליכה מכופפת, פסטינציה, הטיה אחורנית (רטרופולסיה) ועוד. לעתים תסמינים אלה

טראנס-אפנדימלית מחדרי המוח. הדבר קשור, כנראה, לשינויים ניווניים בכלי הדם במוח שקורים עם הגיל. יש עדויות מוצקות לקשר שבין הידרוצפלוס כרוני תסמיני ומחלות כלי הדם של המוח, ובפרט על קשר חזק ליתר לחץ דם. סתימה של עורקיקים מוחיים מביאה לסגירת הוורידים המנקזים, דבר התורם להפרעה בספיגת נוזל השדרה. בנוסף יש לציין כי חומרת השינויים האיסכמיים בחומר הלבן העמוק על-פי הדמיה, נמצאת ביחס הפוך לשיפור המתרחש לאחר הכנסת דלף חדרי-צפקי (דח"צ).

התמונה הקלינית

קיום בו זמני של ירידה קוגניטיבית, הפרעת הליכה וקושי בשליטה בסוגר השתן הינו שילוב קליני לא נדיר במחלות מוח של הגיל המבוגר, כמו למשל מחלת פרקינסון מתקדמת או מחלת כלי דם קטנים של המוח. חשוב להכיר את המאפיינים הספציפיים של התסמונות ולזהותם. יחד עם זאת ראוי לציין ש-NPH יכול ללוות מחלות נוירולוגיות אחרות, לדוגמה מחלת אלצהיימר, שבין מוח בעבר ועוד, וקיומן אינו שולל מראש את קיומו של מרכיב של NPH^{3,2}.

הפרעת הליכה

הפרעת הליכה הינה לרוב התסמין המוקדם ביותר אצל חולים עם NPH ותסמין זה יכול להופיע באופן מבודד. הפרעת ההליכה הינה התסמין בעל הסיכוי הרב ביותר להשתפר לאחר טיפול בדח"צ³. ככל הנראה הבסיס להפרעה הוא פגיעה במסלולים פרהמוטוריים ולא מעורבות של מסילות פירמידליות במוח, שעשויה לקרות בשלבים מאוחרים. ככל הנראה עשויה הפרעת ההליכה להיות קשורה גם לפגיעות בגרעיני הבסיס, כולל החומר השחור (Substantia nigra).

סטולציה ועמיתיו אפיינו את הפרעת ההליכה ב-NPH בעזרת מדדים שנאספו מבריקה במעבדת הליכה: בהשוואה להליכה של אנשים תואמי גיל בריאים, מהירות ההליכה בחולים עם NPH הייתה נמוכה יותר, אורך הצעדים היה קצר יותר, אורך שלב הדריכה בהליכה (Stance) ושלב התמיכה ע"ש שתי רגליים היה ארוך יותר, ואצל מספר נבדקים נצפתה "קפיאה" תוך כדי ההליכה (Freezing). רוחב הצעד היה גדול יותר בקבוצת ה-NPH (הרחבת בסיס) עם שינויים במנח וזוויות המפרקים של הרגליים, המתבטאים ברוטציה חיצונית של כף הרגל בזמן ההליכה. המחקר גם אפיין את דפוס השיפור במדדי ההליכה לאחר דיקור מותני והוצאה של 30 מ"ל נוזל שדרה וציין שיפור ניכר במדדים הבאים בלבד: מהירות ההליכה (עליה ב-23.9 אחוז), אורך הצעדים (עליה ב-20.9 אחוז), שלב התמיכה ע"ש שתי רגליים בהליכה (ירד ב-16.4 אחוז), שלב הדריכה (ירד ב-8.9 אחוז) ועלייה בשלב ההנפה (Swing). לא נמצאו הבדלים משמעותיים במדדי הליכה תלויי שווי משקל (רוחב בסיס וזוויות כפות הרגליים) אחרי ניקוח הנוזל⁴.

במחקר אחר שהתמקד בהפרעות שווי משקל ב-NPH, השוו החוקרים קבוצה של חולי NPH לעומת חולים עם פגיעה מוחית על רקע מחלת כלי דם קטנים של המוח (אנצפלופתיה תת-קליפתית טרשתית) ונבדקים בריאים. מדדי יציבה נבדקו ליד מיטת החולה וכן ע"ש בדיקת FP (force platform). החוקרים מצאו דמיון רב בדפוס ההפרעה בתפקוד המוטורי ובשווי המשקל בין שתי קבוצות החולים, בשונה מהבריאים.

בבדיקת FP שווי המשקל הלקוי אופיין בקבוצת ה-NPH ע"ש הסטה גדולה יותר של מרכז הכובד במישור הפרונטלי, יחס סגטלי/פרונטלי נמוך, שטח טלטול הגוף (Sway area - SA) גדול יותר, מהירות גבוהה לאחר והטיה קדמית של הגוף יחסית לנבדקים בריאים. לאחר דיקור מותני נראה שיפור בהטיית הגוף, ב-SA ובהסטה הסגטלית⁵. במקרים מסוימים חורגת הפרעת התנועה המלווה NPH מהפרעת הליכה וכוללת

עשויים להגיב לטיפול דופאמינרגי ולעתים לטיפול ברח"צ. סימנים פירמידליים לעומת זאת אינם נפוצים בחולי NPH, ולרוב אין חולשת רגליים בבדיקה נוירולוגית.²

הפרעה בשליטה על סוגר השתן

הפרעה בשליטה בשתן אינה נדירה בגיל המבוגר וקשורה לגורמים רבים; בגברים היא קשורה, בין היתר, להגדלה שפירה של הערמונית וחסמת מוצא השלפוחית, הפרעות קרדיו-ווסקולאריות ותורפות המשפיעות על מערכת השתן ובנשים – לצניחה של הרחם והשלפוחית.

ב-NPH אי ספיקת שלפוחית השתן הינה תסמין מאוחר יחסית והוא מתבטא בדחיפות במתן שתן, תכיפות יתר בהטלת השתן ולעיתים גם באי-נקיטה. על סמך בדיקות אורודינמיות נמצא שהדבר נובע מפעילות יתר של שריר הדטרוסור, ככל הנראה עקב פגיעה במסלולים סביב החדרים למרכז הסקלי המעצבב את השלפוחית.³

כאשר חולה עם NPH מוגבל בהליכתו, הקשיים התנועתיים תורמים גם הם לבריחות השתן כי אינו מצליח להגיע לשירותים בזמן ולהתרוקן. בחולה מתקדם עם דמנציה משמעותית, קיימת תרומה של המצב הקוגניטיבי והוא אף אינו מוטרד או שאינו מודע לבריחות השתן. פוג'רי וחבריו בדקו תוצאות קליניות ארוכות טווח של הכנסת רח"צ בחולי NPH ומצאו שיפור של 84 אחוז בתסמינים האורודינמיים לאחר כ-3 שנים מהטיפול, וכ-80 אחוז שיפור לאחר 7 שנים. השיפור הוגדר כירידה בתדירות, בדחיפות ובבריחות שתן שדווחו על ידי החולה ומשפחתו.⁴

ירידה קוגניטיבית

ב-NPH ניתן למצוא טווח רחב של הפרעות קוגניטיביות, החל בפגיעה תת קלינית וכלה בדמנציה גלובלית קשה. ככל שהירידה הקוגניטיבית מתקדמת היא הופכת להיות פחות ממוקדת והיא גם עמידה יותר לטיפול הכירורגי. הירידה הקוגניטיבית קרוב לודאי קשורה לשינויים ווסקולאריים או ניווניים, בנוסף לשינויים המטבוליים ההפכים משנית להידרוצפלוס, שתוארו לעיל.

התחומים הקוגניטיביים הפגועים בחולים עם NPH אידיופאטי שתוארו עד כה כוללים תפקודי קשב וריכוז, מהירות פסיכומטורית, יכולות ויזואל-פרצפטואליות, יכולות קונסטרוקציה, יכולות למידה וזכירה, הבנה מרחבית, חישובים, קריאה, כתיבה, פתרון בעיות, קונסטואלוציה, חשיבה מופשטת ותפקודים ניהוליים. בחולים עם MMSE בגבולות התקין ניתן עדיין להתרשם מקימות של פגיעה קוגניטיבית עם תבנית של פגיעה תת-קליפתית עם מרכיב פרונטלי בולט: ירידה בקשב, הפרעה בביצוע מטלות עיבוד מידע מורכבות, תכנון, יוזמה, קבלת החלטות וכיוצא בזה. בשונה ממחלת אלצהיימר הפגיעה בזיכרון בולטת יותר בשליפה מאשר בקידוד ובזיהוי.^{7,3,2}

בחולים עם NPH שטופלו ע"י רח"צ נמצא שיפור נוירופסיכולוגי בולט (80.8 אחוז) ברוב המבחנים בהם היו לקויים, אך השיפור אינו מביא לרמה של אוכלוסיה בריאה.⁸ במחקר של Pujari מ-2008, נבדקה יעילות הטיפול ברח"צ לגבי התסמינים הקוגניטיביים של NPH ע"י שימוש במבחן MMSE (שיפור=עלייה ב-3 נקודות ומעלה ב-MMSE), וכן ע"י שאלונים בנוגע לשינויים הקוגניטיביים שמולאו ע"י המטופלים ובני משפחותיהם. נמצא כי היה שיפור מתמשך במדדים הקוגניטיביים אצל כ-84 אחוז מהמטופלים לאחר 3 שנים וב-86 אחוז מהמטופלים שהמשיכו מעקב גם לאחר 7 שנים.⁹ מתוך התרשמות כללית ניתן לסכם שלפחות 50 אחוז מהחולים עם NPH אידיופאטי משתפרים בתפקודים הקוגניטיביים כתוצאה מרח"צ.

לאחרונה נחקר הפרופיל של הפרעות ההתנהגות בחולי NPH (n=64) ובין היתר הושווה לזה שבמחלת אלצהיימר (n=126) בעזרת

ה-Neuropsychiatric Inventory. החוקרים מצאו שב-NPH ההפרעה השכיחה ביותר הייתה אפאטיה (70.3 אחוז) ואחריה חרדה (25 אחוז). סה"כ הפרעות ההתנהגות שכיחות יותר בחולים עם מחלת אלצהיימר (91.4 אחוז לעומת 73.4 אחוז). לאחר טיפול כירורגי נצפה אמנם שיפור במודי ההתנהגות אך הוא לא היה משמעותי סטטיסטית.⁹

בשני מחקרים שפורסמו בשנת 2010 ב-Annals of Neurology, בדקו חוקרים מפילנד ומפנסילבניה חולים החשודים ל-NPH שעברו במסגרת הבירור ביופסית מוח, ובחנו את הקשר בין שינויים נוירופתולוגיים האופייניים למחלת אלצהיימר לבין הסיכוי להשתפר עם רח"צ. נמצא, שנוכחות שינויים אלה מורידה את הסיכוי לשיפור מתמשך בעקבות הטיפול בדלף.¹⁰

אבחנה של NPH

בשנת 2004, ביפן, נקבעו הנחיות לאבחנה וטיפול בחולי NPH.¹¹ ההמלצות כללו:

1. MRI מוח: התייחסות למודים הרמייתיים שניתן לראות בחתכים קורונליים הכוללים: קמירות גבוהה והרחבה של האקוודוקט ע"ש סילוויס בנוסף להרחבה קלה – בינונית של מערכת החדרים.
2. בדיקת דיקור מותני: פרוצדורה אבחנתית פשוטה יחסית שבה מעריכים את החולה מבחינה קלינית (מהירות ואיכות הליכה והתפקוד הקוגניטיבי) לפני ואחרי דיקור מותני עם ניקוח חיצוני של נוזל שדרה בכמות של בין 30-50 מ"ל; בדיקה זו היא בעלת ערך ניכר גבוה ליעילות של מערכת דלף בעתיד.

סיכום של בדיקות עזר לאבחון NPH מובא בטבלה מספר 1.

טיפול ב-NPH

אין טיפול תרופתי יעיל ב-NPH והטיפול הניתוחי המקובל ביותר הינו התקנת דלף חודרי-צפקי (רח"צ). למרות הטיפול המקובל מזה שנים רבות, לא הצליחו במאגר המידע של Cochrane ב-2002 לאסוף עדויות ברמה סבירה של ביסוס מדעי על יעילות מערכות לניקוח נוזל שדרה מחדרי המוח עבור חולי NPH.

הומלץ על שימוש ברח"צ מתכוונן (בעל שסתום שמונע מצבים של ניקוח יתר של נוזל השדרה או תת-ניקוח), שניתן לשנות בו את לחץ הפתיחה על ידי שימוש לא פולשני במגנט חיצוני גם לאחר הניתוח.¹¹

בשנת 2005 התפרסם מחקר שכלל סקירת 653 מאמרים קליניים על NPH שהיוו בסיס להנחיות לאבחנה של NPH אידיופאטי. נקבעו 3 דרגות אבחנה: סביר, אפשרי או בלתי סביר (unlikely) על פי אנמנזה, הדמיה מוחית, והסתמנות קלינית כולל בדיקה נוירולוגית וקוגניטיבית.²

הקריטריונים לאבחנת NPH אידיופאטי ברמה של סביר (probable) כוללים

1. אנשים בגיל <40 עם התחלה הדרגתית של התסמינים על פני תקופה של 3 חודשים לפחות.
2. הסתמנות קלינית: הפרעת הליכה בתבנית המתאימה ל-NPH ובנוסף הפרעה לפחות באחד ממרכיבי הטריאדה הנוספים.
- א. על מנת לעמוד בקריטריונים להפרעה בשליטה בסוגר השתן מספיק דווח על דחיפות או תכיפות במתן שתן.
- ב. הפרעה קוגניטיבית צריכה להתייג כהפרעה ב-2 תפקודים קוגניטיביים לפחות כגון: ריכוז, האטה פסיכומטורית, תפקוד ניהולי ושינוי התנהגות.
3. היעדר מחלת מוח אחרת או ממצא מוחי אחר שיסביר את התמונה הקלינית הרלבנטית.

טבלה 1. בדיקות עזר לאבחון NPH

עקרון	פעולה	פרטי השיטה	מדדים	אמינות בניבוי שיפור עם התקנת דח"צ
ניקוז חיצוני של נוזל שדרה	דיקור מותני	הוצאה חד-פעמית של 30-50 מ"ל. הערכה קלינית לפני ההערכה וכן 30-60 דקות אחריה ולמחרת	שינוי במהירות ההליכה ובאיכותה וכן בציונים במבחנים קוגניטיביים	כאשר יש שיפור בבדיקה, יש סיכוי טוב לשיפור עם דח"צ
	ניקוז חיצוני מתמשך continuous drainage	ניקוז נוזל שדרה לתוך שקית בקצב של 5-10 מ"ל בשעה (עד 200 מ"ל ביממה) הערכה במשך 2-7 ימים	כנ"ל	מעט יותר אמין מהדיקור יש יותר סכנה לסיבוכים (מניגטיס)
ניטור לחץ תוך-גולגולתי	שימוש במתמר תוך גולגולתי	רישום של שינוי לחץ מחזוריים Lundberg B waves	תדירות גבוהה של גלים אלה הינה גורם ניבוי חיובי לניתוחי דח"צ	נמצא קשר סטטיסטי חלש בין תדירות הגלים לשיפור לאחר דח"צ ¹⁶
דינאמיקה של נוזל שדרה	הזלפת נוזלים לתוך השק הטקאלי	הזלפת תמיסת מלח נורמאלי, רינגר לקטאט או CSF לתוך החלל התת-עכבישי. מודדים את הלחץ כאשר מגיעים לאיזון בין ספיגה והזלפה	התנגדות גבוהה במבחני CSF resistance מנבאת שיפור לאחר התקנת דח"צ	ישנה רגישות גבוהה יותר (57-100 אחוז), בהשוואה לדיקור מותני וערך ניבוי חיובי (ppv) דומה ל ¹⁷
ציסטרוגרפיה	הזלפת חמר רדיו-איוזוטופי לתוך הציסטרנה הלומבליית וצפייה אחר הפיזור שלה בציסטרנות, בחדרים ומעל הכיפה	עדות לרפלקס חדרי מלווה ב-uptake קליפתי (קורטיקלי) נמוך	העדר צביעה לאחר 72 שעות מחשידה ל-NPH	מבחן לא אמין לניבוי הצלחה לאחר הכנסת דח"צ ³
דימות מבני	MRI או CT של המוח	דימות מבני	* Evans Index < 0.3 * היעדר עדות לחסימה של נוזל השדרה * הגדלת קרניים טמפורליות של החדרים הלטרלים לא כתוצאה מאטרופיה היפוקמפלית * זווית קאלוסלית < 40° * שינוי בתוכן המים ובמח (שאינו נובע מסיבות אחרות כגון מחלת כלי דם מוחית או ממחלה דמיאלינטיבית)	המדדים הללו חשובים לאבחנת NPH אידיופאטי סביר
	MRI	דימות מבני	Flow void * של האקוודוקט או של החדר הרביעי	
		דימות פונקציונאלי	stroke volume - נפח פעימה מוגדר כממוצע נפח ה-CSF העובר דרך האקוודוקט בסיסטולה ובדיאסטולה. נפח פעימה מעל 42 µL יכול לנבא שיפור בתר ניתוחי	יכול לשמש כמדד מנבא תומך להצלחה של הניתוח

4. לחץ פתיחה של נוזל השדרה בטווח של 70-245 מ"מ מים.
5. מדדים הדמייתיים הכוללים Evans index < 0.3, שינויי אות סביר החדרים, הגדלת קרניים טמפורליות ועוד.

הקריטריונים לאבחנת NPH אידיופאטי ברמה של אפשרי (possible) כוללים בנוסף לקריטריונים של 'סביר' גם את הבאים

1. החולים צעירים מ-40 שנים.
 2. הסתמנות קלינית שנמשכת פחות מ-3 חודשים.
 3. לחץ פתיחה של נוזל השדרה אינו תקין או שלא בוצעה בדיקה.
 4. קיימים תסמינים שאינם מתקדמים.
 5. בהדמיה יש עדות לאטרופיה מוחית החמורה מספיק על מנת לתרום לתמונה של הגדלת חדרים.
- אבחנת NPH אינה סבירה כאשר יש ממצא של בצקת דיסקות, או הסתמנות קלינית שיכולה להיות מוסברת על ידי גורמים אחרים, ללא הגדלת חדרים בהדמיה או שההסתמנות הקלינית לפי הטריאדה של

חאכים לוקה בחסר¹².
 כהמשך להנחיות הללו, הציעו Bergsneider ועמיתיו שלא כל מטופל המאובחן עם NPH 'סביר' או 'אפשרי' צריך לעבור התקנת דלף. על אף שחולים רבים יפיקו תועלת מן הניתוח, עלולים להיות לפעולה זו גם סיבוכים לא מבוטלים. הם המליצו להתייחס לשכיחות הגבוהה של הסיבוכים ולנסות לחזות מראש אם הנזק שיצמח מהתערבות זו במקרה מסוים יהיה רב מן התועלת. מן הראוי שלמטופל תהיה נכות משמעותית (ולא זניחה) שעשויה להשתפר ושיהיה מסוגל לעמוד בניתוח בהרדמה כללית¹³.

התקנת דלף חדרי צפקי

הניתוח להתקנת דח"צ הינו פשוט וקצר. נקז חדרי מוחדר דרך חור מחדר, בר"כ באזור מצחי. הנקז מחובר לשסתום מתכוונן, ולחץ הפתיחה הראשוני נקבע בזמן הניתוח. הצינורית הרחיקנית מועברת תת עורית לאזור הבטן, ושם מוחדרת לחלל הצפק. משך האישפוז הממוצע הינו 48 שעות, ובמהלך הביקורות בשבועות העוקבים, נבדק הצורך בהתאמת

לחץ הפתיחה - למניעת ניקוז יתר, או תת ניקוז העלול לגרום להקטנת יעילות הטיפול.

הסיכונים המידיים של הניתוח להתקנת דח"צ כוללים את סיכויי ההרדמה (כמו אוטם שריר הלב) ודימום מוחי חריף. במאמר רטרופקטיבי על 36 חולי NPH אידיופאטי, שכיחותו של סיבוך זה הייתה כ-3 אחוזים, אך נטען כי קיימת תת הערכה.

הסיכונים המאוחרים כוללים זיהום של מערכת הדלף (0-19 אחוז בסדרות שונות), פרכוסים (0-8 אחוזים), דמם/קולקציה תת-קשתית (0-53 אחוז) ותפקוד לא תקין של הדח"צ. האחרון שקורה ב-0-30 אחוז, מתבטא, בין היתר, בכאבי ראש מתת-לחץ תוך-גולגולתי משני ליתר ניקוז, או מצב של תת-ניקוז של המערכת או חסימה שלה^{14,15}.

בשנת 2002 פורסמה עבודה על הכנסת מערכת דלף עם שסתום מתכוונן ב-218 חולים עם NPH. שיעור הסיכונים אצלם היה 19.7 אחוז. הפרעה בתפקוד מערכת הדח"צ נמצאה ב-3 חולים (1.3 אחוז), זיהום ב-6.4 אחוזים ותפליט תת-קשתי ב-15 אחוז. התוצאות הקליניות לאחר הניתוח היו טובות או מצוינות ב-78.9 אחוז בקבוצת NPH אידיופאטי וב-69.8 אחוז בקבוצת NPH שניונית¹⁵.

מדדים לניבוי תוצאה של הכנסת דח"צ

פוג'רי ועמיתיו ערכו מחקר רטרופקטיבי שסקר 55 מטופלים עם אבחנה של NPH אידיופאטי שעברו ניתוח להכנסת דח"צ, בתקווה למצוא מדדים לניבוי ההצלחה של הניתוח. המטופלים שנבחרו עמדו בהנחיות משנת 2005 של Relkin ועמיתיו ל-NPH 'סביר'. זמן המעקב הממוצע היה 5.9+2.5 שנים.

בעקבות הניתוח נמצא שיפור קבוע בכל התסמינים שנבדקו (הליכה, קוגניציה, שתן, כאבי ראש) ושיפור לאורך זמן ניכר בצורה הטובה ביותר בהליכה. ב-55 אחוז מהניתוחים הותקנה מערכת דלף עם שסתום מתכוונן ובשאר הניתוחים שבהם הותקנה מערכת דח"צ, השתמשו בשסתום עם לחץ קבוע. לאחר הניתוח הראשוני היה שיפור ניכר בתסמינים ב-87 אחוז מהמטופלים. 52 אחוז מהמטופלים נזקקו לניתוח חוזר ויותר ממחציתם נזקקו לו יותר מפעם אחת. מתוך 62 ניתוחי תיקון של הדלף (חלקם היו עם הטיה פלורידאלית או הטיה לעלייה הלבבית) ניכר שיפור בתסמינים העיקריים ב-74 אחוז. החוקרים הסיקו כי ישנה תת קבוצה של מטופלי NPH שיכולים ליהנות משיפור ארוך טווח בתסמינים אפילו בטווח של עד 7 שנים.

לא נמצאו מדדי ניבוי משמעותיים סטטיסטית לשיפור לאחר הניתוח במחקר הנ"ל.

שיעור ההצלחה הגבוה של הניתוחים יוחס לבחירה קפדנית של המטופלים וכן למעקב מסודר וקבוע המאפשר אבחון של כל תקלה במערכות הדלף⁶.

יש לציין כי עד היום לא נעשו מחקרי עוקבה המשווים את אחוז הסיכונים בין דח"צ עם שסתום מתכוונן לאלו עם שסתום שאינו מתכוונן בחולים עם NPH. על פי תוצאות של מחקרים רטרופקטיביים וריבוי מקרים של בעיות בהטיית נוזל השדרה בגלל ניקוז יתר וסיכויי או תת ניקוז ותגובה לא מספקת, קיימת עדיפות אינטואיטיבית להתקנת שסתום מתכוונן המאפשר התאמת לחץ הפתיחה לצרכי החולה. כ-50 אחוז מהחולים נזקקים להתאמת לחץ הפתיחה בשבועות שלאחר הניתוח^{16,12}.

מקרים בהם ההסתמנות מתחילה עם הפרעת הליכה, שהפרעת ההליכה היא הבולטת ושממשך ההסתמנות קצר (פחות מ-6 חודשים) מעלים את הסיכוי לשיפור עם התקנת דלף. לחולים עם NPH שניוני סיכוי טוב יותר מאשר עם NPH ראשוני להשתפר עם דלף. בחולים בהם חל שיפור עם הוצאת נוזל שדרה (בדיקור או ניקוז מתמשך) יש סיכוי טוב לשיפור עם דלף אך העדר שיפור בעקבות ניקוז חיצוני אינו שולל שיפור

לאחר התקנת דלף.

לעומת זאת בחולים עם דמנציה בפרזנטציה, דמנציה כהפרעה עיקרית, דמנציה בחומרה בינונית-קשה או זו שנמשכת מעל שנתיים הסיכוי לשיפור משמעותי עם דלף יותר נמוך. גם חולים ללא הפרעת הליכה ואלה עם ממצאי MRI המעידים על שינויים בולטים בחומר הלבן ואתרופיה משמעותית הם בעלי סיכוי נמוך יותר לשיפור.

סיכום ודיון

חולים עם הסתמנות קלינית של הידרוצפלוס כרוני בגיל המבוגר עשויים להתייצג עם התסמונת המוכרת של NPH. מדובר בקבוצה של אנשים מבוגרים או קשישים אשר סובלים ממהלך מתקדם של ליקויים מוטוריים, קוגניטיביים ושל הסוגרים אשר עשויים להגיע לכדי נכות קשה ובלתי הפיכה אם לא יטופלו במועד.

אבחון נכון וזיהוי של החולים אשר עשויים להשתפר עם הטייה של נוזל שדרה ממערכת החדרים לחלל הצפק ע"י טיפול ניתוחי מוקדם עם השתלת מערכת ניקוז מתכווננת מהווה פתרון עבור חולים נבחרים.

ד"ר אחינועם סוחר, המחלקה לנוירולוגיה; המרכז הרפואי ע"ש שיבא, תל-

השומר

ד"ר גליה צרפתי, מכון הדימות, המרכז הרפואי ע"ש שיבא, תל-השומר

וביה"ס לרפואה ע"ש סאקל, אוניברסיטת תל-אביב, תל-אביב

ד"ר זאב פלדמן, המחלקה לנוירוכירורגיה, המרכז הרפואי ע"ש שיבא, תל-

השומר וביה"ס לרפואה ע"ש סאקל, אוניברסיטת תל-אביב, תל-אביב

ד"ר שרון חסין (בר), המחלקה לנוירולוגיה ומרפאת פרקינסון והפרעות

תנועה, המרכז הרפואי ע"ש שיבא, תל-השומר וביה"ס לרפואה ע"ש סאקל,

אוניברסיטת תל-אביב, תל-אביב

דוא"ל: shassin@post.tau.ac.il

רשימת מקורות שמורה במערכת

על המערכת האנטריוזית של המוח במצבי בריאות וחולי

מחקרים מן העשור האחרון מגלים כי רוב פעילות המוח אינה מוקדשת להתייחסות אל החוץ אלא לעיבוד החוויה הסובייקטיבית ואותות הבאים מן הגוף. פגיעה בפעילות זו עלולה להוביל לתופעות חולניות כמו דכאון, חרדה, הפרעות אישיות או הפרעות סומטופורמיות

שחר ארזי

ראשיתו של

המחקר האקדמי אודות נירואנטומיה תפקודית, בפתולוגיה. נתיחות שלאחר המוות בחולים עם פגיעות מסוימות בתפקודי מוח כמו תנועה, ראייה, שמיעה או תחושה, חשפו בפני הנירולוגים את האיוור הפגוע במוח וממילא באופן סיבתי לכאורה יחסה הפונקציה שנפגעה לאותו איוור. נירולוגים בולטים בני המאה ה-19 וראשית המאה ה-20 כמו ברוקה, וורניקה, שרקו, ז'נט, דויד, הקאן, קריצ'לי, הופמן, מנינגר-לרכנטל, ליפמן ורבים אחרים ייסדו על בסיס זה את מחקר המוח המודרני. לקראת מחצית המאה ה-20 מיפה וילדר פנפילד (Penfield) אזורים במוח בעזרת גירוי מוקדי של אזורי מוח שונים במנותחים. אבי הנירופסיכולוגיה אלכסנדר לוריא בנה מבחנים מורכבים המתאימים לתפקודי מוח גבוהים שונים. כמה עשרות שנים מאוחר יותר החלו להתפתח שיטות הדמיה שגילו את המוח האנושי לקהל הרופאים ואפשרו לזהות נגעים מבלי להזקק לנתיחה. בתחילת שנות ה-80 הופיעה הדמיה התפקודית, ראשית על ידי PET ובהמשך בעזרת MRI תפקודי (functional MRI). המשותף לכל השיטות הללו הוא זיהוי של מתאמים (קורלטים) מוחיים לפעולות שונות – תנועה, ראייה, קריאה, כתיבה, זיהוי פנים, זכרון, תחושה ותפקודים נוספים, שעיקרם הקשר בין המוח לעולם הסובב, בהם התכנסה אט-אט המפה המוחית.

אמנם, כבר ב-1985 שיער דייוויד אינגוור (Ingvar) כי למוח האנושי פעילות מתמדת, ספונטאנית, המבטאת "סימולציה של התנהגות", מעין מגבר פנימי או מנגנון אופטימיזציה של קוגניציה, סדרה של תוכניות התנהגויות אפשריות בעתיד הקרוב והרחוק של כל פרט¹. הפסיכולוג הקנדי אנדל טולווינג (Tulving) הרחיב חשיבה זו והציע כי הזכרון האפיוורי, קרי הזכרון של חוויות חיים, הוא פונקציה שונה מזכרונות פרוצדורליים או סמנטיים². יתר על כן, טולווינג הציע איפיון מיוחד של תודעה "אוטו-נואטית" המתבססת על חוויות החיים הפנימיות. תלמידו של אינגוור, מרק רייכל (Raichle), פיתח את המושג של "רשת ברירת-המחדל" (default network). רייכל צעד בתחילה בשני נתיבים. מחד, ב-2001³ הצגה את הקונספט כאנגרטי, כלומר, לדבריו כל מערכת מורכבת זקוקה להגדרה של מצב בסיסי, והנה המוח גם הוא מציג מצב כזה, אמנם רק בעירות. הוא אף הצביע על העובדה שבמצבים כמו מחלת אלצהיימר מצב זה פגוע, ויחס זאת לכך שהאיוור הטמפורופריאטלי הפגוע במחלה זו נמצא בין שתי מערכות שונות לאספקת דם (Water shed). במקביל, במאמר אחר באותו עיתון ובאותה שנה⁴ סקר רייכל את הרשת שזיהה כבעלת משמעות תפקודית פנימית ולא רק אנרגטית, טכנית. בדומה, תוחמה בהמשך על ידי החוקר הישראלי החשוב רפי מלאך ממכון וייצמן

ואחרים "מערכת אינטריוזית" (intrinsic system) הדואגת לעיבוד מידע פנימי, הנוגע הן לגוף האדם והן ל"אני" המתנהג⁵.

נירואנטומיה

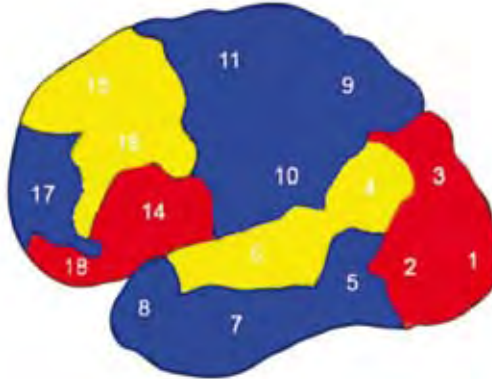
מבחינה אנטומית, כוללת הרשת כמה מרכזים בסיסיים בחלקים הפרה-פרונטלי, הטמפורלי התיכון והפריאטלי האחורי (כולל קונאוס-פרה קונאוס). איוורים אלה מכילים מספר מנגנונים שונים וניתן לייחס להם כמה פעילויות מרכזיות. מעניינת במיוחד בהקשר זה היא האונה הפריאטלית האחורית. הקליניקה מלמדת אותנו שתופעות מוזרות בניירולוגיה, הכוללות עיוותים בתפישת המחלה, ה"אני", הגוף או המרחב – כמו אנווגנוזיה, תסמונת קגריס ופרגולי, אסומטוגנוזיה וסומטופרפרניה או תסמונת הזנחת הצד (Neglect), מלוות פגיעות פריאטליות אחוריות, בפרט מימין⁶. המשמעות של האונה הפריאטלית בתפקודים שנעשו במהלך האבולוציה יומיומיים יותר כמו חישוב, קריאה, כתיבה, ציור או הבחנה בין ימין לשמאל, מציעים לראות בה מערכת ייחוס המתאמת את התפישת המשוכלבת של הסביבה המשתנה, הקלטים השונים וה"אני" הנע ביניהם. מערכת זו אינה מוגבלת לסכימה מרחבית וממילא ניתן למצוא אותה משתתפת בפעילות כמו היצירה המתמדת של זכרונות, אוטוביוגרפיים שגם אותם ניתן לתפוש כמתייחסים לסביבה המשתנה, לקלטים הבאים ממנה ומן הגוף ול"אני" החווה אותם⁷.

מערכת מרכזית נוספת נמצאת באונה הטמפורלית המדיאלית (Medial temporal lobe, MTL). מאז הניתוח המפורסם שערך סקוויל (Scovill) בחולה הידוע HM הבינו חוקרי מוח, כמו ברנדה מילנר שהקדישה ל-HM מחקרים רבים מאז שפרסמה אותו לראשונה, את המשמעות של ההיפוקמפוס בקידוד זכרונות⁸. לארי סקוויר (Squire)⁹ הדגיש את התפקיד של ההיפוקמפוס והאונה הטמפורלית המדיאלית לא רק בקידוד אלא בעיבוד מורכב יותר של הזכרונות. בהמשך נמצאו באיוור זה גם תאי מקום (Place cells), תאי שריג (Grid cells) ותאי זמן שלהם תפקיד גם בקידוד המרחב ומקומו של האורגניזם בו¹⁰, והנה שוב נמצאים הזמן והמקום פועלים אהרדי¹¹.

הנירולוגיה מתקדמת בעזרת אבני דרך שמספקים חולים מיוחדים, כמו HM, כאן עם פגיעות היפוקמפליות ותפקודי זיכרון בלתי צפויים. חולה כזו נתגלתה לאחרונה במחלקתנו בירושלים¹². תפקודי הזיכרון אצלה היו פגועים באופן קלאסי (בשלהי 2008 חשבה שראש הממשלה הוא בגין) אך לא הייתה לה כל בעיה לסדר באופן כרונולוגי את הארועים שחלו בחייה או בעולם, גם אם לא ידעה לציין אותם באופן פעיל (דקלרטיבי).

הפחות לא מדויקת, ונראה כי העובדה שלאיוזרים פריאטליים יש משמעות בתפקודי זיכרון ולאיוזרים מיד-טמפורליים משמעות בתפקודי מרחב איננה נובעת רק מ"תאי מקום" באונה הטמפורלית אלא מכך שמדובר במערכות הקשורות אלו באלו, גם אם באופן מורכב. עם זאת, מראה הסקירה הקצרה הזו כיצד התפקודים ה"קלאסיים" שעל פיהם מקובל לתפוש את חלקי המוח השונים, הם רק חלק קטן מהתפקודים המלאים של כל אחת מהאונות, וודאי של המערכת שיוצרות הן יחדיו. בפרט ישנה חשיבות להבנה זו על מנת ללמוד את הפתולוגיות הנפשיות.

המערכת האינטרניז מופיעה בכחול, האקסטרניז באדום, צהוב מסמן איוזרים משותפים



חולה זו מרגימה היאך פועלת מערכת הייחוס שהמוח יוצר - לא דווקא בתיאום עם מערכת הזכרונות כפי שאנו תופשים אותה. הקורטקס המדיאלי פרה-פרונטלי (MPFC, Medial prefrontal cortex, בעיבוד מידע השייך לגבי זהות ה"עצמי" ובפרט העצמי ה"נרטיבי", המתמשך או האוטוביוגרפי. הנירולוג הקוגניטיבי מרסל משולם ניסח תפקיד לקורטקס זה בשינוי נקודת הייחוס מה'אני' ל'אחר', מ'כאן' ל'שם' או מ'עתה' ל'אז'¹³. בהקשר הראשון (אני-אחר), מערכת חשובה שמכיל הקורטקס הזה היא מערכת נירוני המראה (Mirror neurons). תגלית משמעותית זו במדעי-

המוח, ע"י המדען האיטלקי ג'יאקומו ריזולטי וצוותו¹⁴, איחדה בפעם הראשונה תפישה ופעולה. יתר על כן, היא הציעה קצה חוט לחידה הגדולה הנובעת מן השניות שבין התפישה הבסיסית כי מבחינת ה"אני" אין בעולם שום דבר מלבד המערכת המנטלית של החווה שבה ה"אני" תופש את העולם, ומאידך העולם מלא בגירויים ובאנשים אחרים¹⁵ שה"אני" תופש אותם כקיימים, בעלי כוונות, רצונות ופעולות המתבטאות כלפי ה"אני" באופנים שונים.

ליבת מערכת נירוני המראה היא זו: כל פעם שפרט מסויים צופה בפרט אחר מבצע פעולה כלשהי, מערכת נירונלית מסויימת מקודדת פעולה זו בקורטקס הפרה-מוטורי ואחר-כך אף בזה המוטורי של הפרט המתבונן מבלי שהוא ביצע כלל פעולה זו. נירוני המראה מסבירים את תחושת הפחד האינטואיטיבי שלנו, למשל, למראה הלולייין הצועד על חבל כמו היינו אנו עצמנו תלויים בין חיים ומוות. אכן, גם הפעולה המוטורית שאנו מבצעים אינה מקודדת רק בקורטקס המוטורי אלא גם עוברת עיבוד מנטלי מורכב לפני, בזמן, ואחרי ביצוע הפעולה עצמה, פעילות שמקודדת במערכות דומות בקורטקס הפרה-מוטורי והפריאטלי¹⁶. מערכות נירוני-מראה נתגלו אחר כך גם בקורטקס הפריאטלי וכך השלימו את מערכת הפעולה-תפישה של העצמי-אחר גם מבחינה אנטומית. מערכות אלו של "נירוני המראה" הפרונטו-פריאטליים והקורטקס הפרה-מוטורי קורעות על כן צוהר לעולם המנטלי, הן זה החברתי והן זה המקשר בין התפישה לפעולה.

תפקיד חשוב נוסף של המערכת האינטרניז קשור בעיבוד המצב הפיזיולוגי של הגוף. המערכת האוטונומית מעבדת מידע הקשור לתחושות ויסרליות בסיסיות כמו כאב או חום וכן תחושות מורכבות יותר, למשל רעב, עייפות, או חוסר חמצן. לא זו אף זו, התרגשות, מבוכה, כאב-לב, פחד - פונקציות קוגניטיביות "גבוהות" לכאורה - קשורות באופן הדוק במערכת האוטונומית, נבנות הימנה ומתבטאות דרכה. המשותף להן הוא הגוף, אשר כמו שתארנו לעיל, קשה להפריד בינו לבין ה"מוח" אלא יש להבינם כמערכת קוגניטיבית מורכבת, על רמותיה השונות. ממילא, עיבודים מורכבים כאלה נערכים לא רק באזורי מוח "אוטונומיים" בגזע המוח ובמבנים תת קורטיקליים אלא גם במערכות קורטיקליות. החוקר באד קרייג (Craig)¹⁷ מצא את האינסולה כמערכת מרכזית לעיבוד רגשות ותחושות המגיעים מן הגוף וכך יוצרת בסיס ל"עצמי" כגוף מתנהג, מרגיש ומתרגש.

סקירה קצרה זו של חלקים מרכזיים המרכיבים את ה-Default network עושה למערכת זו עוול מובנה. תפקודי כל אחת מהאונות מרתקים והקליניקה הנירולוגית יחד עם המדע הקוגניטיבי מלמדים אותנו בכל יום ויום על התפקוד המורכב בהרבה מזה שמגביל הטקסט-בוק. יתר על-כן, גם ההפרדה בין האונות בראי מיקומן הנפרד במוח היא לכל

Default network ופתולוגיות שונות

את היחסים בין ה-Default network לפתולוגיות שונות סקר לאחרונה מרק רייכל¹⁸. הפתולוגיה הראשונה שעסק בה, אולי מתוך הכשרתו כנירולוג, היא מחלת אלצהיימר. התצפית שהובילה לכך הייתה הדימיון בין המערכת האינטרניז כפי שהיא נראית בהדמיות השונות ומיפוי שקיעת העמלואיד בחולי מחלת אלצהיימר. מבחינה קלינית מחלת אלצהיימר ה"קלאסית" מתבטאת בעיקר בהפרעה בתפקודי זיכרון ובניווט, שהם תפקודים מרכזיים של המערכת האינטרניז, כפי שתוארה לעיל. מכיוון שהמערכת ניתנת לא רק להבנה תפקודית אלא גם להבנה אנרגטית של "מצב בסיס", ניתן גם לתפוש את הפגיעה במחלת אלצהיימר כפגיעה פיזיולוגית בבסיס התפקודי של המוח, וגם כפגיעה פונקציונלית במשמעויות של בסיס זה. גם דכאון, המחלה הנירופסיכיאטרית הנפוצה ביותר, הוזכרה כשייכת למערכת האינטרניז ול-Default network, שהרי היא המערכת המעבדת חוויות חיים ואפשר שגם מייחסת להן ערך אמוציונלי. הפרעה בייחוס זה, משערים החוקרים, תגרום להופעת דכאון. מחלה אחרת מעניינת במיוחד היא סכיזופרניה. למחלה זו ניתן להתייחס כהפרעה במערכות ייחוס - ייחוס קולות לאנשים שונים, ייחוס פעולות, התייחסות לסביבה ולסובבים. המערכת האינטרניז על רכיביה הפריאטליים (ייחוס), פרונטליים (נירוני מראה) וטמפורליים (שמיעה) מהווה על כן בסיס מתאים להפרעה זו. גם דלדיות שונות, הפרעות קשב או אף תסמונת ז'יל דה לה טורט ייחוס להפרעות במערכת האינטרניז.

סיכום

סקירה קצרה זו בקשה להזכיר - ולו באופן שטחי - מושגים מרכזיים במדע הקוגניטיבי שיש להם חשיבות בחיי היומיום של הנירולוג והפסיכיאטר. מושגים אלה כוללים את רשת ברירת-המחדל (Default network), המערכת האינטרניז, תאי שריג (Grid) ונירוני המראה, יחד עם הדגמת הפעילות המורכבת החורגת מן התפקודים הקלאסיים של כל אחד ממרכיבי הרשתות, ודאי כשהם מצטרפים יחדיו לפעילות מערכתית. חשיבה כזו על המוח האנושי עשויה לסייע בידי הקלינאי המתבונן בעולם התופעות הנירופסיכיאטריות על מורכבותן. ואם אין בסקירה זו כדי להבין את המערכות, את חלקיהן ואת הקשרים ביניהן, הרי שיש בה הזמנה לחקור ולהעמיק בהופעותיהן השונות, הקליניות כמו גם הפיזיולוגיות והמערכתיות.

¹⁷ ד"ר שחר ארזי, המחלקה לנירולוגיה, המרכז הרפואי אוניברסיטאי הדסה

והאוניברסיטה העברית, ירושלים

דוא"ל: shahar.arzy@ekmd.huji.ac.il

רשימת מקורות שמורה במערכת

מחלת פרקינסון והפרעות שליטה בדחפים

הפרעות שליטה בדחפים (impulse control disorders) מהוות סיבוך יאטרוגני הקשור לטיפול הדופאמינרגי במחלת פרקינסון. הפרעות אלו מתבטאות במגוון התנהגויות מופרעות. הטיפול בהן כולל הפחתת מינון ולעיתים הפסקה של התרופות הדופאמינרגיות, תוך ניטור קבוע אחר מצב החולה ומתן תמיכה

מאיר קסטנבאום

מחלת פרקינסון

היא מחלה נוירודגנרטיבית שכיחה המאופיינת ע"י סימפטומים של ברדיקינזיה, ריגידיות ורעד. לאחרונה התגלה כי הפרעות שליטה בדחפים הן סיבוך יאטרוגני הקשור לטיפול הדופאמינרגי בחולי פרקינסון.

"הפרעות שליטה בדחפים" הינו מושג כולל, המתייחס לקבוצת הפרעות נפשיות המתבטאות לעיתים קרובות בהתנהגות שגורמת עונג המבוצעת בצורה חוזרת, מוגזמת וכפייתית במידה המפריעה לתפקוד¹.

תוארו מספר הפרעות שליטה בדחפים, ביניהן:

1. הימורים פתולוגיים (Pathological gambling).
2. היפרסקסואליות.
3. אכילה כפייתית (Compulsive eating).
4. קניות קומפולסיביות (Compulsive shopping).
5. התמכרות לתרופות ו-Punding.

הפרעות שליטה בדחפים עם תבנית של התמכרות לשימוש בתרופות דופאמינרגיות המתפתחות בחולי פרקינסון, ידועות כ-dopamine dysregulation syndrome.

קבוצות מסוימות של חולים, כגון חולים עם היסטוריה של תחלואה נפשית, גיל התחלה מוקדם, דפוסי אישיות של מחפשי חידושים (novelty seeking) וחולים המכורים לאלכוהול, מועדים יותר לפתח הפרעות שליטה בדחפים במהלך מחלת פרקינסון¹.

בעת התפתחות התנהגות חריגה, ינסה החולה לעיתים להסתיר את הסימפטומים על מנת להימנע ממכונה. להתנהגות זו השלכות כלכליות וחברתיות משמעותיות והיא עשויה להיות הרסנית לחולה ומשפחתו. לכן יש חשיבות רבה להכרה והטיפול בה.

מטרת סקירה זו היא לתת מידע על הפרעות שליטה בדחפים בחולי פרקינסון, כולל מאפיינים קליניים, פתופיזיולוגיה וטיפול.

שכיחות וגורמי סיכון להפרעות שליטה בדחפים

גורם הסיכון העיקרי לקבוצת ההפרעות הללו בחולי פרקינסון הוא שימוש בתרופות דופאמינרגיות. מחקרים מדגישים במיוחד את הקשר

בין הכמות הכוללת של אגוניסטים דופאמינרגים אך גם של השימוש בלדופא להתפתחות הפרעות שליטה בדחפים.

שכיחות הפרעות השליטה בדחפים בחולי פרקינסון מטופלים הינה 6-14 אחוז בעבודות שונות²⁻⁵. השכיחות מגיעה ל-14 אחוז בחולים הנוטלים אגוניסטים דופאמינרגיים והיא נמוכה משמעותית בנוטלים בלדופא בלבד⁶. בשליש מהחולים יש יותר מאשר הפרעה אחת של שליטה בדחפים.

עבודות שונות מצאו כי גיל התחלת מחלה צעיר, משך ארוך יותר של המחלה, היסטוריה של הפרעות שליטה בדחפים טרם התפתחות המחלה, רווקות והיסטוריה משפחתית של הפרעת הימורים נמצאו קשורים בהתפתחות הפרעות שליטה בדחפים⁷⁻⁹.

דחף חולני להמר

הימורים מהווים את הפרעת השליטה בדחפים שנחקרה בצורה המקיפה ביותר. מדובר בהפרעה ממושכת וחוזרת שמתבטאת בעיסוק מוגזם בהימורים, אשר גורמים להוצאת כסף וחוסר יכולת להימנע מהימורים, שקרים לגבי העיסוק בהימורים וסיכון קשר זוגי, עבודה ולימודים.

קיימים קריטריונים אבחנתיים להגדרת הימורים פתולוגיים¹⁰. השכיחות הכוללת של הימורים פתולוגיים בחולי פרקינסון נעה בין 2.3-9 אחוזים לעומת 1.6 אחוז באוכלוסייה הכללית בצפון אמריקה¹¹. ההפרעה שכיחה יותר בגברים. רוב המקרים קשורים בנטילת אגוניסטים דופאמינרגיים, ונראה כי מינון אגוניסטים הוא גורם סיכון עצמאי להתפתחות הימורים פתולוגיים¹². לרוב, ההפרעה מתפתחת לאחר שימוש במשך חודשים בתכשירים אלה.

היפרסקסואליות

הפרעת השליטה בדחפים המיניים היא הראשונה שזוהתה בחולי פרקינסון. ההפרעה מאופיינת במחשבות בעלות תוכן מיני, חשק מיני מוגבר, קיום שיחות טלפון ארוטיות, התמכרות לפרנוגרפיה במחשב, הפקרות מינית ומגע עם עובדי תעשיית המין. עבודות שונות הדגימו קיימים קריטריונים להתנהגות היפרסקסואלית¹³.

טבלה 1. גורמים הקשורים להתפתחות הפרעות שליטה בדחפים¹⁵

שימוש באגוניסט דופאמינרגי	כן
L dopa	כן
משך השימוש באגוניסטים	ככל הנראה
מינון אגוניסטים	ככל הנראה
מינון כולל של L dopa equivalent	ככל הנראה
משך המחלה	כן
רוקנות	כן
שימוש קודם באלכוהול	כן
היסטוריה אישית של הפרעות שליטה בדחפים	כן
סיפור משפחתי של הימורים	כן
שימוש קודם בחומרים	ככל הנראה

משפחתית של שימוש באלכוהול¹⁷. עבודות שבוצעו בתאומים לא פרקינסוניים^{18,19}, מצביעות על כך שיש רקע גנטי משותף בין הימורים פתולוגיים והתמכרות לאלכוהול. נמצא, כי עד 42 אחוז מהמהמרים מבטאים גם סימפטומים של התמכרות לאלכוהול.

• **אנמנזה של תחלואה נפשית נלווית** – חולי פרקינסון עם היסטוריה של הפרעה נפשית מועדים יותר לפתח הפרעה בשליטה על דחפים. נמצא כי גם לאנשים עם הפרעות שליטה בדחפים שאינם חולי פרקינסון, שכיחות מוגברת של תחלואה נפשית ודיכאון. סימפטומים עדינים של מצב רוח ירוד, שינויי תיאבון, עצבנות ודיסאינהיביציה נמצאו בשכיחות גבוהה יותר בקבוצת הפרעות השליטה.

פתופיזיולוגיה

באולוסיה הלא פרקינסונית מערכת פתופיזיולוגיה של הפרעות שליטה בדחפים שינויים בנורטרנסמיטורים, אזורי מוח שונים ומעגלים עצביים²⁰.

לדופאמין, במיוחד במסלולים המזו-קורטיקו-לימביים, תפקיד חשוב בתיווך הגמול (reward). אזורי המוח המעורבים ביותר בהתפתחות הפרעות שליטה בדחפים כוללים את האזורים הוונטרומדיאלי ואורביטופרונטלי של הקורטקס הפרה פונטלי, הסטריאטום הוונטרלי (במיוחד nucleus accumbens) והאמיגדלה. נראה כי לשינויים במעגל קורטקס-סטריאטום-תלמוס-קורטקס יש תפקיד בהפרעות שליטה.

קיימים מספר הסברים אפשריים להתפתחות הפרעות השליטה בדחפים בלוקים במחלת פרקינסון במהלך טיפול בתכשירים דופאמינרגיים:

ראשית, אובדן נייורונים דופאמינרגיים בחומר השחור (substantia nigra) גורם לחסר דופאמין במסלול הניגור-סטריאטלי. חוסר זה משפיע על מסלולים קורטיקליים ותת-קורטיקליים ומוביל להפרעות קוגניטיביות ונפשיות, ובתוכן הפרעה בשליטה בדחפים.

בנוסף על כך, לאגוניסטים דופאמינרגיים לעומת לברופא יש השפעה ניכרת יותר על קולטן D3 לעומת D1,2. קולטנים D1,2 ממקמים בסטריאטום הדורסלי והפעלתם על ידי תרופות קשורה בעיקר בהשפעות מוטוריות. בניגוד לכך, קולטן D3 מרוכז באזורים לימביים כולל בסטריאטום הוונטרלי, יש לו תפקיד ב-reward ובתהליכים רגשיים וקוגניטיביים, והוא יכול לתווך בהיווצרות סימפטומים נפשיים.

קיימת השערה שהגירוי הדופאמינרגי של הסטריאטום הוונטרלי גורם להפרעות כפייתיות. התנהגות זאת נשמרת עקב תחושת ההנאה שנובעת מהפעולה והימשכות הגירוי הדופאמינרגי של הסטריאטום הוונטרלי ועקב חוסר היכולת של החולים ללמוד מתוצאותיה השליליות של ההתנהגות.

התנהגות מינית כפייתית בשכיחות של כ-3 אחוזים מחולי מהחולים^{3,2}. היפרסקסואליות בחולי פרקינסון מופיעה בעיקר בגברים וקשורה עם גיל התחלת מחלה מוקדם, טיפול באגוניסטים דופאמינרגיים ודיכאון². משך המחלה בממוצע היה 9 שנים טרם התפתחות ההתנהגות החריגה.

דווח כי גם סלג'ילין (קבוצת חוסמי MAO) מהווה טריגר להיפרסקסואליות¹⁴.

היפרסקסואליות זמנית תוארה גם לאחר deep brain stimulation של הגרעין הסוב-תלמי. התופעה קשורה בהתנהגות היפומאנית ובגיל הופעת מחלה צעיר.

קניות כפייתיות

קריטריונים אבחנתיים¹⁰ דורשים קיום אימפולסיבי וחוזר של קניות שאינן נדרשות ועלולות לגרום למצוקה כלכלית. שכיחות ההפרעה משתנה בעבודות השונות בין 0.4-5.7 אחוזים⁴.

אכילה כפייתית

אכילת יתר כפייתית¹⁰ מתייחסת לאכילה מוגברת עם חוסר יכולת לשלוט בצריכת כמויות גדולות של מזון מהנדרש להשבעת הרעב. לעיתים מדובר באכילה התקפית (Binge eating). שכיחות ההפרעה נמצאה ב-4.3 אחוזים מהחולים⁴ והיא שכיחה יותר בנשים.

תסמונת הפרעה בוויסות דופאמין (dopamine dysregulation syndrome)

מונח זה מתאר שימוש כפייתי בתרופות דופאמינרגיות מעבר לכמות הנדרשת לשליטה בהפרעה המוטורית והגורמת להפרעות גופניות, נפשיות או חברתיות. חולים רבים מצינים את הרצון להימנע ממצבי OFF כגורם לשימוש הכפייתי בתרופות.

התמכרות לתרופות דופאמינרגיות מדווחת בעד 4 אחוזים מהלוקים במחלת פרקינסון¹⁵. חולים אלה מפתחים התמכרות לנטילת התרופות ונטילים מינונים גבוהים מהמומלץ על ידי הרופא. נסינות הרופא להפחית מינון נתקלים לעיתים קרובות בהתנגדות מצד החולה. חולים עם הפרעה בוויסות דופאמין מאופיינים בגיל הופעת מחלה מוקדם, משך מחלה ארוך, צריכה גבוהה של תרופות דופאמינרגיות, שימוש בסמים בעבר, צריכת אלכוהול מוגברת וכן שכיחות יתר של סימפטומים דיכאוניים ואימפולסיביות.

מאפיינים קליניים של חולי מחלת פרקינסון עם הפרעת שליטה בדחפים

זיהוי גורמים שנמצאו קשורים להתפתחות הפרעות שליטה בדחפים מאפשר איתור וניטור חולים בסיכון מוגבר להתפתחות ההפרעה. מספר גורמים נמצאו קשורים להתפתחות הפרעה בשליטה בדחפים:

• **גיל הופעה צעיר של מחלת פרקינסון** – חולים שמפתחים את המחלה בגיל צעיר נוטים לפתח הפרעות שליטה בדחפים במיוחד במהלך טיפול באגוניסטים דופאמינרגיים. לגבי הימורים פתולוגיים נמצא שגיל התחלת הסימפטומים המוטוריים היה צעיר ב-9 שנים מאלה שלא פיתחו תופעה זו¹⁶.

• **דפוסי אישיות המחפשת חידושים (novelty seeking)** – מאופיינים על ידי התנהגות סקרנית, התרגשות ממצבים חדשים, אימפולסיביות וקבלת החלטות מהירה. שכיחות דפוס אישיות זה הייתה גבוהה יותר בחולי פרקינסון שנטילים תרופות דופאמינרגיות ופיתחו הפרעות שליטה בדחפים לעומת קבוצת ביקורת של חולי פרקינסון ללא הפרעות אלו.

• **היסטוריה של אלכוהוליזם** – התפתחות הימורים פתולוגיים ונטילת תרופות כפייתית בחולי פרקינסון נמצאה באסוציאציה עם היסטוריה אישית או

דימות והפרעות כפייתיות

בדיקות דימות תפקודיות כולל PET, fMRI, SPECT מסייעות בהבנת הנורמאליזציה והנירובולוגיה הקשורות בהפרעות שליטה בדחפים. באנשים שאינם חולי פרקינסון הסובלים מהימורים פתולוגיים הודגמה ב-fMRI ירידה בהפעלה של הסטריאטום והנוטרלי ואזור ונטרו-מדיאלי בקורטקס הפרה-פונטלי^{21,22}. כמו כן מודגמת ב-fMRI ירידה בפעילות באזורי מוח המעורבים בוויסות הדחפים (אזורים פונטליים, פרהלימביים ולימביים) לעומת קבוצת ביקורת.

בבדיקת PET FDG במהמרים פתולוגיים לא פרקינסוניים נראית עלייה בצריכת הסוכר באזורים אורביטופונטליים ובקורטקס המדיאלי-פונטלי²³. בעבודה שהשתמשה ב-SPECT נמצא כי בחולי מחלת פרקינסון עם נטייה להימורים יש הפעלת יתר משמעותית באזורי מוח שמעורבים בשליטה על גמול (reward) ודחפים, בעיקר בגרעיני הבסיס, היפוקמפוס, אמיגדלה ואינסולה, דבר המכוון להפרעה תפקודית במסלול המזו-לימבי²⁴.

טיפול

הטיפול בחולי מחלת פרקינסון עם הפרעות שליטה בדחפים מורכב ממספר שלבים¹⁵. רחלוציה עצמית של הסימפטומים תוארה רק לעיתים נדירות.

חינוך החולה וזיהוי חולים בסיכון מוגבר

טיפול בלכודופא ובאגוניסטים דופאמינרגיים יעיל כטיפול סימפטומטי בהפרעות המוטוריות בחולי מחלת פרקינסון אך מעלה את שכיחות הופעת הפרעות שליטה בדחפים.

יש ליידע את החולים והמטפלים בהם לגבי הסיכון להתפתחות הפרעות התנהגות עוד טרם תחילת הטיפול. יש להתייחס לגורמי הסיכון כגון גיל הופעת המחלה, דיכאון ושימוש בסמים בעבר. חשוב לזהות חולים הנמצאים בסיכון מוגבר להתפתחות הפרעות שליטה. מעקב צמוד יותר בקבוצת הסיכון יכול לסייע במניעת השפעות שליליות על החולה. יש להימנע ממתן מיעונים גבוהים לחולים אלה. יש לזכור כי בדרך כלל החולים מתביישים או נבוכים מהתנהגויות אלו ולא ידווחו עליהן מיוזמתם, ונדרשת חקירה מכוונת של הצוות הרפואי לצורך גילויין.

טיפול תרופתי

בחולים הנוטלים בצורה כפייתית מיעון גבוה של תרופות דופאמינרגיות, הפחתה במיעון התרופה, החלפה לאגוניסט דופאמינרגי אחר או הפסקה כוללת של הטיפול באגוניסטים דופאמינרגיים עשויות לסייע בהפחתת ההתנהגות הלא רצויה²⁰.

יש לקיים ניטור צמוד אחר מצב החולה. מומלץ טיפול רב מקצועי כולל טיפולים התנהגותיים.

לעיתים יש להמליץ לבני המשפחה והמטפלים בחולה להפחית את נגישות החולה לכסף, לבטל כרטיסי אשראי, להגביל את הגישה לאינטרנט ולפקח על החולים בעת עריכת קניות.

במקרים של הפרעה בוויסות דופאמין, הפחתת מיעון תרופות דורשת שיתוף פעולה בין הרופא המטפל לרופא המשפחה, בני המשפחה, הפסיכיאטר והרוקחים. במקרים מסוימים הפחתת מיעון התרופה דורשת את אשפוזו של החולה.

קבוצות תמיכה לחולי מחלת פרקינסון חשובות בהעלאת המודעות להפרעות שליטה בדחפים ויכולות לסייע לחולה ובני המשפחה. טיפול קוגניטיבי התנהגותי עוזר לאנשים שאינם חולי פרקינסון עם הפרעות שליטה בדחפים, אך טרם בוצעו עבודות שבדקו את יעילות טיפול זה בחולי פרקינסון.

קיימות הוכחות מוגבלות לגבי שימוש בתרופות ספציפיות בטיפול בהפרעות בשליטה בדחפים בחולי מחלת פרקינסון. עבודות קטנות מצביעות על שיפור בהימורים פתולוגיים בטיפול ב-SSRIs כגון פלואקסטין ופרוקסטין וגם בשימוש באנטגוניסטים אופיאידים²⁵⁻²⁷. כן קיימים תיאורים של הצלחות בטיפול במיעון נמוך של דונפזיל וכן של quetiapine^{28,29}. בנוסף, קיימים תיאורי מקרים של היפרסקסואליות שהשתפרה לאחר טיפול ב-olanzapine ו-quetiapine¹ ולפרואט.

התערבות ניתוחית

גירוי מוח עמוק (deep brain stimulation) בוצע עם תוצאות סותרות בחולים עם מחלת פרקינסון והפרעות שליטה בדחפים. מצד אחד, תוארה התפתחות הפרעת שליטה בדחפים או החמרה בה לאחר ניתוח וגירוי הגרעין הסובתלמי³⁰. בניגוד לכך, עבודה אחרת הדגימה שיפור בחולי פרקינסון עם הימורים פתולוגיים לאחר גירוי מוח עמוק דו צדדי לגרעין זה³¹.

דווח כי הפרעת שליטה בדחפים טרם ניתוח עלולה להיות גורם סיכון לניסיונות אובדניים לאחר הניתוח³². נדרשים מחקרים נוספים בטרם ניתן יהיה להמליץ על טיפול ניתוחי להפרעות שליטה בדחפים.

סיכום

טיפול תחליפי דופאמינרגי הינו יעיל לסימפטומים המוטוריים בחולי מחלת פרקינסון, אבל עלול לגרום להתפתחות הפרעות שליטה בדחפים בחלק מהחולים. הפרעות אלו יכולות להתבטא במגוון התנהגויות מופרעות כגון הימורים פתולוגיים, היפרסקסואליות, קניות, אכילה כפייתית ונטילת תרופות כפייתיות. ההשערה היא כי תהליכים הקשורים לדופאמין במערכת הגמול גורמים להפרעות אלו.

יש ליידע את החולים והמטפלים בדבר הסיכון להתפתחות ההפרעה טרם תחילת השימוש בתרופות דופאמינרגיות.

הטיפול בהפרעות שליטה בדחפים כולל הפחתת מיעון ולעיתים הפסקה של התרופות הדופאמינרגיות, תוך ניטור קבוע אחר מצב החולה ומתן תמיכה.

יש צורך במחקרים נוספים על מנת לשפר את הבנתנו בכל הקשור לפתופיזיולוגיה והטיפול בקבוצת הפרעות התנהגות זאת.

ד"ר מאיר קסטנבאום, המחלקה לנירולוגיה, המרכז הרפואי ת"א

דוא"ל: meirkes@gmail.com

רשימת מקורות שמורה במערכת

הנפוץ והנדיר

תובנות חדשות בהבנת הארכיטקטורה הגנטית של מחלות מורכבות במערכת העצבים

ליאור גרינבאום

באופן פשטני, ניתן לטעון כי מטרתו הסופית של המחקר הגנטי בתחומי הגנטיקה והפסיכיאטריה היא להרכיב, עבור כל מחלה ומחלה (מחלת פרקינסון, סכיזופרניה, ALS, מחלת אלצהיימר, דכאון וכד') קטלוג סופי ומושלם של כל הווריאנטים הגנטיים העשויים להגביר (risk variants) או להקטין (protection variants) את הסיכוי של האינדיבידואל הנשאל אותם ללקות באותה המחלה¹. שימושי הפוטנציאליים של ידע זה הינם רבים ומגוונים ונוכחי רק שניים מהם. ראשית, זיהוי הווריאנטים הגנטיים הקשורים למחלה עשוי לשמש כלי עזר משמעותי לגילוי המסלולים הביולוגיים המעורבים בפתופיזיולוגיה שלה (כולל יצירת מודלים גנטיים בחיות מעבדה) ובכך לקדם פיתוח טיפולים תרופתיים מבוססי מנגנון ביולוגי. בנוסף, לחלק מהווריאנטים (או לצדפים מסוימים שלהם) עשויה להיות יכולת ניבוי (prediction) לגבי המועדות (Succptibility) של אינדיבידואל מסויים ללקות במחלה, דבר העשוי לסייע בשכלול האמצעים הדיאגנוסטיים העומדים לרשות הרופא.

במאמר זה נדון במחלות מערכת העצבים (נירולוגיות ופסיכיאטריות) אשר מקובל לכתותן מבחינה גנטית "מחלות מורכבות" (Complex disease) כדוגמת מחלת אלצהיימר, הפרעה דו קוטבית, אוטיזם, הפרעת קשב וריכוז (ADHD), מיגרנות ועוד. בבסיסן האטיולוגי של מחלות אלו נמצאים רכיבים גנטיים וסביבתיים, אשר ברובם אינם ידועים. מחקרים רבים הראו כי למחלות מורכבות מסוג זה מידת תורשתיות (heritability) גבוהה. כך למשל, לסכיזופרניה מידת תורשתיות המוערכת בכ-80 אחוז, לעומת מידת תורשתיות של כ-40 אחוז לטרשת נפוצה^{2,1}. מידת התורשתיות של רוב המחלות המורכבות נעה בטווח הנ"ל, ולכן קיים עניין מדעי וקליני ברור בגנטיקה שלהן. בניגוד למחלות מנדליאניות (למשל, ציסטיק פיברוזיס), ברור כי מספר רב של גנים מעורב בכל מחלה כזו (Polygenic disease)³. כאן המקום להדגיש כי המחקר הגנטי עוסק באינטנסיביות גם במחלות מורכבות בתחומים אחרים של הרפואה, בעלות מרכיב תורשתי משמעותי (למשל סוכרת, לופוס, מחלות מעי דלקתיות) או בתכונות ביו-רפואיות (Biomedical traits) אחרות כמו גובה, משקל, או רמות שומנים בדם.

לאורך העשורים האחרונים, השתמשו גנטיקאים בטכניקות שונות לאיתור גורמי סיכון גנטיים הקשורים למחלות מורכבות, כתלות ברמת ההתפתחות הטכנולוגית הזמינה באותה תקופה. כך למשל, וריאנט מסויים בגן ApoE אותר כקשור למחלת אלצהיימר, עם חדירות (penetrance) גבוהה. מחקרים אלה בוצעו במשפחות בהן דפוס ההורשה של הפנוטיפ היה דומה חלקית לדפוס מנדליאני. במחלת פרקינסון אותרו מוטציות בגנים הקשורים לסוג המשפחתי של המחלה (פירוט בהמשך)⁴. חוקרים אחרים התמקדו בשיטות ציטוגנטיות, המבוססות על בדיקת הקריטיפ של החולים. באופן זה, לדוגמא, התגלה הקשר בין חסר של מקטע מיקרוסקופי בכרומוזום 22 (22q11.2) לבין סיכוי מוגדל ללקות בסכיזופרניה¹. אולם, פריצת הדרך בתחילת שנות ה-2000 הייתה פענוחו של רצף הגנום האנושי. פרסום הרצף אפשר לבצע קפיצת מדרגה בתחום הגנטיקה של מחלות מורכבות. מעיון בספרות, ניתן לזהות כמה "גלים" של מחקרים גנטיים שנערכו

בעשור האחרון, ואשר הובילו לשינוי פרדיגמטי משמעותי באופן בו מובנת כיום הארכיטקטורה הגנטית של מחלות מורכבות באופן כללי ושל מחלות מורכבות של מערכת העצבים באופן ספציפי². מדובר במחקרי תאחיזה כלל גנומיים (Genome wide Linkage studies), מחקרי זיקה כלל גנומיים (Association studies) שבוצעו בעיקר בגנים מועמדים (Candidate genes), מחקרי זיקה כלל גנומיים (GWASs) (Genomewide association studies) ולבסוף מחקרי ריצוף של אזורים תוך-אקסוניים (Deep exome sequencing) לאורך כלל הגנום^{5,3}. מדובר בספרות מחקרית ענפה ביותר, הכוללת עשרות אלפי מאמרים שפורסמו בעשור האחרון וכמובן שלא נוכל במסגרת מאמר סקירה קצר זה לסקור בפירוט את תרומתה והממצאים העיקריים של כל שיטה ושיטה. לכן נתמקד בסקירה "ממעוף הציפור" של התובנות החדשות שעולות בשנים האחרונות, בנוגע לארכיטקטורה הגנטית העומדת בבסיס מחלות אלה, ונדגים אותן באמצעות דיון במחלות הפרקינסון והסכיזופרניה.

הבחירה בשתי מחלות אלה לצורך הדיון הנוכחי איננה מקרית. סכיזופרניה היא מחלה הפורצת בגיל מוקדם (עשור שני או שלישי של החיים בד"כ), ובעלת מרכיב נירור-התפתחותי משמעותי. מבחינה אטיולוגית ברור כי המונח "סכיזופרניה" מתייחס להגדרה קלינית רחבה, הנעדרת קריטריון אחתני ביולוגי, והחובקת ככל הנראה תתי-סוגים שונים של המחלה, הנבדלים באטיולוגיה ובמהלך הקליני^{6,5}. פרקינסון, לעומתה, היא מחלה נירודגטרית, ששכיחותה עומדת על כאחוז אחד מהאוכלוסייה בגיל 65. מחלה זו הינה ספורדית בקרב רובם הגדול של החולים, אולם קיימות גם צורות משפחתיות שלה. ידוע כי ניוון המערכת הדופאמינית הניגר-סטריאטית עומד בבסיסה, אך בהחלט ייתכן שגם ההגדרה הקלינית של מחלת פרקינסון מתייחסת לקשת של תת-מחלות שונות מבחינה אטיולוגית⁷.

ה"שורה התחתונה" של מחקרי השנים האחרונות היא כי בניגוד לעבר, בו סברו כי מספר קטן יחסית (כמה עשרות) של וריאנטים גנטיים עשויים לתרום לנטייה למועדות למחלה מורכבת כל שהיא, היום ברור כי ה"רשימה הסופית" עבור כל פנוטיפ צפויה לכלול מאות וקרוב לזוואי אף אלפי וריאנטים גנטיים שונים. חלק מהם הינם נפוצים יחסית באוכלוסייה (הכוונה בעיקר ל-SNPs (Single nucleotide polymorphisms) וחלקם האחר שכיחים הרבה פחות, עד לנדירים ממש⁸). באופן עקרוני, קיים קשר הפוך בין מידת השכיחות באוכלוסייה של הווריאנט הגנטי המדובר, לבין מידת התרומה שלו להגדלת הסיכוי ללקות בפנוטיפ. ככל שהווריאנט נדיר יותר, כך גודל האפקט (effect size) שלו צפוי להיות גדול יותר⁸.

כפועל יוצא מכך, בניגוד לתפיסות המקובלות מעולם הגנטיקה המנדליאנית, לא ניתן להתייחס יותר בפשטנות למונחים כמו "גנים למחלת פרקינסון/סכיזופרניה". לכל אחד מהפנוטיפים הללו (ההטרוגניים ביולוגית) קיימים ככל הנראה מאות או אלפי גורמי סיכון גנטיים, בעלי שכיחות שונה באוכלוסייה ותורומה דיפרנציאלית לגודל הסיכון ללקות במחלה.

תרומתם של וריאנטים שכיחים למועדות גנטית למחלות מערכת העצבים

היפותזה ה-Common disease-common variants-מניחה כי מחלות שכיחות באוכלוסייה נגרמות, לפחות בחלקן, בשל תרומת וריאנטים גנטיים הנמצאים בשכיחות של יותר מ-1-5 אחוזים מהאוכלוסייה^{8,9,10}. SNP הינו שינוי ברצף ה-DNA, המערב החלפה של נוקליאוטיד בודד אחד באחר. המחקרים המבוצעים תחת הנחת עבודה זו, כוללים בד"כ ג'נוטיפינג (Genotyping) של SNPs שונים, לקביעת שני האללים שכל אינדיבידואל נושא עבור אותו ה-SNP.

כדי לבדוק את הקשר האפשרי של גן למחלה על בסיס היפותזה זו, ניתן לבצע מחקרי זיקה של SNPs הממוקמים בתוך אותו הגן². באופן עקרוני, מדובר במבחן סטטיסטי הבודק קיום הבדל מובהק בשכיחות האללים בין קבוצת החולים לקבוצת הבריאים. ההנחה היא כי אלל הסיכון ימצא בשכיחות גבוהה במובהק בקרב החולים, בהשוואה לבריאים.

העשור הראשון של המאה ה-21 אופיין בפריחתם של מחקרי הזיקה (אסוציאציה), שבוצעו בגנים קנדיטים (Candidate genes association studies). החוקרים התמקדו בבדיקת מעורבותם האפשרית של גנים בעלי רלוונטיות ניירוביולוגית למחלה, כמו למשל גנים המקודדים לחלבונים המעורבים במערכת הדופאמינרגית (קולטנים, נשא לדופאמין וכו')^{5,2}. בחירת ה-SNPs הנבדקים עבור כל גן נעשתה בתחילה על פי שיקולים פונקציונאליים שונים (כלומר, אפשרות להשפעה על תפקוד הגן הנבדק, כמו ה-SNP rs4680 ב-GTAT2 המקודד לאנזים המעורב בפירוק של דופאמין, ואשר גורם לחילופי החומצה האמינית מתינין בוואלין), אולם בהמשך פותחו אלגוריתמים שונים לקביעת עקביות ומאורגנת של SNPs הנדרשים לאנליזה, על מנת "לכסות" כראוי ולא באופן אקראי את הגן הנבדק. קבוצה של SNPs אשר מצליחים לכסות את מרבית השונות של האללים בתוך גן, מכונים Tagging SNPs. בין הגנים המוכרים שדווחו כקשורים לסכיזופרניה במסגרת מחקרי זיקה ניתן לציין את הגנים COMT-1, HTR2A, DRD2, NRG1, DTNBP1, DISC1^{11,5} אולם, מחקרים אלה זכו לביקורת רבה, ובסטנדרטים של היום (2012), המסקנות של רובם אינן נחשבות למשכנעות (בעיקר בשל חוסר היכולת לשחזר את הממצאים באופן עקבי במדגמים עצמאיים נוספים ובמטרה-אנליזות גדולות). רובם המכריע של מחקרי זיקה אלה בדקו אסוציאציות של מספר מצומצם של SNPs בגן אחד או שניים, במדגמים קטנים יחסית (של כמה מאות פרטים בלבד)⁴. ביקורת נוספת נגד גישת מחקרי הגנים הקנדיטים היא שזו מחפשת גנים "מתחת לפנס"². הכוונה היא שהחוקרים מניחים הנחות אפריוריות לגבי מעורבות אפשרית של גנים באטיולוגיה של המחלה, על סמך ידע נירור-ביולוגי מוקדם, אף על פי שהאטיולוגיה של המחלה איננה ידועה!

סוג שני של מחקרי אסוציאציה, הם כאמור GWASs. מחקרים אלה, במתכונת המקובלת כיום, מבוססים על ביצוע ג'נוטיפינג למדגמים של אלפי פרטים חולים ובריאים (קבוצת ביקורת), תוך שימוש בפלטפורמות של כחצי מיליון עד מיליון SNPs שונים, המכסים את רוב המכריע של ה-SNPs הנפוצים לאורך הגנום האנושי. השימוש בפלטפורמות אלו מאפשר ביצוע מחקרי אסוציאציה ללא היפותזה מקדימה (Hypothesis free) לגבי הגנים העשויים להיות מעורבים בפנוטיפ הנחקר^{9,12}. המטרה היא שוב למצוא וריאנטים עם הבדלים משמעותיים סטטיסטית בשכיחות האללים בין החולים לבריאים. מאחר וכמות ה-SNPs הנבדקים בו זמנית הינה עצומה (הם מפורזים כראוי לאורך כמעט כל הגנום, ובכך מאפשרים בדיקה שיטתית שלו) ולנוכח הצורך בתיקון למבחנים מרובים (Multiple testing), נקבעו ערכי P בסביבות ה- 10^{-8} כרמת המובהקות הנדרשת למחקרי GWAS (ברור כי על מנת להשיג עוצמה סטטיסטית מספקת, נדרשים מדגמים כה גדולים)³. מאז הושקו לראשונה בשנת

2006, בוצעו ופורסמו קרוב ל-1,000 מחקרי GWAS עבור מספר רב מאוד של פנוטיפים. קטלוג מעודכן של כל מחקרי ה-GWAS שפורסמו עד כה, כולל פירוט לגבי מספר המשתתפים במדגם, המוצא האתני, ה-SNPs החזקים ביותר שנמצאו ורמת המובהקות שלהם (ברמת המובהקות הנדרשת מ-GWAS) ניתן למצוא באתר www.genome.gov/gwastudies.

על פי נתוני ה-Schizophrenia research forum (העוסק בריכוז ממצאים מכל מחקרי האסוציאציה שבוצעו ופורסמו עבור סכיזופרניה (מחקרים בגנים קנדיטים ומחקרי GWAS) ומבצע מטה-אנליזות מעודכנות של הממצאים באופן שוטף), נכון לאפריל 2011 בוצעו 1,727 מחקרי אסוציאציה (רובם המכריע בגנים קנדיטים) שכללו 1,008 גנים שונים (בתוכם נבדקו 8,788 SNPs שונים). צוות האתר ביצע קרוב ל-300 מטה-אנליזות (עבור וריאנטים שנבדקו במספר מינימלי נדרש של מדגמים נפרדים), והרכיב רשימה של קרוב ל-50 גנים בהם נמצאו וריאנטים שנמצאים באסוציאציה עם סכיזופרניה (במחקרי גנים קנדיטים ו-GWAS), ברמת מובהקות מספקת (www.szgene.org). האתר Pdgene (www.pdgene.org) מבצע מלאכה דומה עבור מחלת פרקינסון, ועל פי נתוניו בוצעו עד כה כ-860 מחקרי זיקה בכ-909 גנים, אשר כללו כ-3,434 SNPs שונים. אתרים מקבילים קיימים גם עבור מחלת אלצהיימר, טרשת נפוצה ו-ALS.

לגבי סכיזופרניה, פורסמו נכון למועד כתיבת סקירה זו מעל 15 מחקרי GWAS שונים, המבוססים על גדלי מדגמים שונים. דווחו מספר וריאנטים שהודגמו כקשורים סטטיסטית למחלה ברמת המובהקות הנדרשת מ-GWAS, ואשר שוחזרו ביותר ממדגם עצמאי אחד¹¹. בין הממצאים הבולטים יש לציין SNPs הממוקמים בגנים TCF4 (פקטור טרנסקריפציה ניירוני, הקשור לתהליכי התפתחות המח ולנירונות), ZNF804A (פקטור שעתוק), NRG1 (חלבון פוסט סינפטי, הקשור לסייגנאלים גלומטרגיים וללמידה וזיכרון) וכן וריאנט בלוקוס MHC בכרומוזום 6, הקשור למערכת החיסון (למידע מקיף על וריאנטים אלה ואחרים, ראה www.szgene.org). יש לציין כי מדובר בגנים שלא נחשדו בעבר כקשורים לסכיזופרניה, על בסיס הנחות ניירוביולוגיות קודמות. באופן כללי, עולה כי כל וריאנט גנטי כזה מעלה את הסיכון למחלה בטווח של 1.1-1.2 בלבד. כלומר, התרומה של כל וריאנט סיכון כשלעצמו היא קטנה מאוד¹¹. כמו כן, חלק מהווריאנטים מהווים גורמי סיכון רק באוכלוסיות מסוימות, אך לא באחרות. הערכות מעודכנות מדווחות כי גדלי המדגמים הנדרשים (מבחינת העוצמה הסטטיסטית) כדי לאתר וריאנטים המגדילים סיכוי למחלה באופן מינורי שכזה צריכים לכלול ל-50,000 פרטים (מחציתם חולים ומחציתם בריאים).

ככל הנראה קיימים מאות רבות, ואולי אף אלפים, של וריאנטים גנטיים המגבירים סיכון לסכיזופרניה, ואשר לכל אחד מהם גודל אפקט נמוך מאוד. בסך הכל, Purcell ושותפיו¹⁰ העריכו כי וריאנטים שכיחים אלה, המפוזרים על פני מאות גנים, יכולים להסביר קרוב לשליש מכלל השונות בתרומה הגנטית לסכיזופרניה. מהו, אם כן, מקור שאר השונות בתרומה הגנטית? תשובה אפשרית נוסה לספק בהמשך, כאשר נדון בווריאנטים נדירים.

גם עבור מחלת פרקינסון נערכו ופורסמו מעל 10 מחקרי GWAS, חלקם במדגמים גדולים. בניגוד לסכיזופרניה, בה הסיגנאלים המובילים היו בגנים שלא נחשדו בעבר כקשורים במחלה, הרי שבפרקינסון דווקא וריאנט הממוקם בתוך הגן SNCA היה הראשון שדווח כמצוי באסוציאציה למחלה, ברמת מובהקות סטטיסטית הנדרשת מ-GWAS (ראה סקירות: 7, 12). זהו וריאנט שכיח באוכלוסייה, ה-SNP rs2736990, שמעלה את הסיכון למחלה בסדר גודל קטן, בניגוד למוטציות הנדירות שדווחו בגן זה בעבר (ראה בהמשך). ממצאים

חזקים נוספים דווחו לגבי וריאנט המצוי בגן MPT, המקודד לחלבון טאו (Tau) (הקשור דווקא למחלת אלצהיימר). אולם, מחקרי GWAS במחלת פרקינסון חשפו בהמשך גם אסוציאציות של גנים שלא נכללו בעבר בקבוצת ה"חשודים המיידים" למחלות נירודגנטיביות, כמו למשל הגן BST1 (מקודד אנזים המעורב במודולציה של סידן תוך תאי) או אזור המכונה כעת PARK16 והמכיל חמישה גנים (ממצא זה הודגם לראשונה באוכלוסייה יפנית, ושוחזר באוכלוסייה ממוצא אירופאי). בעתיד בוודאי נחזה בפרסום GWASs נוספים למחלת פרקינסון באוכלוסיות שונות (ואף לסב-פנוטיפים של המחלה, כמו למשל גיל הופעתה), במדגמים גדולים יותר ויותר. פירוט מלא של המחקרים והווריאנטים שנמצאו (כולל P values וגדלי האפקט) ניתן לראות בקטלוג ה-GWAS שכתובתו באינטרנט צוינה לעיל.

תפקידם של וריאנטים נדירים

בשנים האחרונות, גוברת ההכרה בחשיבות תרומתם של וריאנטים גנטיים בלתי שכיחים באוכלוסייה לארכיטקטורה הגנטית של מחלות מורכבות, לפי היפותזה ה-rare - multiple common disease^{14,15}. הכוונה לווריאנטים בהם שכיחותו של האלל המינורי (variants, Minor allele frequency) פחותה מ-5 אחוזים, ובד"כ אין למחקרי GWAS את העוצמה סטטיסטית הנדרשת לבדיקת האסוציאציה שלהם למחלה⁹. אולם, את מירב העניין מרכזים דווקא וריאנטים נדירים (rare), ששכיחותם באוכלוסייה נפלת מ-0.05 אחוז, או נדירים מאוד (very rare), ששכיחותם פחותה מ-0.01 אחוז מהאוכלוסייה⁸. באופן עקרוני, הולכת וגוברת בקרב החוקרים ההכרה כי דווקא הווריאנטים הנדירים, אותם קשה לאתר באמצעים הטכנולוגיים הזמינים כיום, הם בעלי מידת השפעה בינונית עד גדולה (Moderate to large effect size) על הסיכוי ללקות במחלה (למשל, מגביים את הסיכון פי 2-3 ואף יותר). זאת, בניגוד לווריאנטים השכיחים בהם דנו לעיל, אשר מידת השפעתם על הסיכון נמוכה (1.1-1.2). תיאורטית, יכול כל גן להכיל הן SNPs שכיחים שמגבירים סיכון למחלה, והן מוטציות נדירות יחסית (הנמצאות בחלק קטן מאוד מהחולים)^{8,6}.

במחלת פרקינסון, ההכרה בתרומתם של וריאנטים נדירים יחסית איננה חדשה. לפחות תשעה גנים אותרו (בשיטות של אנליזה תאחזה במשפחות) כמעורבים באטיולוגיה הגנטית של מחלת פרקינסון משפחתית, באופן הורשה דומיננטי (למשל הגנים SNCA או LRRK2) או רצסיבי (Parkin, PINK1 או DJ-1)^{15,4}. בתוך כל גן דווח על מספר רב של מוטציות שונות העשויות לגרום למחלה ולהשפיע על גיל הופעתה: חלקן פשוטות (מחיקה או הוספה של נוקליאוטיד) וחלקן מורכבות יותר (למשל, הכפלת מקטעים שלמים). הדיון בגנים הקשורים למחלת פרקינסון משפחתית ותיאור מפורט של המוטציות חורג מגבולות מאמר סקירה זה. לאחרונה הופיע מאגר מידע עדכני ברשת האינטרנט, המכיל רשימה של למעלה מ-300 מוטציות שונות שתוארו בגנים הללו (www.molgen.ua.ac.be/PDmutDB). כך, גן עשוי להכיל מספר רב של מוטציות שונות ומגוונות (בגן LRRK2, למשל, נמצאו מעל 100), בעלות השפעה גדולה ומשמעותית על הסיכוי ללקות במחלה. בנוסף, כפי שתואר למעלה, הגנים SNCA ו-MAPT מכילים במקביל גם וריאנטים גנטיים שכיחים באוכלוסייה, המגדילים את הסיכוי ללקות במחלה אך במעט. המסקנה היא כי גן אחד עשוי לתרום לגנטיקה של מחלת פרקינסון ביותר מדרך אחת.

בנקודה זו יש להדגיש כי חלק מהמוטציות שנקשרו למחלת פרקינסון משפחתית מופיעות באוכלוסיות מסוימות גם בצורה הספורדית של המחלה. כך למשל המוטציה השכיחה Gly2019Ser בגן LRRK2 הינה בעלת שכיחות ממוצעת של אחוז אחד בקרב חולי פרקינסון ברחבי

העולם⁴, ועולה ל-4-5 אחוזים בקרב חולי פרקינסון משפחתי ממוצא אירופאי. אולם, בקרב ערבים ממוצא ברברי או יהודים אשכנזים שכיחותה עולה עד 20 אחוז ו-40 אחוז, בהתאמה¹⁵. באוכלוסיות אחרות, למשל בלגית או אסייתית, הן לא נמצאות כלל. הפתעה נוספת הקשורה לתחום הווריאנטים הנדירים במחלת פרקינסון, סיפק הגן גלוקוצברוזידאז (GBA), אשר הטרוזיגוטיות לווריאנטים נדירים בו קשורה להגברת הסיכון למחלת פרקינסון, הן בצורה המשפחתית והן בצורה הספורדית^{15,7}. כמו LRRK2, גם החשיבות של מוטציות בגן GBA לגרימת המחלה הינה תלויה באוכלוסייה, עם השפעה משמעותית וגודל אפקט ניכר בקרב יהודים אשכנזים, אך גם באוכלוסיות אירופאיות ואסייתיות.

מעין בקבוצת הגנים בעלי המוטציות הנדירות או המעין-מנדליאניות, ניתן לנסות ולאתר מסלולים ביולוגיים הרלוונטים למנגנונים העומדים מאחורי התפתחות מחלת פרקינסון¹². הגנים המנדליאנים, Parkin ו-DJ-1 קשורים למסלול המעורב בתיקון נזק מיטוכונדריאלי (Mitochondrial damage repair pathway), בעוד שהגנים GBA ו-ATP13A2 קשורים לליזוזום¹². כלומר, איתור גנים התורמים למחלה מאפשר ביצוע Pathway analysis, ומקדם את הבנת המחלה במישור המולקולארי.

בתחום הסכיופריה, החיפוש אחרי וריאנטים נדירים התקדם בכיוון אחר. כתוצאה בלתי צפויה ממחקרי ה-GWAS, נתגלתה חשיבותם של CNVs (Copy number variation) בסכיופריה. מדובר בשינויים סטרוקטורליים סאב-מקרוסקופיים בגנום (רזולוציה בטווחים של כ-100,000 בסיסים) אשר יכולים להתבטא בהכפלה או מחיקה של מקטעים גנומים משמעותיים, העשויים להכיל אף יותר מגן אחד או שניים. מדובר למעשה בתופעה המוכרת שינויים ציטוגנטיים, אך קטנים הרבה יותר מאשר ניתן לראות בבדיקת קריטיפ רגילה^{8,5}. שימוש בפלטפורמות GWAS מאפשר את גילוי ה-CNVs. בשנים האחרונות התברר כי CNVs הם מקור חשוב לשונות הגנטית בין הפרטים באוכלוסייה, ויש להם משמעות תפקודית מבחינת יכולת השפעה על רמות ביטוי גנים, עד כדי שיתוקם המוחלט. עוד לפני יותר מ-15 שנים תואר כי מחיקת מקטעים באזור 22q11.2 קשורה ל-Velo-cardio Facial syndrome, ומגבירה סיכוי ללקות בסכיופריה פי קרוב ל-20. זהו למעשה ה-CNV הראשון שתואר עבור סכיופריה¹.

קיימות עדויות משכנעות כי בקרב חולי סכיופריה שכיחותם הכוללת של וריאנטים נדירים אלה (Burden of CNVs) גבוהה יותר מאשר באוכלוסייה הכללית. מספר אוזורים כרומוזומליים אותרו כבעלי סיכוי גבוה לשאת CNVs המגבירים סיכון למחלה בהשוואה לאוכלוסייה הכללית, כמו 15q13.3, 21q11.1 או הגן NRXN1^{11,2}. כל אחד מה-CNVs הינו וריאנט נדיר (מופיע בכ-1-3 מתוך 1,000 חולי סכיופריה), אך עם השפעה משמעותית (מגביר סיכון פי 7-20). מאידך, מדובר בווריאנטים לא ספציפיים, בעלי חדירות (penetrance) נמוכה, הקשורים גם לנטייה לפיתוח מחלות פסיכיאטריות ונירולוגיות אחרות (כמו אוטיזם, אפילפסיה או פיגור שכלי)^{6,3}. רק 10 אחוז מהאינדיבידואלים הנושאים אותם יפתחו סכיופריה.

הסנוניות הראשונות של "הדור הבא" בחיפוש המוטציות הנדירות בסכיופריה כבר עומדות בפתח. הכוונה למוטציות נדירות, הנמצאות בתוך אקסונים של גנים, והמשנות תפקוד של חלבונים. איתור מוטציות כאלה מחייב ביצוע ריצוף (sequencing) של כלל הגנום, או לפחות של האזורים המקודדים לחלבון (exome sequencing)⁹. בשל העלויות הכספיות הניכרות, כמו גם הקושי בניתוח מסד נתונים כה עצום, מחקרי Whole exome sequencing בסכיופריה עדיין ספורים, אך הם כבר מגלים תובנות חשובות. כך למשל, Girard ושותפיו ביצעו ריצוף

ד"ר ליאור גרינבאום, המחלקה לנירולוגיה, המרכז הרפואי שיבא, תל

השומר

דוא"ל: lior.grinbaum@mail.huji.ac.il

.....[רשימת מקורות].....

1. Kim Y, Zerwas S, Trace SE et al., Schizophr Bull, 2011, May;37,456
2. Psychiatric GWAS Consortium., Am J Psychiatry, 2009;166,540
3. Alaerts M, Del-Favero J, Hum Mutat, 2009;30,1139
4. Nuytemans K, Theuns J, Cruts M et al., Hum Mutat, 2010;31,763
5. Williams HJ, Owen MJ, O'Donovan MC, Br Med Bull, 2009;91,61
6. Owen MJ, Craddock N, O'Donovan MC, Arch Gen Psychiatry, 2010;67,667
7. Shulman JM, De Jager PL, Feany MB, Annu Rev Pathol, 2011, 28;6,193
8. Manolio TA, Collins FS, Cox NJ et al., Nature, 2009, 8;461,747
9. Tsuji S, Hum Mol Genet. 2010, 15;19,65
10. Purcell SM, Wray NR, Stone JL et al., 2009, Nature; 460,748
11. Gejman PV, Sanders AR, Kendler KS, Annu Rev Genomics Hum Genet, 2011, 22;12,121
12. Hardy J, Neuron, 2010, 21;68, 201
13. Girard SL, Gauthier J, Noreau A et al., Nat Genet, 2011; 43,860
14. Xu B, Roos JL, Dexheimer P et al., Nat Genet, 2011; 43, 864
15. Wider C, Ross OA, Wszolek ZK, Curr Opin Neurol, 2010;23,388

של כלל האקסונים בקרב 14 סכיזופרנים, ושל הוריהם¹³. בסך הכל, החוקרים איתרו 15 מוטציות חדשות, המשפיעות על תפקוד החלבון בצורה משמעותית, אשר הופיעו בקרב החולים בלבד, אך לא אצל הוריהם או ברצף הגנום הידוע באוכלוסייה הכללית. משמעות הממצא היא כי מדובר במוטציות ספונטניות וחדשות, אשר אינן מורשות מההורים (de-novo). ייתכן כי בקרב חולי הסכיזופרניה, קצב הופעתן של מוטציות ספונטניות חדשות ונדירות מאוד אלו כפול מאשר בקרב אוכלוסיית הבריאים. ממצאים דומים לגבי חשיבותן של מוטציות דה-נובו נדירות בסכיזופרניה דווחו לאחרונה ע"י Xu ושותפיו¹⁴, הטוענים כי יותר ממחצית מחולי הסכיזופרניה נושאים מוטציות מסוג זה. היארעותן של מוטציות אלה (נדירות מאוד, אך משמעותיות ביותר מבחינה ביולוגית) עשויה להסביר חידה אבולוציונית: כיצד שכיחותה של מחלת הסכיזופרניה באוכלוסייה נשארת קבועה, בעוד חלק גדול מהחולים אינו מביא צאצאים לעולם?

ממצא מעניין נוסף המסתמן בשנים האחרונות הוא כי קיימת חפיפה גנטית מסויימת בין סכיזופרניה, אוטיזם והפרעה ביפולרית. חלק מהווריאנטים הגנטיים (הן שכחים והן נדירים כמו CNVs) מגבירים סיכון ליותר מפתולוגיה אחת, מצב המכונה פליאוטרופיות (Pleiotropy)^{10,11}. הדבר מרמז כי שלוש המחלות הללו ככל הנראה חולקות מסלולים ביולוגיים משותפים במידה מסויימת⁶. תופעה דומה קיימת גם בנוגע לקשר של MAPT למחלת פרקינסון (כפי שצויין קודם, הזיקה הודגמה במחקרי GWAS). גן זה מקודד לחלבון טאו, אשר קשור דווקא ל-Neurofibrillary tangle, אחד מסימני ההיכר הפתולוגיים של מחלת אלצהיימר וטאופתיות אחרות. ייתכן ובעתיד יתגלה כי גם וריאנטים נוספים הקשורים למחלת פרקינסון (נדירים ושכיחים) מהווים גורמי סיכון גנטיים למחלות נוספות.

סיכום

ניתן לראות כי הארכיטקטורה הגנטית העומדת בבסיסן של סכיזופרניה ומחלת פרקינסון, כמו גם מחלות נירולוגיות ופסיכיאטריות נוספות, מערבת תרומה של וריאנטים שכיחים בעלי גודל אפקט קטן, לצד וריאנטים נדירים בעלי גודל אפקט ניכר. מצב זה מתואר ע"י השימוש במונח "כלכלה מעורבת" (Mixed economy)⁶. חלק מהווריאנטים, הן השכיחים והן הנדירים, הינם ייחודיים לאוכלוסיות מסויימות, וחלקם משותפים לאוכלוסיות רבות. לוריאנטים השכיחים ערך ניבוי או דיאגנוסטי נמוך, ונדרש צירוף של רבים מהם כדי לחזות נטייה לקיום המחלה אצל אינדיבידואל מסוים. בנוסף, יש להדגיש כי התמונה בפועל מסובכת עוד יותר, בשל קיום אינטראקציות בין גורמי סיכון גנטיים שונים (למשל, וריאנט גנטי מסויים יגביר סיכוי למחלה רק במקרה של נשאות וריאנט גנטי ספציפי אחר, אך לא בהיעדרו) או עם גורמים סביבתיים שונים (וריאנט מסויים יגביר סיכון למחלה רק אם החולה עישן/נחשף לטריגר אימונולוגי בינקות/עבר טראומה נפשית וכו'), אך לא יגביר את הסיכון למחלה בהיעדר של אותו גורם). פרט לכך, אין לשכוח את תרומתם האפשרית של גורמים אפיגנטיים, כמו מתילציה ברצפי CpG או שינויים אפיגנטיים בהיסטונים (למשל אצטילציה). ההטרונות של המחלות, אשר כל אחת מהן כוללת קרוב לוודאי תתי סוגים נפרדים מבחינה אטילוגית, מהווה גם היא מכשול משמעותי לאנליזה הגנטית. הניסיונות להרכיב את הפאזל המורכב, אך המרתק, הייחודי לכל מחלה ומחלה, נמצאים עדיין בראשית דרכם. בעזרתם ניתן יהיה לזהות מסלולים ביולוגיים המעורבים באטילוגיה הפוליגנית של כל מחלה. לאתגר מדעי עצום זה עשויה להיות משמעות רבה עבור החוקרים, הרופאים וכמובן לחולים ולבני משפחותיהם.

מחקר COSS

ניתוח מעקפים למניעת שבץ המוח על רקע הפרעה המודינמית

סיון בלוק, נתן בורנשטיין

חסימה מלאה של עורק התרדמה (קרוטיד) הפנימי בשל תהליך טרשתי מהווה כ-10 אחוז מסך מקרי האירוע האיסכמי החולף (TIA) וכ-15-25 אחוז ממקרי שבץ המוח בטרטוריה של עורקי התרדמה^{1,2}. ידוע גם כי הסיכון הדו-שנתי לשבץ מוח לאחר חסימה מלאה תסמינית, בטרטוריה של העורק החסום, הינו 10-15 אחוז תחת טיפול תרופתי בנוגד צימות ססיות^{3,2,1}.

הפעולה הכירורגית של מעקף עורקי חוץ-תוך גולגולתי פותחה על מנת למנוע הישנות שבץ מוח בטרטוריה של עורק התרדמה חסום, על ידי שיפור המצב ההמודינמי של רקמת המוח דיסטלית לחסימת עורק התרדמה הפנימי⁴. המעקף העורקי חוץ-תוך גולגולתי פותח ע"י שני נוירוכירורגים: Donaghy ו-Yasagil. המעקף הראשון בוצע ביוני 1967, בשתי ערים בעולם בו-זמנית: בורלינגטון שבארה"ב וציריך שבשווייץ, והיה נפוץ בשנות ה-80.

מחקר אקראי רחב היקף, שפורסם ב-NEJM 1985 על ידי The EC/IC Bypass Study Group וכלל 808 נבדקים עם היצרות קשה או חסימה קרוטידית תסמינית, לא הדגים יתרון לטיפול הכירורגי על פני הטיפול התרופתי⁵. מחקר זה זכה לביקורת בשל היעדר זהויות ההיחסות לתת קבוצה ייחודית של חולים, בהם סיבת האירוע האיסכמי המחזי הייתה אכן על רקע המודינמי, בשל מיעוט כלי דם קולטרלים. יתכן וסתת קבוצה זו הפעולה הכירורגית הנדונה עשויה הייתה להדגים יעילות, בהשוואה לטיפול תרופתי בלבד.

במטרה לבחון השערה זו בוצע מחקר COSS (Carotid Occlusion Surgery Study) בין השנים 2002-2010 ב-49 מרכזים קליניים ו-18 מרכזי PET בארה"ב ובקנדה⁶. במחקר זה נכללו נבדקים שענו על שלושת הקריטריונים הבאים:

1. צנתור המודים חסימה מלאה של עורק התרדמה הפנימי.
2. TIA או שבץ איסכמי בחציזור המתאים לעורק החסום ב-120 הימים שקדמו לגיוס למחקר.
3. איסכמיה בחציזור של העורק החסום, על רקע המודינמי, שזוהתה והוכחה ע"י בדיקת PET.

במחקר השתתפו 195 נבדקים (מתוך 4,958 שהופנו למחקר והוערכו להתאמה) שחולקו באופן אקראי לשתי קבוצות: 'קבוצת המנותחים' שכללה 97 נבדקים ו'קבוצת הלא מנותחים' שכללה 98 נבדקים שלא עברו ניתוח. הניתוח כלל השקה בין העורק הטמפורלי השטחי לענף הקליפתי של עורק המוח התיכון (MCA). נבדקים בשתי הקבוצות טופלו תרופתית בטיפול נוגד צימות ססיות וטיפול תרופתי בגורמי הסיכון הווסקולאריים. מאפייני הבסיס של הנתונים הדמוגרפיים והמצב הקליני נמצאו דומים בשתי קבוצות המחקר.

המעקב נמשך שנתיים, עם ביקורת כל 3 חודשים על ידי סוקר בעל סמיות לקבוצות המחקר.

בכל ביקורת נלקחה אנמנזה, בוצעה בדיקה נוירולוגית ומולאו הסקאלות הבאות:

1. NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale)
2. Modified Barthel Index

3. mRS (Modified Rankin Scale)

4. SSQOL (Stroke Specific Quality of Life)

מדדי התוצאים העיקריים (Main outcome measures) במחקר זה נקבעו:
עבור 'קבוצת המנותחים':

1. כל שבץ מוח או מוות ב-30 הימים הראשונים לאחר הניתוח או
2. שבץ מוח בצד העורק החסום בתוך שנתיים מהרנדומיזציה.

עבור 'קבוצת הלא מנותחים':

1. כל שבץ מוח או מוות ב-30 הימים לאחר הרנדומיזציה או
2. שבץ בצד העורק החסום בתוך שנתיים מהרנדומיזציה.

תוצאים עיקריים (outcomes)

לאחר שנתיים, אם כן, היה שיעור שבץ המוח 21 אחוז ב'קבוצת המנותחים' ו-22.7 אחוז ב'קבוצת הלא מנותחים', ללא הבדל בעל משמעות סטטיסטית בין שתי הקבוצות. שיעור השבץ ביום ה-30 לאחר הניתוח או לאחר הרנדומיזציה היה 14.4 אחוז ו-2 אחוזים ב'קבוצת המנותחים' וב'קבוצת הלא מנותחים', בהתאמה. המחקר הסתיים מוקדם מהצפוי לאחר שניתוח הביניים הראה חוסר אפשרות להוכיח הבדל משמעותי בין הקבוצות (futility).

מסקנות עיקריות במחקר זה:

1. למרות שהמעקפים שבוצעו הדגימו זרימה טובה ושיפור הזילוח המוחי שהוכח בבדיקת PET חוזרת, המעקף לא נמצא יעיל בהפחתת שיעור שבץ המוח כעבור שנתיים ביחס לקבוצת הביקורת.
2. שיעור שבץ המוח במנותחים כעבור שנתיים ובחודש הראשון לאחר הניתוח היה דומה מאד לשיעור זה במנותחים בעבודות קודמות.
3. שיעור שבץ המוח בקבוצת ה'לא מנותחים' היה נמוך בהרבה בהשוואה לנתוני חולים עם מאפיינים דומים שטופלו שמרנית בעבודות קודמות, כשבאחת מהן שנערכה בשנים 1992-1997 שיעור שבץ המוח הגיע ל-40 אחוז. ממצאים אלה מוסברים, ככל הנראה, בשיפור הטיפול למניעה שניונית בשנים האחרונות.

חשוב לציין כי למרות ששיפור המצב ההמודינמי במטופלים ששרדו את המעקף ללא שבץ מוח אחרי 30 יום מהניתוח היה קשור בירידה בסיכון לשבץ חוזר בנקודת זמן של שנתיים לאחר הניתוח, עדיין אין הצדקה להתערבות כירורגית, ככל הנראה בשל התוצאות הטובות מהצפוי של הטיפול התרופתי בלבד.

4. מחקר ה-COSS מאשר את החשיבות של הגורמים ההמודינמיים בפתוגנזה של שבץ מוח חוזר בחולים עם חסימה מלאה תסמינית של עורק התרדמה הפנימי והיעילות של מדירות PET בזיהוי חולים בסיכון גבוה לשבץ מוח איסכמי, בשל מיעוט כלי דם קולטרליים.

ד"ר סיון בלוק ופרופ' נתן בורנשטיין, המחלקה לנוירולוגיה ויחידת שבץ

המוח, המרכז הרפואי ת"א

דוא"ל: natanb@tasmc.health.gov.il, sivanboaz@gmail.com

רשימת מקורות שמורה במערכת

הבדל (Difference)	P (מבחן Z)	קב' לא מנותחים	קב' מנותחים	נק' סיום עיקריות
1.7	0.78	22.7 (13.9 - 31.6)	21 (12.8 - 29.2)	נק' סיום עיקריות תוך שנתיים (%) [95% רווח בר סמך]
12.4	-	2.0 (2/98)	14.4 (14/97)	שבץ איסכמי איפסילטרלי תוך 30 יום (%) [n]

הדמיה בניתוחי מפרצות מוחיות

חזית הטכנולוגיה בדימות תוך ניתוחי. סקירה והצגת מקרה

עודד גורן, מתי בקן, דוד אוריון, משה הדני, שגיא הרנון

מפרצות מוחיות עם שכחות שבין 0.5 אחוז ל-6 אחוזים נותרות על פי רוב איתסמיניות ועל כן אינן מאובחנות. אולם, עם ריבוי ביצוע בדיקות דימות מוחית, גוברת השכיחות של מפרצות שמתגלות כממצא אקראי. חלק מועט מן המפרצות מאובחנות כאשר הן מסתמנות קלינית ע"י דחיקת עצב קרניאלי או כאשר הן מתבקעות וגורמות לדמם תת עכבישי. לדמם מסוג זה השלכות קשות, עם תמותה שבין 32 אחוז ל-67 אחוז ותחלואה ארוכת טווח של 10 אחוז עד 20 אחוז לחולים ששורדים את הדמם¹.

הטיפול במפרצות מוחיות תלוי בשיתוף פעולה רב תחומי. לא ניתן לקיים שרות נייר-וסקולרי שלם השומר על בטיחות מירבית של החולה ולא ניתן להציע את מגוון האפשרויות הטיפוליות ללא נוכחות ושיתוף פעולה צמוד של נירוכירורג מתמחה בתחום כלי הדם המוחיים ומסור לטיפול במחלות אלו, נירודיולוג פולשני צוות נירולוגים העוסקים בשבץ. שיתוף פעולה זה מתבטא בעבודת צוות, דיונים על בסיס קבוע ועבודת צוות במצבי חירום, תוך התייעצויות משותפות. ההחלטה לגבי הטיפול המועדף נלקחת במשותף תוך שמירה על "תפידת" הטיפול הנכון לחולה עם שימת לב לבטחון מירבי.

ניתוח לעומת צינתור מוחי

מטרת הטיפול במפרצות של כלי הדם המוחיים היא לבודד את המפרצת ממחזור הדם, תוך שימור זרימה תקינה בכלי הדם סביב המפרצת. האופציות הקיימות להשגת מטרת אלו הן סגירה אנדו-וסקולארית של המפרצת (צינתור מוחי טיפולי) או ניתוח נירוכירורגי מיקרו-וסקולארי עם השמת קליפ על בסיס המפרצת.

ההתייחסות לשתי האפשרויות הללו של הטיפול במפרצות עברה שינוי דרמטי בשני העשורים האחרונים. השינוי נבע מהתפתחות התחום האנדו-וסקולארי, הן מההיבט הטכנולוגי והן מההיבט של המיומנות האישית של הרופא המטפל. גיידו גוגליאלמי היה הראשון שתיאר, בשנת 1991, הכנסת סלילים אל תוך מפרצת. כעבור עשור בוצעו בעולם המערכי כ-1,500 צינתורים מוחיים בחודש. מאז מתייחסת הקהילה הנירוכירורגית לענף האנדו-וסקולארי כאל מתחרה טיפולי לסגירה כירורגית של מפרצות מוחיות. בשנת 2005 פורסמה עבודה, isat², שהשוותה בין סגירה אנדו-וסקולארית כטיפול במפרצת מוחית לבין טיפול ניתוחי (צינתור לעומת ניתוח), שהיה עד אז האפשרות המועדפת. מחקר זה היטה את הכף לטובת שיטת הסגירה האנדו-וסקולארית. המחקר שפורסם הדגים ירידה משמעותית בתמותה בזרוע האנדו-וסקולארית. למרות ביקורת שנשמעה לגבי מחקר זה ותוצאות שונות ממחקרים אחרים, ברור שהטכנולוגיה

האנדו-וסקולארית משתפרת במהירות ותופסת מקום נכבד בטיפול במפרצות מוחיות.

המציאות החדשה שנוצרה, בה טיפול אנדו-וסקולארי נחשב לטיפול קו ראשון למרבית המפרצות המוחיות, כוללת השלכות משמעותיות על תחום ניתוחי כלי הדם המוחיים. ראשית, מציאות חדשה זו הביאה עימה ירידה ניכרת בכמות המקרים הניתוחיים מסוג זה והדבר גרם לחוסר ניסיון של מנתחים שהיה מושג, בד"כ, בניתוחי מפרצות פשוטים. שנית, המפרצות המוחיות אשר, בסופו של דבר, מצריכות התערבות ניתוחית, הינן מסוככות, הן מבחינה מורפולוגית והן מבחינה טכנית. כך גדל הסיכוי לסיבוכים בניתוח ולתוצאה לא מיטבית.

טכנולוגיות תוך ניתוחיות חדשות

פרסום ה-isat וכן נטייתו של הרפואה המודרנית לפולשניות זעירה, יחד עם הניסיון הגובר בתחום, הביאו לשינוי של ממש בטיפול במפרצות מוחיות. גם הפיתוח הגובר של טכנולוגיות חדשות, הכשרת רופאים אנדו-וסקולארים, בהכשרתם הבסיסית, רדיולוגים, נירוכירורגים ונירולוגים, הביאו לכך שהטיפול האנדו-וסקולארי הפך לטיפול הבחירה במרבית מקרי המפרצות המוחיות (תמונה 1).

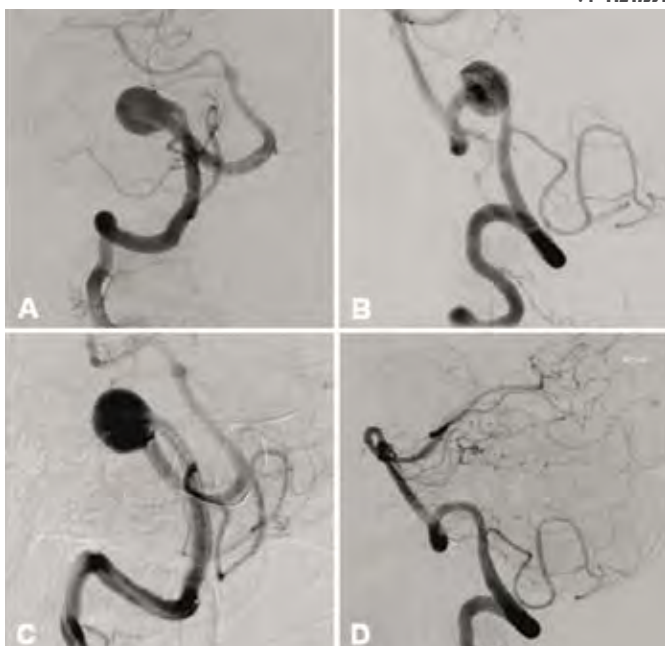
אולם, נותרו עדיין מפרצות שמצריכות התערבות כירורגית. כאשר סוקרים את הספרות המקצועית העדכנית בנושא, מסתבר שהסיבות העיקריות לניתוחי מפרצות שמתבצעים היום הן: (א) ניסיון שלא צלח לסגירת מפרצת בצינתור. (ב) היעדר צוות אנדו-וסקולארי. (ג) המטומה תוך מוחית הדורשת ניקוז בגישה כירורגית. (ד) מפרצת אשר איננה מתאימה מבחינה מורפולוגית לסגירה אנדו-וסקולארית. מדובר בעיקר במפרצות של העורק המוחי התיכון (MCA) שהן, לעיתים, בעלות מורפולוגיה מסובכת וצוואר רחב.

הסיבוכים הניתוחיים השכיחים הם: (א) סגירה לא מכוונת של כלי דם בסמיכות למפרצת, סיכון המודגם בהדמיות בתר ניתוחיות בכ-12 אחוז מהמקרים. (ב) שארית של צוואר המפרצת המודגמת בכ-19 אחוז מהמקרים בהדמיות בתר ניתוחיות.

לאור סטטיסטיקה זו, שיפור מהלך הניתוח המיקרו-כירורגי לסגירת מפרצות היה מחוייב המציאות. כך פותחו ויושמו טכנולוגיות להדמיות תוך ניתוחיות להערכת איכות מיקום הקליפ, מידת סגירת המפרצת ושמירת זרימה תקינה בכלי הדם, להשגת בטיחות ניתוחית, צימצום משמעותי של הסיבוכים ושיפור תוצאת הניתוח.

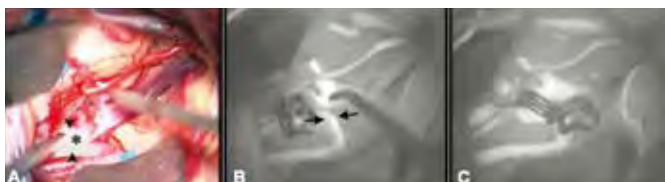
תחום הניתוחים הווסקולאריים אימץ מספר טכנולוגיות תוך ניתוחיות,

תמונה 1.



מבט אנגיוגרפי של מפרצת פוויפורמית המערבת את העורק הוורטברלי הימני. המפרצת ממוקמת בזווית הפונטו-צרבולרית הימנית ובוטאה קלינית כנויראלגיה של העצב החמישי (a). במבט לטרלי ניתן לזהות כי המפרצת ממוקמת דיסטאלית למוצא עורק ה-pica (b). תומכן מסוג silk הוכנס לעורק הוורטברלי הימני ולאורכה של המפרצת. כמו כן, ניתן לזהות בסטגנציה של חומר ניגוד בתוך המפרצת (c). אנגיוגרפיה ביקורת לאחר שישה חודשים הדגימה סגירה מלאה של המפרצת וזרימה תקינה לאורך כל סעיפי ה-pica בזמן שהתומכן מצפה את דפנות מוצא ה-pica (d).

תמונה 2.



גבר בן 70 שביצע MRI ראש כמעקב אחר מנינגיומה של הגת המחילת לאחר רדיקורורגיה. הודגם ממצא אקראי של שתי מפרצות. האחת, בעורק האחורי המגשר הימני אשר טופלה במחלקתנו ע"י סגירה אנדו וסקולארית. השנייה, מפרצת בפיפורקציה של העורק המוחי התיכון השמאלי. הוחלט על ניתוח לסגירת המפרצת. (a) מודגמת המפרצת (כוכבית) וניתן לזהות רבדים טרשטיים על פני המפרצת (ראשי חץ). לאחר השמת קליפ קבוע על פני צוואר המפרצת בוצעה הזרקת ICG שהדגימה היצרות קלה לאורך בסיס המפרצת ויצירת זרימה לא יציבה לאורך בסיסה (חצים). ממצא זה הודגם בשנית ע"י דופלר (b). עקב כך בוצע מיקום מחדש של הקליפ עם הדגמת זרימות תקינות ב-ICG ובדופלר (c).

תהודה מגנטית (MRI) תוך ניתוחית

טכנולוגיית MRI תוך ניתוחי שולבה בחדר הניתוח הנירוכירורגי לפני קצת יותר מעשור. טכנולוגיה זו מהווה כלי עזר חשוב בניתוחי כלי דם מוחיים, במיוחד בניתוחים לכריתת קברנומות מוחיות ו-AVM. יתרונו העיקרי של שילוב ה-MRI התוך ניתוחי הוא היותו כלי ניווט מצוין,

ורצוי שמרכזים העוסקים בתחום זה יהיו מצוידים בכל הטכנולוגיה האפשרית להשגת תוצאות מיטביות. ארבע מהטכנולוגיות התוך ניתוחיות העיקריות הן: 1. וידאו אנגיוגרפיה מבוססת jicg; 2. אנגיוגרפיה תוך ניתוחי; 3. ישומים מבוססים מיקרו-דופלר; 4. תהודה מגנטית תוך ניתוחית (MRI).

וידאו אנגיוגרפיה מבוססת ICG

טכנולוגיה זו מבוססת על הזרקת תוך ורידית של צבע אינדו-ציאנין ICG והדגמה של זרימתו בתוך כלי הדם המוחיים בזמן אמת, תחת המיקרוסקופ, ובספקטרום אינפרא-אדום. ביצוע וידאו אנגיוגרפיה דורש מערכת מיוחדת המותקנת על מיקרוסקופ ניתוחי והכוללת מערכת מעוררת ומערכת פילטרים לתחום הגל הרלוונטי. טכנולוגיה זו מספקת תמונה של הזרימה בכלי הדם, כולל פרפורנטים בשדה הניתוח. בנוסף, מתקבל מידע אמין באשר לאיכות ואופן סגירת המפרצת והאם ישנה שארית זרימה בצוואר המפרצת, דבר המצריך מיקום מחדש של הקליפ (תמונה 2). טכנולוגיה זו פורסמה לראשונה בשנת 2003³ ונמצאה כטכנולוגיה בטוחה, פשוטה ליישום ואמינה. כיום נעשה בה שימוש רחב בניתוחי מפרצות, דבר המעניק למנתח מידע ברמה גבוהה בנוגע לאיכות, בטיחות והתקדמות הניתוח. במחקרים שבהם נבדק השימוש ב-ICG בניתוחי מפרצות מוחיות נמצא שהמידע המופק תואם בכ-90 אחוז לאנגיוגרפיה בתר ניתוחית. אולם, לטכניקת ICG יש מגבלות. הטכניקה מספקת מידע על כלי הדם הנצפים תחת המיקרוסקופ בשדה הניתוחי ולא על כל כלי הדם המוחיים. בנוסף, לא ניתן להדגים את זרימת החומר במפרצות טרומבוטיות, מפרצות ענקיות ובכלי דם בעלי רובדי טרשת.

אנגיוגרפיה תוך ניתוחית

אנגיוגרפיה היא כלי אבחנתי רב עוצמה בטיפול במפרצות כלי דם מוחיים. היא נחשבת עדיין לבדיקת בחירה להערכת איכות סגירת המפרצת ולזרימות בכלי הדם המוחיים בזמן הניתוח. מספר עבודות בדקו את יעילות האנגיוגרפיה התוך ניתוחית ומצאו כי זהו כלי יעיל ומדויק ביותר בעקבותיו בוצעו שינויים באופן סגירת המפרצת להשגת איכות סגירה מירבית בביטחון גבוה⁴. אף על פי כן, יש לשקול בקפידה את תרומת האנגיוגרפיה התוך ניתוחית לעומת הסיכונים הטמונים בה. אחוז הסיכונים והקשיים הטכניים אינו מבוטל ומוערך ב-3 אחוזים. לאור זאת, טכנולוגיה זו אינה מיושמת בכל ניתוח לסגירת מפרצת. יחד עם זאת, יש לה תרומה משמעותית במפרצות מסוככות (מפרצות פוויפורמיות, מפרצות בעלות משקעי סידן מרובים בצוואר המפרצת וכיו"ב); במפרצות גדולות ובמפרצות במיקומים אנטומיים מאתגרים, כגון מפרצות בקצה העורק הבזילארי (תמונה 3). חשוב לציין כי השימוש באנגיוגרפיה תוך ניתוחית מצריך ציוד מתאים בחדר ניתוח ובעיקר שיתוף פעולה בין צוות מנתחים לצוות מצנטרי מח, שיתוף פעולה שכזה אינו שכיח ומהווה חסם לביצוע הפעולה במרכזים רפואיים רבים.

ישומים מבוססים על מיקרו-דופלר

דופלר אולטרא-סאונד היא טכנולוגיה פשוטה, זמינה ואיננה פולשנית. על כן היא נפוצה בניתוחי מפרצות מוחיות. היא מספקת מידע אמין ובזמן אמת אודות מהירות הזרימה בתוך המפרצת ובכלי הדם בשדה הניתוח לפני ואחרי סגירת המפרצת. בכך מסייעת הטכנולוגיה להתקדמות תקינה ובטוחה של הניתוח ומשפרת את תוצאותיו. מודגמת דרגת אמינות גבוהה בין דופלר לבין אנגיוגרפיה בתר ניתוחית. קיימים היום בשוק מספר מתמרי מיקרו-דופלר הניתנים לישום תוך ניתוחי על כלי דם בקטרים של מ"מ ספורים.

תמונה 3.



אנגיוגרפיה תוך ניתוחית בביה"ח שיבא. כלי אבחנתי מצוין להערכת איכות סגירת המפרצת וזרימות בכלי הדם המוחיים בזמן ניתוח לסגירת מפרצת מוחית. הפעולה הסבוכה טכנית מצריכה שיתוף פעולה ועבודה במקביל של הצוותים הנורו דיולוגי והנורוכירורגי

תמונה 4.



מערכת MRI תוך ניתוחי POLESTAR N-30 המשמשת לניווט מדויק תוך ניתוחי

בעל דיוק מרבי וברזולוציה גבוהה. בנוסף, היכולת לבצע הרמיה בזמן הניתוח מפצה על תגודות המוח האזוריות המתרחשות בזמן הניתוח. בניתוחי מפרצות משמש MRI תוך ניתוחי ככלי ניווט המדויק ביותר למפרצות במיקום הדורש זאת כגון מפרצות על העורק המוחי הקידמי הרחיקני.

החיסרון המרכזי של כלי זה בניתוחי כלי דם מוחיים הוא אי היכולת להעריך את מידת כריתת הפתולוגיה הווסקולארית, זאת לאור משקעי ההמוסידרין במיטת הניתוח. יש היום בשוק מגוון מכשירי MRI תוך ניתוחי. למשל, מערכת ODIN-POLESTAR שהוצגה לראשונה ע"י פרופ' הדני בשנת 2001. מערכת זו פתחה אופקים חדשים בתחום הרמיה התוך ניתוחי⁵. ניתן להתקין אותה בחדר ניתוח סטנדרטי ללא התאמות משמעותיות. המערכת משולבת עם מערכת ניווט אופטית ומופעלת ע"י הנורוכירורג מתחנת עבודה בתוך חדר הניתוח (תמונה 4).

תיאור מקרה

גבר בן 67 עם היסטוריה של דמם תת עכבישי כתוצאה ממפרצת העורק הקדמי המגשר. המפרצת נסגרה במהלך אשפוזו במחלקתנו בשנת 2003 בגישה אנדו וסקולארית. צינתור ביקורת הדגים דחיסה של הסלילים במפרצת. המטופל אושפז במחלקתנו לצורך סגירה אלקטיבית מחודשת של שארית המפרצת. במהלך הפעולה, אחד הסלילים נסחף אל מפגש A2-A1 הימני ובכך סיכן את אספקת הדם לטריטוריית A2 מימין. ניסיונות חוזרים לשליפת הסליל בעזרת קטטר microsnare לא צלחו. נקראה התיעצות דחופה של הצוות הנורו-וסקולארי כולו והחלטה על המשך טיפול. הוחלט להעביר את החולה לחדר ניתוח לקרניוטומיה דחופה לניסיון שליפת הסליל וסגירת המפרצת. לאור מורכבות המקרה הוכן החולה גם לכיצוע מעקף A2 ל-A2 במידת הצורך, כמו כן נמשך הטיפול בהפרין עד תחילת הניתוח למניעת טרומבוזיס של מקטע A2-A1 בשל המצאות הסליל בתוכו. המטרה הייתה ביצוע ארתרוטומיה פשוטה על צוואר המפרצת, שליפת הסליל שנסחף והשמת קליפ על המפרצת. בוצעה קרניוטומיה ימנית בגישה פטרינולית פרונטו-זיגומטית עם מיקרו-דיסקציה של הפיסורה הסילוויאנית הימנית וחשיפת הקומפלס הקדמי של מעגל ע"ש ויליס (תמונה 5a). בשלב זה בוצעו מספר הזרקות ICG שסיפקו מידע אמין בזמן אמת על הזרימות בכלי הדם ובמפרצת. בעזרת ICG זוהה מיקום הארתרוטומיה הרצוי (תמונה 5b). בעקבות כך, בוצעה ארתרוטומיה בחלקה הפטנטי של צוואר המפרצת. הסליל שנסחף זוהה והוצא בהצלחה. לאחר מכן, הושם קליפ קבוע על שארית המפרצת. ICG הדגים זרימה תקינה בכלי הדם בשדה הניתוחי וסגירה של המפרצת (תמונה 6a ו-b). לאחר מכן בוצעה אנגיוגרפיה תוך ניתוחית שהדגימה זרימה תקינה בכלי הדם בשדה הניתוח, שליפה מלאה של הסליל וסגירה טובה של המפרצת. בבדיקת החולה לאחר הניתוח אובחן חסר קל בכוח גס ברגל שמאל אשר חלף בביקורת כעבור שישה חודשים.

סיכום

ההתקדמות שחלה בטיפול מפרצות מוחיות מאפשרת התאמת טיפול בטוח ויעיל לכל חולה. שילוב היכולות הניתוחיות והיכולות האנדרו-וסקולאריות מעניק לקלינאים מגוון אפשרויות טיפול.

הפיתוחים הטכנולוגיים המרשימים בתחום ניתוחי כלי הדם המוחיים בטכנולוגיות הרמיה, מאפשרים התקדמות בטוחה בניתוח ומניבים תוצאות טובות. בניתוחי מפרצות מוחיות אנו משתמשים ב-ICG ובמיקרו דופלר באופן רציף. השימוש ב-ICG מיתר את הצורך בביצוע אנגיוגרפיה תוך ניתוחית. MRI תוך ניתוחי מהווה כלי ניווט מצוין.

31-28 במרץ, פראג, צ'כיה

Epilepsy, Brain & Mind

www.epilepsy-brain-mind2012.eu/en/welcome

28-21 באפריל, ניו אורליאנס, ארה"ב

AAN Annual Meeting

www.aan-cmrglobalgroupservices.com/pages

6-3 במאי, ברלין, גרמניה

Mental Dysfunction in Parkinson's Disease

www2.kenes.com/MDPD2012/Pages/home.aspx

25-22 במאי, ליסבון, פורטוגל

European Stroke Conference

www.eurostroke.eu

9-7 ביוני, סגד, הונגריה

International Danube Symposium

www.szote.u-szeged.hu/neur/danube/nl3.htm

12-9 ביוני, פראג, צ'כיה

ENS 2012 - European Neurological Society

www.congex.ch/ens2012

13 ביוני, רמת גן, ישראל

כנס העדכון בנוירולוגיה - האיגוד הנוירולוגי בישראל

www.Medical-expo.co.il

21-17 ביוני, דבלין, אירלנד

16th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders

www.mdscongress2012.org

28-27 ביוני, תל אביב, ישראל

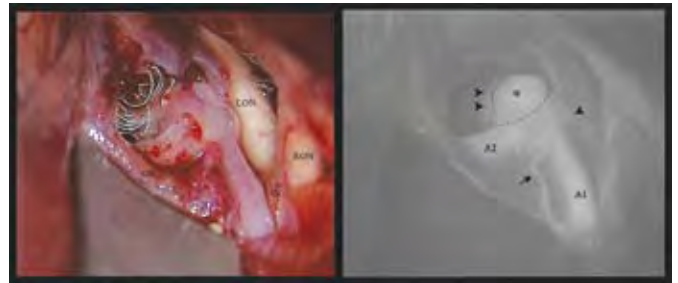
כנס אלצהיימר של אוניברסיטת ת"א

liatn@tau.ac.il לרישום:

11-8 בספטמבר, שטוקהולם, שבדיה

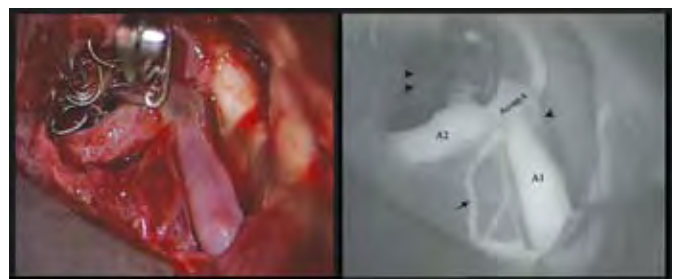
16

תמונה 5.



תמונה אופטית דרך המיקרוסקופ הניתוחי (a) ותמונה מבוססת ICG (b) של המפרצת טרם הארטריוטומיה. A1: סגמנט A1 של aca ימני; A2: סגמנט A2 של aca ימני; ראש חץ: סגמנט A1 של aca שמאלי; חץ: העורק ע"ש היבנר; כוכבית: שארית המפרצת; קו מקווקו: גבולות צוואר המפרצת; ראשי חץ: מיקום הארטריוטומיה; gr: gyrus rectus; lon: עצב אופטי שמאלי; ron: עצב אופטי ימני; oc: כיאזמה אופטית

תמונה 6.



תמונה אופטית דרך המיקרוסקופ הניתוחי (a) ותמונה מבוססת ICG (b) של המפרצת לאחר הארטריוטומיה והמפרצת סגורה במלוואה. A1: סגמנט A1 של aca ימני; A2: סגמנט A2 של ACA ימני; עורק קדמי מגשר; ראש חץ: סגמנט A1 של ACA שמאלי; חץ: העורק ע"ש היבנר; ראשי חץ: אזור המפרצת הסגורה

השימוש באנגיוגרפיה תוך ניתוחית ימשיך להיות כלי עזר חשוב, בעיקר במקרים מסובכים שבהם יש צורך בהערכת הזרימה במפרצות ענק או במפרצות עם מורפולוגיה מסובכת. אלה כלי עזר יעילים להדגמת איכות הזרימה בכלי הדם סביב המפרצת ולמידת סגירת המפרצת לאחר הנחת הקליפ. חשוב לציין כי השימוש בטכנולוגיות הדימות השונות הינו משולב והטכנולוגיות משלימות זו את זו.

ד"ר עודד גורן¹, ד"ר מתי בקון², ד"ר דוד אוריון², פרופ' משה הדני¹,

ד"ר שגיא הרנף¹

1 המחלקה לנוירוכירורגיה, השרות הנוירו-וסקולרי המרכז הרפואי ע"ש

שיבא, תל השומר

2 היחידה לנויר-רדיולוגיה, מחלקת דימות, המרכז הרפואי ע"ש שיבא, תל

השומר

דוא"ל: sagi.harnof@sheba.health.gov.il, oded.goren@gmail.com

הכותבים מודים לגב' לידיה גרינפלד על תרומתה לעריכת המקצועית

.....(רשימת מקורות)

1. Linfante I, Wakhloo Ak, Stroke, 2007; 38,1411
2. Molyneux Aj, Kerr Rs, Yu Lm, Lancet, 2005; 366,809
3. Raabe A, Seifert V, Neurosurgery 2003, 52; 1,132
4. Tang G, Barrow DL, J Neurosurg, 2002, 96; 6, 993
5. Hadani M. Acta Neurochir Suppl, 2011; 109,29

נזק לחוט השדרה, זנב הסוס והפלקסוס הברכיאלי או הלומבוסקרלי כתוצאה מהקרנות

נזק למערכת העצבים בעקבות הקרנות יכול לערב את מערכת העצבים המרכזית וההיקפית. בין היתר נצפתה תסמונת מוטורית היכולה לדמות קלינית ואלקטרופיזיולוגית למחלת נירון מוטורי

אלון אברהם

במסגרת הטיפול

בממאירות נעשה פעמים רבות שימוש בקרינה, שמטרתה להשמיד את התאים הממאירים המתאפיינים בקצב חלוקה גבוה. אולם, כאשר שדה הקרינה מכיל רקמה עצבית תיתכן בנוסף גם פגיעה ברקמה זו, ככל הנראה במנגנון של פגיעה בכלי הדם וכן פיברוזיס היכולים להתרחש במועד סמוך להקרנות, או זמן רב לאחר מכן, ולגרום למגוון הסתמנויות נירולוגיות.

תיאור מקרה

בן 60, ברקע סמינומה שטופלה בהצלחה לפני כ-30 שנה. במסגרת הטיפול עבר, בין היתר, הקרנות פרופילקטיות לאורך עמוד השדרה הגבי התחתון והמותני. לפני כ-20 שנים החל לסבול מחולשה סימטרית ברגליו, אשר הלכה והחמירה. בשנה האחרונה חלה החמרה בולטת בקושי בהליכה והופיע Foot drop דו צדדי. מזה שנים רבות סובל מירידה בתחושה בכפות הרגליים בצורת גרביים, ללא הפרעות בשליטה על הסוגרים, ללא מעורבות הגפיים העליונות. בדיקת הגפיים העליונות תקינה, בבדיקת הגפיים התחתונות נצפתה אטרופיה של השרירים הפרוקסימלים והדיסטלים, מלווה בפסציקולציות בודדות. ישנה חולשה, הבולטת בעיקר דיסטלית, ומתבטאת בחוסר יכולת ליישר או לכופף את כפות הרגליים והבהונות. החוזר פיקה הופקו חלשים והחוזר עקב לא הופקו, תגובות פלנטריות אדישות. נצפתה ירידה בתחושה השטחית בצורת גרביים קצרות וכן ירידה בתחושה המנח והרטט בכפות הרגליים. במסגרת הבדיקה האלקטרודיאגנוסטית בוצעה בדיקת הולכות עצביות שהרגימה אמפליטודות מוטוריות תקינות בגפיים העליונות ונמוכות בגפיים התחתונות, בעוד שההולכות הסנסוריות תקינות. בבדיקה האלקטרומיוגרפית נצפתה פעילות ספונטנית בצורת גלים חיוביים חדים ופיברילציות בגפיים התחתונות, בעיקר בשרירים הדיסטלים וכן בשרירים הפאראספינליים התורקלים התחתונים והלומבריים דו צדדי. הממצאים האלקטרופיזיולוגיים יכולים להתאים לפגיעה ממושטת בנירונים המוטורים התחתונים, או בפולירדיקולופתיה בסגמנטים התורקלים והלומבריים. בדיקת MRI של עמוד השדרה הגבי והמותני הדגימה שינויים ניווניים קלים בלבד, שלא מסבירים את התמונה הקלינית, ובבדיקת דיקור מותני נמצאה תכולת נוזל תקינה, למעט רמת חלבון גבוהה בנוזל השידרה. לא נמצאו תאים ממאירים בבדיקה ציטולוגית. האם קיים קשר בין ההסתמנות הנירולוגית הנוכחית לממאירות בה לקה בעברו הרחוק, או בטיפול בה?

נירוטוקסיות על רקע קרינתי

פגיעה במערכת העצבים יכולה להיגרם מטיפול רפואי, כאשר האטיולוגיה השכיחה הנה טיפול תרופתי, אולם גם טיפולים רפואיים אחרים יכולים לגרום נזק למערכת העצבים. לכן, יש להיות ערים לפוטנציאלי הטוקסי של טיפולים רפואיים שונים ולהתחשב בסיכון לנזק אפשרי למערכת העצבים במסגרת ההחלטה על טיפול רפואי. כמו כן, יש להיות ערים להתפתחות נירוטוקסיות במהלך הטיפול ואם זו מתפתחת, יש לשקול את התועלת ונחיצות המשך הטיפול, מול הסיכון הכרוך בו למערכת העצבים.

נירוטוקסיות כתוצאה מטיפול רפואי מהווה נדבך חשוב בייחוד בתחום הנירואונקולוגי, בשל שכיחות התופעה כתוצאה ממגוון טיפולים, הפנים הרבות שיש לה והמגוון הרחב של ההסתמנויות הקליניות, הנובעות מפגיעה במערכת העצבים המרכזית וההיקפית באתרים שונים, במגוון מנגנונים. ההשפעה על איכות החיים יכולה להיות לעיתים קשה בחולים שהחלימו מממאירות, הנותרים עם חסרים נירולוגיים משמעותיים. למעשה, כל הטיפולים האנטינאופלסטים (ניתוח, הקרנות וכימותרפיה) יכולים לגרום לנירוטוקסיות קשה. לעיתים רבות, הסימפטומים הנירולוגיים יכולים לחקות סיבוכים אחרים של המחלה כהישנות של הממאירות, או התפתחות גוררות הפוגעות במערכת העצבים. בימינו, חולים רבים זוכים לטיפול משולב (מולטימודלי) המעלה את השאלה של רעילות אדיטיבית או סינרגיסטית ומקשה על זיהוי הגורם או הגורמים לנירוטוקסיות¹.

נזקי הקרינה יכולים להתרחש החל מדקות ספורות לאחר ההקרנה ואף עד 30 שנים לאחר מכן, ומסווגים בדרך כלל בהתאם למשך הזמן מההקרנות להתפתחות הנזק הנירולוגי. שילוב עם כימותרפיה יכול להגביר את הנזק, אם כי קשה לערוך מחקרים בנושא לאור הסתמנות דומה של הפגיעה הנירולוגית מההקרנות והכימותרפיה. מנגנונים אפשריים הגורמים להחמרת הנזק כתוצאה מטיפול משולב כוללים סנסיטיזציה של רקמת העצב להקרנות כתוצאה מטיפול כימותרפי, פגיעה במבנים זהים בתוך התאים כתוצאה מטיפול בכימותרפיה והקרנות וכן השפעה על קינטיקת הכימותרפיה ע"י הגברת החדירות של מחסום הדם מוח כתוצאה מהטיפול בהקרנות¹. כמו כן קיים סיכון מוגבר לנזקי קרינה כאשר ישנן מחלות רקע כסוכרת, יתר לחץ דם ווסקולופתיה, וכאשר מינון הקרינה בכל מנה או המינון המצטבר גבוהים².

מספר טיפולים הכוללים סטרואידים, נוגדי קרישה וחמצן היפרבארי נוסו לטיפול בבעיה, עם הצלחות משתנות³. מגוון הסתמנויות נירולוגיות נצפו כתוצאה מהקרנות של הפלקסוס

הברכיאלי או הלומבוסקרלי, חוט השדרה ומקלעת זנב הסוס (Cauda equina). אלו כוללות: 1. פלקסופתיה מוטורית תחושית 2. מיאלופתיה (היכולה להתפתח סמוך להקרנות או זמן רב אחריהן) ו-3. תסמונת מוטורית נדירה של פגיעה סלקטיבית במקלעת זנב הסוס⁴.

פלקסופתיה משנית להקרנות

פלקסופתיה לאחר הקרנות מתחלקת לשני סוגים עיקריים, בהתאם למיקום, פלקסופתיה ברכיאלית, או לומבוסקרלית. פלקסופתיה מתרחשת בדרך כלל לאחר הקרנות בעוצמה גבוהה מ-6,000 cGy.

א. נזק לפלקסוס הברכיאלי מתבטא בפרסתיות, אטרופיה וחולשה בפזיור 6C-1T ולעיתים כאב של היד. תופעה זו שכיחה במיוחד לאחר טיפול בקרצינומה של השד ופעמים רבות מלווה בלימפאדמה ובקשיחות במישוש הפוסה הסופרקלינקולרית. הצורה המוקדמת של המחלה מתאפיינת בדרך כלל בהיעלמות הסימפטומים לאחר מספר שבועות או חודשים. הצורה המאוחרת של המחלה, המתרחשת שנה ויותר לאחר ההקרנות, היא, לעומת זאת, בעלת מהלך לא צפוי, היכול להתייצב לאחר מספר חודשים או שנים, או אף לגרום לפלקסופתיה קשה המותירה את היד חסרת שימוש.

ב. נזק לפלקסוס הלומבוסקרלי היכול לגרום לאטרופיה וחולשה ולעיתים אף לכאב בגפיים התחתונות המתקדמים בהדרגה, בצורה חד צדדית או דו צדדית.

במסגרת בדיקות העזר המבוצעות לאבחון וברור פלקסופתיה ניתן למצוא בבדיקה האלקטרודיאגנוסטית עדות לפגיעה בפלקסוס המתבטאת במבחני ההולכה בהאטה סגמנטלית לאורך הפלקסוס הברכיאלי (בדיקת הולכה לאורך הפלקסוס הלומבוסקרלי בדרך כלל אינה מתבצעת בשל מגבלות טכניות), ובבדיקת המחט (אלקטרומיוגרפיה) ניתן לצפות בפסציקולציות, אולם ממצא המכוון דווקא לנזק פוסט קרינתי, אשר לרוב לא נצפה בנוק על רקע הסננה גידולית, הוא מיוקמיה אשר קלינית מתבטאת בהתכווצויות לא רצוניות חוזרות של סיבי שריר, הנראים כתנועה גלית מתחת לעור, בעלי מראה אופייני בבדיקה האלקטרומיוגרפית.

כלי נוסף היכול לעזור באבחנה המבדלת של פלקסופתיה כתוצאה מהקרנות להסננה ממאירה של הפלקסוס, הוא בדיקת MRI. פעמים רבות, אולם, יש עדות לאובדן רקמתי בלבד, שאינה ספציפית לפלקסופתיה או הסננה. בבדיקה פתולוגית של פלקסופתיה לאחר הקרנות ניתן למצוא חסימות של כלי דם קטנים, פיברוזיס, ונזק עצבי אקסונלי ודמיאלינטיבי⁵.

מיאלופתיה משנית להקרנות

מיאלופתיה משנית להקרנות יכולה להתרחש סמוך להקרנות (Early transient) או בשלב מאוחר יותר (Delayed). הסיכון לנזק על רקע קרינתי עולה במינוי קרינה גבוהים מ-4,500 cGy הניתנים לסגמנט של 10 ס"מ בחוט השדרה.

א. מיאלופתיה המתרחשת סמוך להקרנות מתבטאת כהפרעות תחושה, שהן סימטריות ברוב הפעמים, המופיעות באופן טיפוסי 10-16 שבועות (טווח 6 שבועות עד 6 חודשים) לאחר התחלת ההקרנות. הסימפטומים כמעט תמיד חולפים מספר חודשים לאחר שהחלו.

ב. הצורה המאוחרת של המיאלופתיה, לעומת זאת, מופיעה חודשים עד שנים לאחר ההקרנות, באופן הדרגתי או פתאומי, ומתבטאת כחוסר מוטורי או תחושי, או הפרעה בשליטה על סוגרים, בעלי מהלך מתקדם היכולים לגרום לנכות משמעותית מאוחרת. בבדיקת MRI של חוט השדרה בשלבים הראשונים ניתן לראות בצקת בחוט, מלווה בנזק ארוך אינטראמורלי בחוט המתארך בהזקת חומר ניגוד. לאחר זמן, ניתן לצפות בביון של החוט. ממצאים היסטופתולוגיים של נזק קרינתי מאוחר כוללים נקרוזיס

של החומר הלבן, דמיאליניזציה, התעבות דפנות הווידים והיאליניזציה. מספר טיפולים הכוללים סטרואידים, נוגדי קרישה וחמצן היפרבארי נוסו לטיפול בבעיה זו, עם הצלחות משתנות³.

סינדרום מוטורי של פגיעה סלקטיבית ב-Cauda equina

הקרנות לאזור חוט השדרה התחתון וזנב הסוס מבוצעות בדרך כלל במסגרת טיפול בסרטן אשכים, גרורות לחוליות עמוד השדרה התחתון ולימפומה. בספרות מתוארים מספר עשרות חולים עם תסמונת מוטורית נדירה מסוג פגיעה בניריון מוטורי תחתון, ללא מעורבות תחושתית או ספינקטריית ברוב המקרים, המתפתח לאחר הקרנה. בבדיקה הנירולוגית ניתן לראות אטרופיה, חולשה רפה של הגפיים התחתונות, מלווה בהחזורים ירודים, ללא הפרעה בתחושה. על אף הקליניקה המוטורית בעיקרה, היכולה להצביע על פגיעה בגופי הנירונים המוטורים בחוט השדרה התחתון ולהעלות אבחנה מבדלת של מחלת ניירון מוטורי, נראה כי הסינדרום נובע דווקא מפגיעה בשורשי מקלעת זנב הסוס, ועדות לכך היא כי בחלק מהמקרים קיימת גם מעורבות תחושתית או ספינקטריית מאוחרת, אף אם קלה ולא בולטת. בבדיקה ניירופתולוגית נצפתה וסקולופתיה דווקא של השורשים הספינליים ללא מעורבות של גופי הנירונים המוטוריים או ארכיטקטורת חוט השדרה⁴. בחלק קטן מהמקרים, ניתן לראות בבדיקת MRI האדרה של זנב הסוס⁵ שתומכת אף היא באטיולוגיה שורשית ולא בפגיעה בגופי תאי העצב.

עוצמת ההקרנות היכולה לגרום לתסמונת מוטורית זו, נעה בדרך כלל סביב מנות של 4,000-6,000 cGy, והזמן עד התפתחות הסימפטומים נע בין חודשים ספורים לעשרות שנים. החולשה מתפתחת במשך כשנה עד שנתיים ובהמשך נעצרת ברוב המקרים.

התפתחות חולשה רפה בגפיים התחתונות כוללת באבחנה המבדלת מלבד פגיעה משנית להקרנות, מחלת ניירון מוטורי והישנות של הגידול בצורת הסננה של השורשים או הפלקסוס. החשד להסננה כזו עולה בעיקר כאשר יש כאב בולט המלווה את תחילת הסימפטומים, חולשה פרוקסימלית וחד צדדית. בבדיקה ציטולוגית של נוזל השדרה תדגים תאים ממאירים במקרה של מנינגיוס ממאיר. רמת חלבון גבוהה, לעומת זאת, נפוצה לאחר נזק עצבי כתוצאה מההקרנות ואינה מכוונת בהכרח למנינגיוס ממאיר⁵. בבדיקה האלקטרודיאגנוסטית ניתן לצפות בבדיקת המחט במיוקמיה, שהינה סמן ניירופיזיולוגי של פלקסופתיה בעקבות קרינה כאמור, אולם יכולה להופיע גם בסינדרום המוטורי הנ"ל. בחלק קטן מהמקרים בבדיקת MRI ניתן לצפות בהאדרה של זנב הסוס. כאשר קיים ממצא זה, ניתן להניח כי מדובר בסינדרום פוסט קרינתי, ולא במחלת ניירון מוטורי כ-ALS⁵.

קרוב לוודאי כי החולה המתואר בתחילת המאמר לקה בתסמונת מוטורית זו.

לסיכום: נזק למערכת העצבים בעקבות הקרנות יכול לערב את מערכת העצבים המרכזית וההיקפית. בין היתר נצפתה תסמונת מוטורית היכולה לדמות קלינית ואלקטרופיזיולוגית למחלת ניירון מוטורי. יש לזכור כי בחולים עם הסתמנות ניירולוגית שנים רבות לאחר הקרנות באבחנה המבדלת נזק פוסט קרינתי על מגוון התבטאויותיו השונות.

ד"ר אלון אברהם, השרות הנאורומוסקולרי, המחלקה לניירולוגיה, המרכז

הרפואי תל-אביב

דוא"ל: alonabmail@gmail.com

.....(רשימת מקורות).....

1. Keime-Guibert F, Napolitano M, Delattre J, J Neurol, 1998; 245,69

2. New P Curr Opin Neurol, 2001; 14,725

3. Shimazaki H, Nakano I, Brain Nerve, 2008; 60,115

4. Bowen J, Gregory R, Squier M et al., Brain, 1996; 119,1429

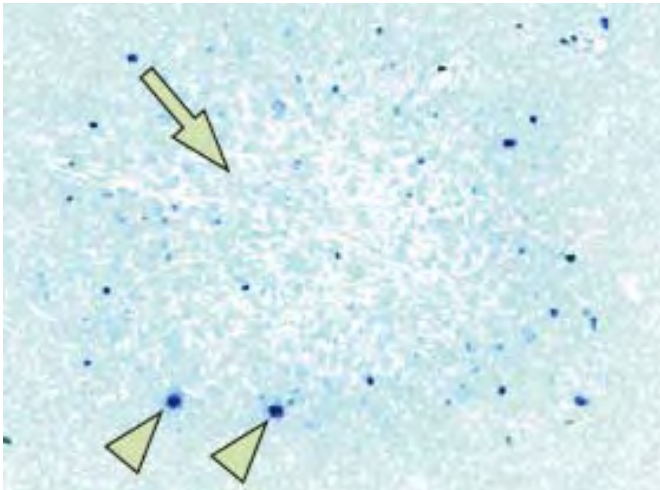
5. Hsia AW, Katz JS, Hancock SL et al., 2003, 27;60,1694

Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) and the JC virus

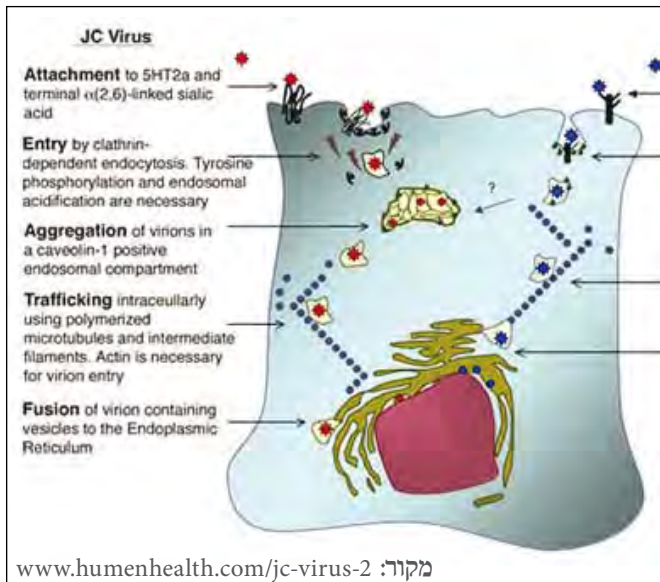
PML הינה מחלה נדירה וקטלנית שטרם לא נמצא לה טיפול תרופתי. עם זאת, תוארו מספר תרופות בהקשר לטיפול בה

מירב טשורני

תמונה 1. PML קלאסי: נגעים דמיאלנטיבים (חיצים) מוקפים בתאי גליה נגועי JCV (ראשי חיצים)



תמונה 3. זיהום תא אנשי JC virus-1

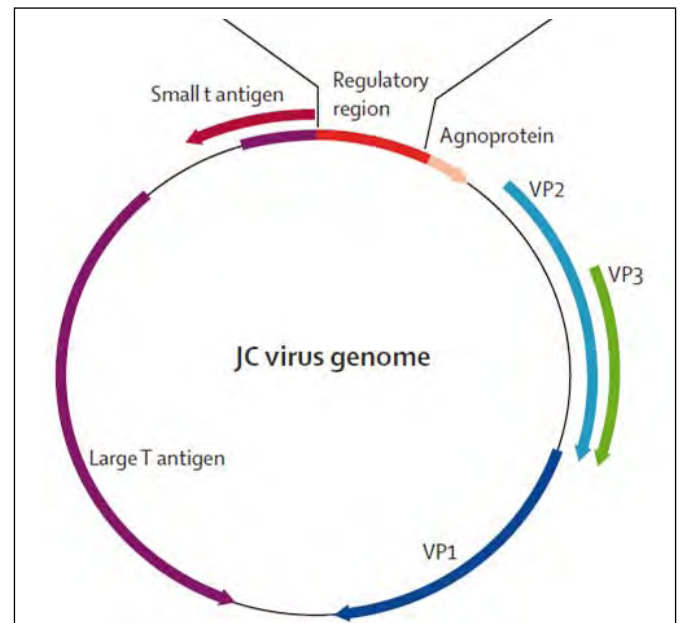


ה-PML (Progressive multifocal leukoencephalopathy) הינה מחלה דמיאלנטיבית קטלנית ונדירה של מערכת העצבים המרכזית. המחלה נגרמת כתוצאה מראקטיבציה של JC Polyomavirus (ובקיצור JCV) באוליגודנדרוציטים הגורמת לנוק ליטי ולדמיאלניזציה משנית של החומר הלבן במערכת העצבים המרכזית (תמונה 1). בנמצא כעת טיפול מסוים כנגד הנגיף ועם זאת, היות שהראקטיבציה הינה באסוציאציה למערכת חיסונית חלשה, הטיפול הקיים הינו חיזוק מערכת החיסון התאים בחולים.

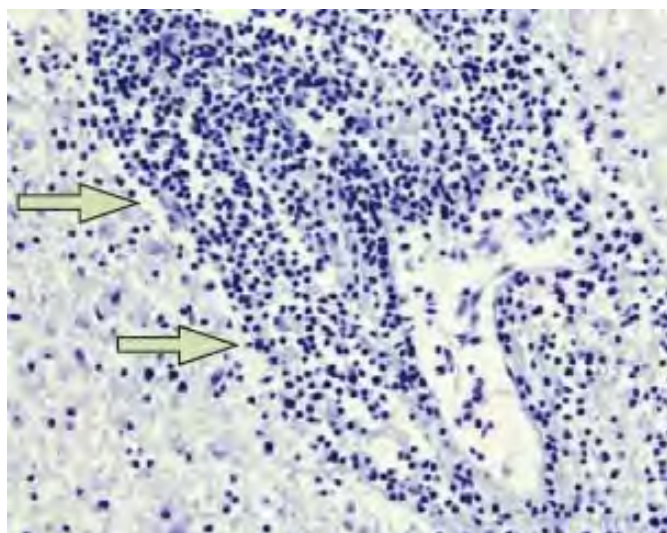
וירולוגיה

נגיף JC קרוי על שמו של מטופל בשם John Cunningham שאובחן עם PML. הנגיף שייך למשפחת DNA polyomavirus. לנגיף 3 חלבונים קפסיד היוצרים 8 פנוטיפים שונים כאשר פנוטיפ מס' 2 נמצא בנוזל השרדרה או ברקמת המוח בחולה עם PML (תמונה 2). בני האדם הינם מאחסנים בלעדיים של הנגיף והוא מצוי בצורתו הלטנטית כ-75 אחוז מהאוכלוסייה הכללית עקב זיהום ראשוני ע"י שאיפת הנגיף למערכת

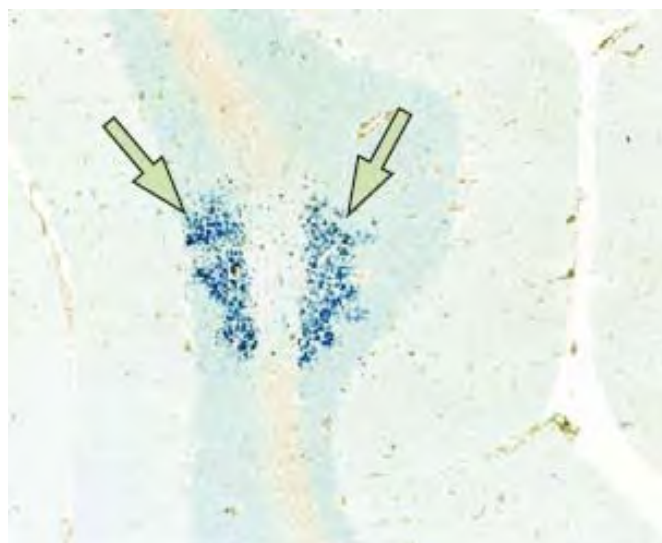
תמונה 2. מבנה JC VIRUS



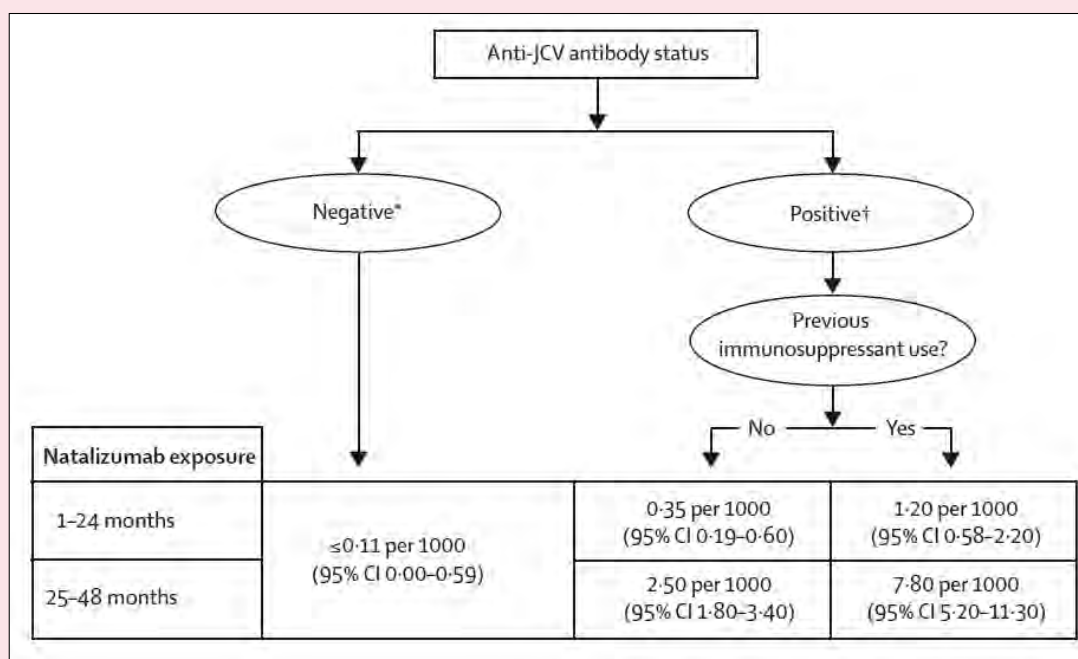
תמונה 5. IRIS: ריבוי לימפוציטים באיזור הפרי-וסקולרי



תמונה 4. 'JC virus infection of granule cell neurons'



תמונה 6. Estimated risk of PML based on anti-JCV antibody status, previous immunosuppressant use and duration of natalizumab treatment⁷



תאית למניעת ראקטיבציה של JCV^{2,1}. נוכחות תאי CD-8 T ספציפיים כנגד JCV הינה סמן פרוגנוסטי טוב ומעלה את שיעור 1-year survival מ-46 אחוז ל-76 אחוז³.

JCV יכול לפגוע לא רק בחומר הלבן במוח אלא גם בחומר האפור בצרבלום ובקורטקס הצרברלי, כמו גם בקרומי המוח¹:

• **Granule cell neuronopathy** – הנגיף גורם לליזיס של תאי granule בצרבלום (לעומת תאי גליה ב-PML) המביא לאטרופיה צרברית והתבטאות קלינית של דיסארטריה, הליכה אטקטית וחוסר קואורדינציה (תמונה 4).

Encephalopathy – זיהום ליטי פולמיננטי של נוירונים קורטיקלים

הנשימה. הנגיף נקשר לרצפטורים sialic acid α-(2,6) ו-5-HT_{2a} המצויים על פני תאים ברקמה הלימפואידית (שקדים), מח עצם ותאי פלזמה, אפיתל כליה, אוליגודנדרוציטים ואסטרוציטים המשמשים לו כרזבואר בצורתו הלטנטית (תמונה 3). לכן, נוכחות PCR חיובי ל-JCV בבדיקות בשתן (עד 25 אחוז מהאוכלוסיה הכללית) אינה מהווה עדות למחלה פעילה.

אם קיימת מערכת חיסון תאית ירודה, הנגיף עובר ריאקטיבציה באוליגודנדרוציטים וגורם לדמיאלניזציה במערכת העצבים המרכזית. על כן, PCR חיובי ל-JCV בנוזל השדרה מעיד על מחלה. התגובה החיסונית ההומורלית אינה מספקת למניעת ראקטיבציה ועל כן, נחוצה תגובה

פירמידליים⁴. מנגנוני פתופיזיולוגיה אפשריים: התקדמות הוירוס מהצומת אפור-לבן לחומר האפור או פנוטיפ של JCV, שתוקף ישירות את החומר האפור.

• **Meningitis** – תוארו מספר מקרים של חולים עם סימנים מנינגיאליים בנוכחות JCV ב-CSF. ללא מעורבות רקמת המוח.

קליניקה

ראקטיבציה של JCV עלולה להתרחש באוכלוסיה עם מערכת חיסון תאית ירודה (חולי HIV, מחלה לימפופרוליפרטיבית, מושתלים המטופלים בתכשירים מונעי דחית שתל).

הפגיעה הקלינית תתבטא בעיקר ביידה קוגניטיבית אולם בשל הנטיה לפגיעה בצומת החומר האפור-לבן במוח ניתן יהיה לראות גם אפזיה, פגיעה בקואורדינציה, פגיעה בראיה ופרבוסים. בניגוד למחלות דמיאלנטיביות אחרות (טרשת נפוצה וכיו"ב), ב-PML הראיה וחוט השדרה בד"כ שמורים.

הדמיה

בהדמיה מוחית נוכל לראות נגעים ממושטים מפוזרים בחומר הלבן (סמוך לצומת האפור-לבן) ללא בצקת או סימני לחץ (בניגוד למחלות דמיאלנטיביות אחרות כגון טרשת נפוצה). תיתכן מעורבות גרעיני בסיס או תלמוס המכילים סיבי מיאלין. הנגעים יהיו היפראינטנסים ב-FLAIR+T2, היפואינטנסים ב-T1. האדרה מוחית בחולים משמשת פקטור פרוגנוסטי טוב בהיותה עדות עקיפה למערכת חיסון תאית פעילה³; 1-year survival של 83 אחוז לעומת 39 אחוז בחולי PML בהם הנגעים לא עוברים האדרה.

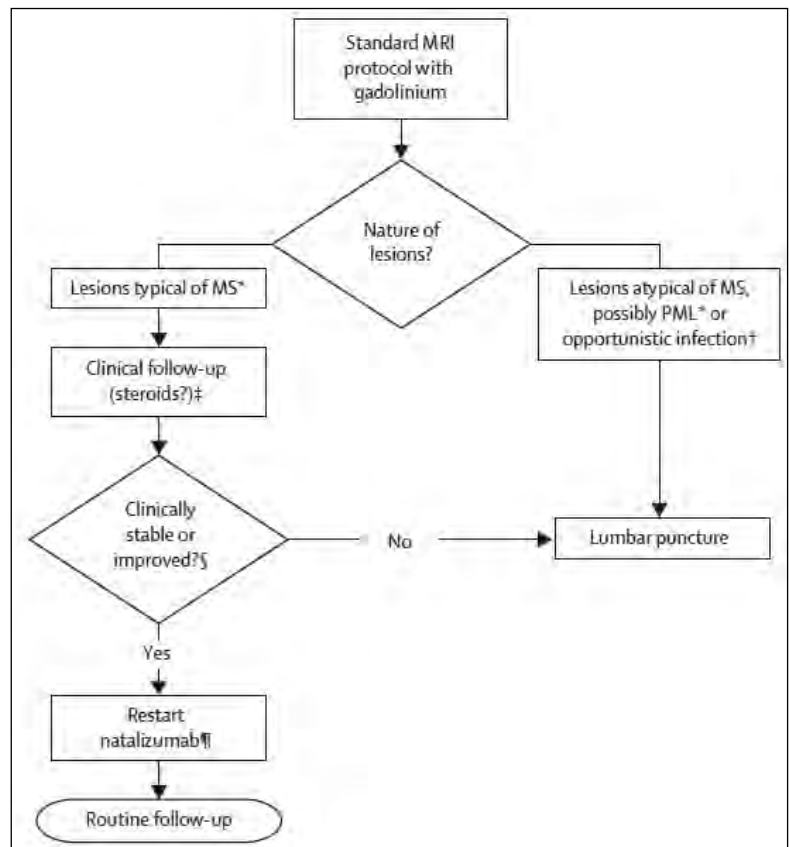
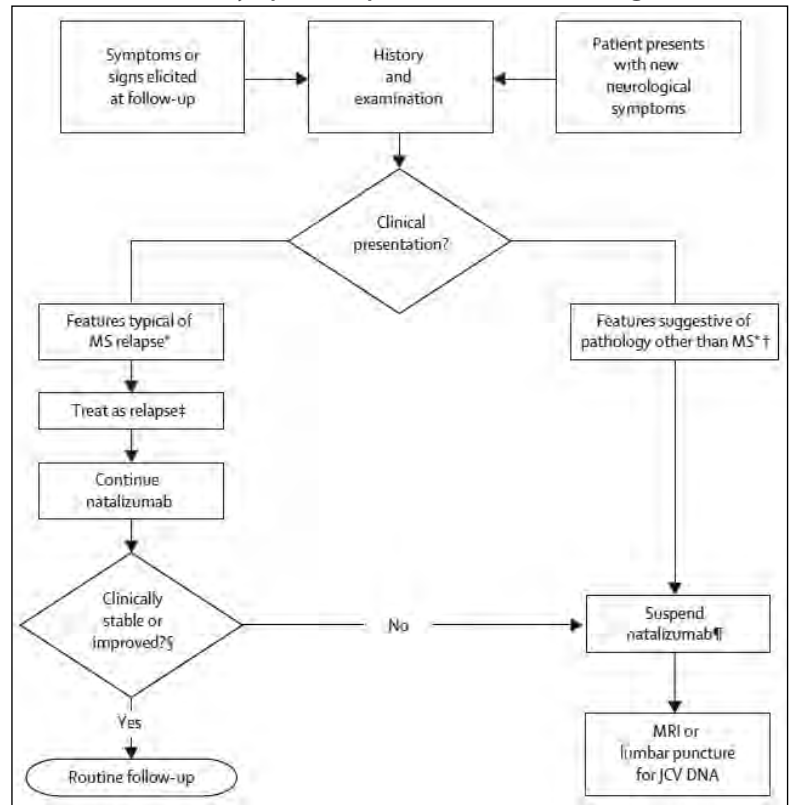
טיפול

אין טיפול ספציפי כנגד נגיף ה-JC. תוארו מספר תרופות בהקשר לטיפול בנגיף, כגון Mirtazapine (Miro, Remeron) בהיותה חסם רצפטור סרטוני (HT2a-5) המונעת את קשירת הנגיף לתאים כמו גם Chlorpromazine בהיותו מעכב Clathrin החיוני לאנדוציטוזיס של הנגיף לתוך התא. כמו כן, קיימות תרופות נוספות הנמצאות בשלבי מחקר מבוקרים שונים כגון Mefloquine (אנטי מלריה) ו-Cytarabine (כימותרפיה) המעכבים רפליקציה ויראלית ו-IL-2 שמטרתה חיזוק מערכת החיסון התאית.

עיקר הטיפול ב-PML הינו החזרת עטרה ליושנה, הווה אומר, להחזיר את התגובה החיסונית התאית לשליטה על נגיף JC. מתן HAART (Highly active anti retro-viral therapy) בחולי HIV העלה את ה-1 Year survival rate from PML מ-10 אחוז ל-50 אחוז. באלה שאינם חולי איידס (ממאירות לימפופרוליפרטיבית או מושתלים) ניתן להחזיר את התגובה החיסונית התאית ע"י הפסקת התרופות מדכאות החיסון.

בצורה פרדוקסלית, עם הפסקת הטיפול הכימותרפי או התחלת הטיפול ב-HAART, מערכת החיסון "המשתקמת" יכולה לגרום דווקא להחמרה קלינית, תופעה הידועה בשם IRIS (Immune reconstitution inflammatory syndrome). בשל היווצרות תגובה תאית אנטי-דלקתית סביב הנגע הדמיאלנטיבי ופגיעה ב-BBB (תמונה 5) נוצרת בצקת סביב הנגע עם סימני לחץ והאדרה וזאת בניגוד לנגע PML קלאסי שהינו ללא סימני בצקת ואינו עובר האדרה. IRIS יכול להופיע בין שבוע עד

תמונה 7 (a,b,c). Assessment of new or worsening neurological symptoms in patients with MS receiving natalizumab⁷



הארעות הופעת PML במטופלי נטליזומב עומדת על 1.5 ל-1,000 מטופלים. תוארו מספר מאפייני מטופלים העלולים לפתח PML בסבירות גבוהה⁷ (תמונה 6) והם: 1. מערכת חיסון תאית חלשה (HIV, מושגלים ובעלי מחלות לימפופרוליפטיביות) 2. טיפול קודם באימונוסופרסיה 3. טיפול ממושך בנטליזומב (מעל 25 טיפולים) 4. JCV חיובי בתחילת הטיפול. בשל תוצאות מחקרים אלה נבנה אלגוריתם ניהול חולה טרשת נפוצה המטופל בטיסברי כמתואר בתמונה 7 (a,b,c). בהפסקת הטיפול בטיסברי, בהופעת PML, יש לזכור כי זמן מחצית החיים של התרופה הינו 3 חודשים. לאור זאת, יש הנעזרים בפלזמה פרוזיס על מנת לזרז את סילוקה מהמחזור ויש לכך מחיר: כתוצאה מהחלמה מהירה מדי של מערכת החיסון התאית.

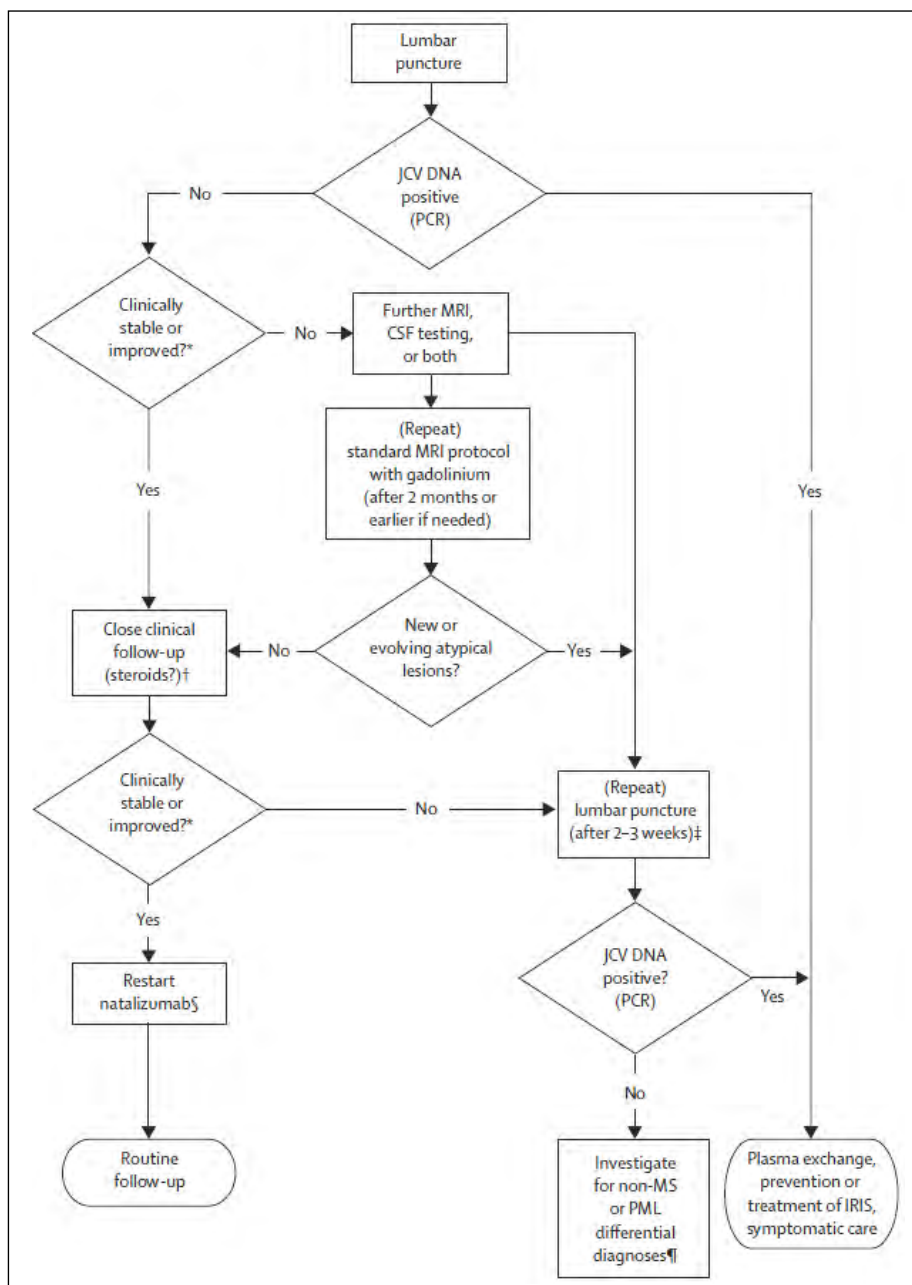
ד"ר מירב טשורני, המחלקה לנוירולוגיה, המרכז

הרפואי תל אביב

דוא"ל: tshornym@nana10.co.il

.....[רשימת מקורות].....

- 1.Tan CH, Koralnik IJ, Lancet Neurology, 2010; 9,425
- 2.Jilek S, Jaquiere E, Hirsch HH et al., Lancet Neurology, 2010; 9,566
- 3.Marzocchi A, Tompkins T, Clifford DB, et al., Neurology, 2009;73,1551
- 4.Wu' thrich C, Dang X, Westmoreland S et al., Ann Neurol, 2009;65,742
- 5.Berger JR, Neurology, 2009; 72,1454
- 6.Tan K, Roda R, Ostrow L et al., Neurology, 2009;72,1458
- 7.Kappos L, Bates D, Edan G et al., Lancet Neurology, 2011; 10, 745



שנה לאחר התחלת הטיפול ב-HAART או הפסקת הטיפול הכימותרפי. קיימים מחקרים התומכים במתן טיפול בסטרואידים להפחתת התגובה התאית-האנטי דלקתית הסוערת לשם שיפור הפרוגנוזה^{5,6}. במטופלי HAART יש להמשיך את הטיפול האנטי רטרו-ויראלי ולא להפסיקו. זאת כדי להימנע מיצירת מוטציות HIV עמידות לטיפול.

בשנים האחרונות תוארו מקרי PML במטופלים בנגזרים מונוקלונליים כגון (Efalizumab Raptiva) לחולי פסוריאזיס, (Mabtera) Rituximab לחולי לימפומה וכן Natalizumab לחולי טרשת נפוצה. עם זאת יש לציין כי קשה לבודד את תפקיד התרופות המונוקלונליות כפתוגנה אפשרית ל-PML כיוון שרוב החולים טופלו בעבר באימונוסופרסיה על רקע מחלתם הבסיסית. במאמר זה בחרתי להתמקד בספרות המקצועית המתארת את הקשר בין טיפול בנטליזומב להופעת PML.

האם אתי להזריק תמיסת מלח לשם אבחון פרכוסים לא אפילפטיים?

כנגד הפגיעה בכבודו של החולה, באוטונומיה שלו על גופו ובאמון שהוא נותן ברופאים. הטעיית החולה אינה מאפשרת לו להיות מודע באופן מלא למצבו ולהשתתף בקבלת ההחלטות הרפואיות הנוגעות למצבו. בנוסף לכך, הפרת האמון שהחולה רוחש לרופא יכולה לפגוע לא רק ביחסיו עם הרופא שביצע את האינדוקציה אלא גם עם רופאים אחרים. לאור נזקים אלה, הזרקת תמיסת מלח לשם אבחון פרכוסים לא אפילפטיים אינה אתית. ניתן לדעת להשתמש באינדוקציה לשם אבחון פרכוסים לא אפילפטיים רק לאחר שהחולה מודע לגבי השימוש בפלצבו והתוצאות הצפויות בשיטה זו ובשיטות אחרות ונותן לכך את הסכמתו המלאה.

פרופ' מירי נויפלד, היחידה לאפילפסיה ומכון EEG, המרכז הרפואי תל-אביב

לחולים עם התקפים פסיכוגניים לא אפילפטיים אירועים המחקים התקפים אפילפטיים, אך ללא עדות לפעילות חשמלית מוחית לא תקינה ברישום EEG. אירועים אלה מופיעים בכ-20-30 אחוזים מחולים המגיעים למרכזי אפילפסיה לצורך אבחון וטיפול. האבחנה מתבצעת על ידי קליטת אירוע בעת ניטור וידאו EEG.

מרכזי אפילפסיה רבים משתמשים בטכניקות שונות של פרובוקציה בזמן הניטור על מנת להפיק התקף מהסוג לעיל. אחת הפרוצדורות בשימוש הינה הזרקת תמיסת מלח. אכן אבחנה נכונה תמנע טיפול אנטי אפילפטי עם תופעות הלוואי המוכרות של תרופות אלו ותכוון לטיפול קוגניטיבי-התנהגותי הולם, אך יש לזכור שבעת הפרוצדורה של הזרקת תמיסת המלח, גורמים לחולה להאמין שניתן לו חומר "פרו-קונבולסנט" למרות שמדובר בפלצבו להשריית ההתקף. אין ספק שבעת שימוש בהזרקת מדובר בהטעייה של החולה, דבר שעלול לפגוע בצורה משמעותית ביחסי האמון בין הרופא והחולה, מה עוד שמדובר בקבוצת חולים פגיעה ורגישה מלכתחילה שעצם האבחנה של אירועים פסיכוגניים לא אפילפטיים עלולה לעורר אצלה חשדנות לא מעטה. כמו כן, ההטעייה בפעולה זו מפרה את עקרון האוטונומיה של החולה לקבל החלטות הנוגעות לתוצאות שמשפיעות עליו.

הוכח שבחולים עם התקפים פסיכוגניים לא אפילפטיים, ההתקפים מופיעים לרוב תוך זמן קצר מתחילת האשפוז ואין צורך בכל התערבות חיצונית על מנת לעוררם. לדעת רבים, וגם לאור ניסיוני, לעיתים רחוקות בלבד האירועים אינם מופיעים באופן ספונטני בעת האשפוז בניטור בוידאו EEG.

בנוסף, הוכח שהסבר מפורט, שימוש בפרוצדורות מקובלות של פרובוקציה לאינדוקציה של התקף, כגון היפר-ונטילציה וגירוי פוטי ממושך, או סוגסטיה לאחר קבלת הסכמה מדעת, מפיקים אירועים בשכיחות דומה להזרקת תמיסת מלח. אי לכך הנני סבורה שרק לעיתים רחוקות, אם בכלל, יש צורך בשימוש באמצעי פרובוקציה על מנת להגיע לאבחנה נכונה בחולים אלה, ואיני סבורה שהזרקת תמיסת מלח הינה אחת מהם.

רשימת מקורות:

1. Benbadis SR, Johnson K, Anthony K et al., Neurology, 2000;55,1904
2. Leeman BA, Epilepsy and Behavior, 2009;15,110

ד"ר אילן בלט, המחלקה לנירולוגיה, המרכז הרפואי ע"ש שיבא, תל השומר

התקפים פרכוסיים לא-אפילפטיים על רקע פסיכוגני (Psychogenic non-epileptic seizures) אחראים לחלק נכבד מהפניות חולים "עמידים לטיפול תרופתי" למרכזי אפילפסיה. בהעדר אבחון ודאי, הלוקים בהתקפים אלה מקבלים טיפול רב-תרופתי העלול לגרום להם לתופעות לוואי מזיקות. חלקם עוברים בירור קדם-ניתוחי ממושך ויקר וחלקם מגיעים לעיתים למיון במצב המחקה סטטוס אפילפטיקוס, ואז מונשמים ומאושפזים במחלקות לטיפול נמרץ שלא לצורך. עם כל זאת, בהעדר אבחון נכון הם אינם מקבלים את הטיפול הפסיכולוגי אשר עשוי לעזור להם. לפיכך, אין ספק שחשוב לבצע בחולים אלה תהליך אבחוני יעיל, שיביא לאבחנה ודאית וטיפול הולם.

הזרקת תמיסת מלח פיזיולוגית תוך סוגסטיה של השריית התקף אופייני, תוך ביצוע EEG במקביל, הנה פרוצדורה אבחנתית פשוטה, מהירה, יעילה ובטוחה לאבחון PNES. היא יכולה להתבצע במכון EEG באופן אמבולטורי, ללא צורך באשפוז. ההכרח לא לגלות למטופל את הרכב החומר המוזרק לו הנו מובנה בתוך השיטה, וגילוי כל פרטי המבחן מראש מונע את ביצועו. את הבעיה האתית הכרוכה בכך ניתן לדעתי לפתור ע"י כך שלא משקרים למטופל בשום שלב, ונותנים לו את המידע הנדרש לפני הבריקה בצורה המנסחת כך שמה שנאמר הוא אמיתי, מכובד ומאפשר למטופל להבין מה עומדים לבצע: אנו נוהגים להשתמש במבחן זה ולפני ביצועו להסביר למטופל: "חשוב מאד להבין מה בדיוק קורה בזמן ההתקפים שלך ומה מראה ה-EEG באותה עת. נזריק לך לוויד תמיסה אשר עשויה לעורר אצלך התקף הדומה להתקפים הרגילים שלך. הדבר ייעשה בנכחות רופא ותוך כדי ביצוע EEG ואנו נדאג לכך שלא ייגרם לך נזק כלשהו. אם תרגיש שהתקף עומד להופיע אל תנסה לעצור אותו, תן לזה לקרות. הדבר יעזור להגיע לאבחנה הנכונה ולטיפול הנכון". באמידה זו אין כל דבר שקר, היא מכבדת את המטופל והוא נעשה שותף לפרוצדורה האבחנתית.

תוצאה חיובית אבחנתית במבחן הזרקת תמיסת מלח פיזיולוגית מבטלת את הצורך באשפוז לניטור וידאו EEG ובבריקות מיותרות אחרות: הכול לטובת המטופל ומבלי לסכן את בטיחותו. לנוכח כל האמור לעיל, אינני רואה בעיה אתית אמיתית בשימוש במבחן זה.

ד"ר רויתל גנדלמן, המחלקה לנירולוגיה, המרכז הרפואי אסף הרופא, צריפין

השימוש השכיח והמקובל בפלצבו הוא במסגרת מחקרים רפואיים מבוקרים ובמקרה זה החולה מודע לגבי הסיכוי כי התרופה שייטול תהיה פלצבו. באינדוקציה של פרכוס לא-אפילפטי נעשה בפלצבו שימוש לצורך אבחון ובמקרה זה, בניגוד לחולה המשתתף במחקר המבוקר, החולה אינו מודע לגבי השימוש בפלצבו והוא מוטעה במבחן על ידי הרופא לחשוב שמדובר בחומר פעיל.

השרייה של פרכוס לא אפילפטי באמצעות הזרקת תמיסת מלח בזמן שהחולה מחובר למכשיר EEG יכולה למנוע את הצורך באשפוז לצורך ביצוע ניטור וידאו EEG וכן ניתן להיעזר בשיטה זו כאשר לא נקלט אירוע עצמוני בזמן ניטור וידאו EEG. אולם, יש לשקול יתרונות אלה

עדכונים ומחקרים חדשים

רון מילוא

- פותחה טכנולוגיה של Electrode Array בצפיפות גבוהה, המאפשרת מיפוי של פעילות המוח מ-360 אלקטרודות לסמ"ר. *Nature Neurosci*, 2011;14, 1599
- הופקו ניירונים דופאמינרגיים טהורים ומתפקדים מתאי גזע עובריים. *Nature*, 2011;480, 547
- גירוי מוח עמוק מביא ליצירת ניירונים חדשים ולשיפור בזיכרון. *J Neurosci*, 2011;31, 13469; *Ann Neurol*, 2010;68, 521
- זוהו מספר סמנים תזונתיים בדם בעלי מתאם לתפקוד קוגניטיבי ונפח המוח במבוגרים. *Neurology*, 2012; 78, 241
- מעכב התרומבין Apixaban יעיל במניעת שבץ בחולים עם פרפור פרוודורים. *NEJM*, 2011;365, 981, 1052
- עדויות חדשות לכך ששוקולד מונע שבץ. *J Am Coll Cardiol*, 2011;58, 1828
- ערכי ל"ד סיסטולי מעל 140 וגם מתחת 120 מהווים גורם סיכון לשבץ. *JAMA*, 2011;306, 2137
- מעקף חוץ גולגולתי-תוך גולגולתי אינו יעיל במניעת שבץ אחרי TIA. *JAMA*, 2011;306, 1983, 2026
- אספירין עשוי להגן בפני דימום מאונייריזמות. *Stroke*, 2011;42, 3156, 3003
- אספירין אינו יעיל או בטוח במניעת שבץ בחולים עם פרפור פרוודורים. *Thromb Haemost*, 2011;106, 739
- מניעה ראשונית ע"י אספירין בנשים אינה שווה את הסיכון. *Eur Heart J*, 2011;32, 2962
- נזק משבץ בקליפת האינוסולה מעלה את הסיכוי להפסיק לעשן. *Stroke*, 2012;43, 131
- תמותה מתרומבוזיס בסינוס מוחי נמוכה מתמותה אחרי שבץ. *Stroke*, 2012;43, 262
- טיפול תרומבוליטי יעיל גם בחולים עם סוכרת ושבץ קודם ואין סיבה לא להכלילם בפרוטוקולים טיפוליים ב-tPA. *Neurology*, 2011;77, 1862, 1866
- סגירה של PFO עשויה שלא למנוע שבץ. *Stroke*, 2012;43, 422
- הירידה עם הגיל בזיכרון העבודה קשורה בירידה בירי ניירונים בקורטקס הפרה-פרונטלי הניתנת לתיקון תרופתי ב-Guanfacine. *Nature*, 2011;476, 210
- טיפול כימותרפי מביא לשינויים בחומר הלבן במוח במקביל לירידה קוגניטיבית (Chemobrain). *J Clin Oncol*, 2012;30, 274
- פתולוגיה של אלצהיימר שכחה במוח של קשישים עם דיכאון שעלול להיות גורם סיכון לדמנציה. *Arch Gen Psych*, 2011;68, 1143
- אין עדות לכך שתרופות ל-ADHD מעלות סיכון קרדיו-ווסקולרי. *NEJM*, 2011;365, 1896
- טיפול בחוסמי הרצפטור לאנגיוטנסין-II מפחית משמעותית את הסיכוי למחלת אלצהיימר. *J Alzheimers Dis*, 2011;26, 699
- ירידה בעובי הקורטקס ב-MRI בבריאים עשויה להיות סמן מוקדם למחלת אלצהיימר. *Neurology*, 2012;78:84, 80
- עיסוק מוגבר בפעילות קוגניטיבית מעכב שקיעת עמילואיד ביתא במוח. *Arch Neurol*, 2012; Jan 23 [Epub ahead of print]
- עיסוק מוגבר במשחקי וידאו מעלה את נפח החומר האפור בסטריאטום. *Transl Psychiatry*, 2011;Nov 15 [Epub ahead of print]
- רמות ההורמון Adiponectin קשורות בסיכון מוגבר לדמנציה ומחלת אלצהיימר בנשים. *Arch Neurol*, 2012; Jan 2 [Epub ahead of print]
- קיים מתאם בין מספר החברים בפייסבוק (ובחיים) לבין גודל איזורי מוח הקשורים בהתנהגות חברתית וזיכרון אסוציאטיבי כמו האמיגדלה, גירוס טמפורלי אמצעי שמאלי וקורטקס אנטורנילי. *Proc R Soc B*, 2012; 279, 1327
- SSRIs מעלים את הסיכון לנפילות בחולים דמנטיים באופן תלוי במנה. *Br J Clin Pharmacol*, 2012;Jan 18 [Epub ahead of print]
- לבודופא אינו ניורוטוקסי. *Neurology*, 2011;77, 1414, 1420
- ה-FDA דחה בקשה להגדיר את ה-Rasagiline כ"תרופה משנה מהלך מחלה" בפרקינסון. *Neurol today*, 2011;11, 1
- אלפא-סינוקלאין גורם ליצירת גופיפי לוי ומוות ניורוני, דבר התומך בהעברת מחלת פרקינסון מתא לתא. *Neuron*, 2011;72, 57
- Phosphorylated alpha synuclein - עשוי לשמש כסמן ביולוגי במחלת פרקינסון. *FASEB J*, 2011;25, 4127
- ממיסים אורגניים מעלים את הסיכון למחלת פרקינסון. *Ann Neurol*, 2011;Nov 14, [Epub ahead of print]
- Pregabalin יעיל ב-RLS. www.medscape.com/viewarticle/755749
- אטרופיה של ההיפוקמפוס קיימת גם במחלת פרקינסון עם ירידה קוגניטיבית. *Arch Neurol*, 2011;12, 1562
- DBS דו צדדי עם זרם ישיר קבוע הינו בטוח ומביא לשיפור ממושך בתפקוד מוטורי ובאיכות חיים במחלת פרקינסון מתקדמת. *Lancet Neurol*, 2012; 11, 140
- מחקר שני בפאזה-3 עם אלמטוזומאב בטרשת נפוצה הסתיים בהצלחה. www.medscape.com/viewarticle/753502

קוים מנחים וקריטריונים חדשים

- ניסטגמוס ואוסצילופסיה
Eur J Neurol, 2012; 19: 6
Transverse Myelitis •
Neurology, 2011;77, 2128
- מניעה משנית של מחלות ווסקולריות
<http://circ.ahajournals.org/content/early/2011/11/01/CIR.0b013e318235eb4d>
- תרופות אנטי-אפילפטיות בחולי איידס
Neurology, 2012;78, 139
- Mild traumatic brain injury •
Eur J Neurol, 2012;19, 191

חדשות מכינוס Conference, ניו אורלינס, 1-3 בפברואר 2012.

- www.medscape.com/viewcollection/32318
- שיעור דומה של רה-סטנוזיס בניתוח או בהחדרת תומכן, לפי מחקר ה-CREST.
- טיפול באספירין + קלופידוגרל אינו יעיל יותר מאשר אספירין בלבד במניעת שבץ, לפי מחקר SPS3.
- עדויות נוספות ליעילות tPA בשבץ המתגלה בהשכמה.
- טיפול רפואי יעיל יותר מהחדרת סטנט אחרי כישלון טיפול אנטיטרומבוטי, לפי מחקר SAMMPRIS.
- מכשיר ה-Solitaire Flow Restoration יעיל יותר מה-MERCY בטיפול באיסכמיה מוחית חריפה.
- אנמיה קשה וגם בינונית בעת שבץ איסכמי מנבאת מוות תוך שנה יותר ממחלת לב, סרטן או שבץ קשה.
- שיעור גבוה של דום נשימה בשניה בקרב חולים עם אוטמים שקטים.
- Clazosentan, נוגד הקולטן לאנדורלין, מפחית וווספאזם אחרי SAH, אך לא משפר תוצאים.
- זיהום חריף מגביר את הסיכון לשבץ בילדים.
- G-CSF אינו מזרז החלמה אחרי שבץ, לפי מחקר ה-Axis-2.
- אספירין יעיל במידה שווה לקומדין במניעת אירועים וסקולריים בחולים עם אי ספיקת לב.

ד"ר רון מילוא, המחלקה לנירולוגיה, המרכז הרפואי ע"ש ברזילי, אשקלון
ronm@barzi.health.gov.il

- גם מחקר שני עם BG12 בטרשת נפוצה הסתיים בהצלחה.
www.medscape.com/viewarticle/752287
- מחקר שלישי בפאזה 3 עם פינגולמוד בטרשת נפוצה הסתיים גם הוא בהצלחה.
www.novartis.com/newsroom/media-releases/en/2011/1571509.shtml
- פורסמו תוצאות המחקר החיובי בפאזה 2 עם אוקרליזומאב בטרשת נפוצה.
Lancet, 2011;378, 1779
- מטה-אנליזה תומכת בקשר בין CCSVI לבין טרשת נפוצה.
Canad Med Ass J, 2011;183, :E1203, 1824
- דגים, קפה ואלכוהול עשויים לעכב התקדמות טרשת נפוצה.
Eur J Neurol, 2011;Nov 25 [Epub ahead of print]
- נגעים דמיאלינטיביים דלקתיים שכיחים בקורטקס מוקדם במהלך טרשת נפוצה.
NEJM, 2011;365, 2188
- מינון נמוך של ויטמין D יעיל כמו מינון גבוה כטיפול נוסף בטרשת נפוצה.
Neurology, 2011;77, 1611
- מיאליטיס חוזרת שלא מטרשת נפוצה קשורה ברמות נמוכות של ויטמין D.
Arch Neurol, 2011;Nov 14 [Epub ahead of print]
- יוגה מקלה על כאב גב תחתון ומשפרת תפקוד.
Ann Intern Med, 2011;155, 569; Arch Intern Med 2011;171, 2019
- קנאביס מגביר את האפקט האנלגטי של אופיאואידים.
Clin Pharmacol Ther, 2011;90, 844
- גידוי קורטיקלי יעיל באפילפסיה חלקית בלתי נשלטת.
Neurology, 2011;77, 1295
- השימוש בשילוב תרופות באפילפסיה עמידה מפחית פי 7 את הסיכון למוות פתאומי.
Lancet Neurol, 2011;10, 961
- האנטיביוטיקה Cefepime קשורה בהתפרקויות אפילפטיות מתמשכות.
Arch Neurol, 2011;68, 1301
- טכנולוגיית RNA Interference מפחיתה ביטוי יתר של גן רלוונטי ב-Facioscapulohumeral Dystrophy.
Mol Ther, 2011;19, 2055
- פרולקטין מגביר ביטוי של החלבון Survival motor neuron ומשפר SMA במודל עכבר.
J Clin Invest, 2011;121, 3042
- תוספת L-סרין לדיאטת חולים ב-HSAN1 (Hereditary Sensory Autonomic Neuropathy type 1) מורידה רמת ח' שומן טוקסית ומפחיתה נכות.
J Clin Invest, 2011; 121, 4735
- לחולי דיסטרופיה מיוטונית יש סיכון מוגבר ללקות בסרטן.
JAMA, 2011;306, 2480
- טיפול בלבדופא במחלת פרקינסון קשור בנורופתיה היקפית.
Neurology, 2011;77, 1947
- PEG-Interferon לא משפר חיות בחולים עם גליומה של גזע המוח.
Cancer, 2011; Nov 15 [Epub ahead of print]
- התגלתה מוטציה חדשה בגן C9orf72 הגורמת למקרים משפחתיים של ALS ודמנציה פרונטו-טמפורלית דרך הצטברות טוקסית של RNA.
Neuron, 2011;72, 245, 257

פרכוס וסימני צד בגבר עם נגע בגרעיני הבסיס

מקרים חריגים ומלמדים

עורכת המדור: פרופ' רות ג'לדטי
ורד ליבנה

גבר בן 52 ממוצא פולני/עירקי, אלמן ואב לילד, עו"ד במקצועו, אושפז עקב פרכוס כללי לראשונה בחייו. לא דווח על מחלת חום או אירועים דומים בעבר.

ברקע: דיכאון ושינוי בהתנהגות, בעטיים הוחל טיפול ב-SSRI's. זיהום ב-HCV לפני מספר שנים ממנו החלים לאחר טיפול בריבוירין ואינטרפרון. 3 שנים טרם קבלתו חלה בחצבת.

בדיקה גופנית בקבלתו תקינה. בבדיקה נוירולוגית: בהכרה מלאה, דיבור מעט איטי, פרונוציה קלה של יד שמאל ללא סימנים פירמידליים נוספים. מעבדה כולל ס"ד וכימיה, תפקודי בלוטת התריס וש"ד תקינים.

CT מוח בקבלתו תקין. EEG הדגים פעילות אפילפטית על פני ההמיספירה הימנית.

MRI מוח הדגים נגע בראש ה-Caudate מימין שלא עבר האדרה לאחר הזרקת גדוליניום. הממצא פורש כשינויים פוסט איקטאליים (תמונה 1א). הוחל טיפול באפנטין. יום לאחר קבלתו חלה החמרה מנטלית - החולה הפך לא שקט ומבולבל.

בדיקת EEG חוזרת הדגימה PLEDs (Periodic Lateral Epileptic Discharges) על פני ההמיספירה הימנית, Focal dysrhythmia והתפרצויות של גלים חדים בתדירות של 0.5-5 לשנייה (תמונה 2). בדיקור מותני: חלבון 68 מ"ג%, גלוקוז תקין, ללא תאים, ציטולוגיה שלילית לתאי גידול.

תרבויות שליליות לחיידקים, אנטיגן קריפטוקוקלי, נוגדנים ל-HSV I, II, VZV ו-ANCA, אנטרו ודנו שליליים, TAU > 1200.

כעבור שבועיים פתח החולה החמרה נוספת: הופעה של Epilepsia partialis continua שהתבטאה בפרוסים מוקדיים בפלג גוף שמאל, חולשה ספסטית ניכרת בפלג גוף שמאל, פציאלים מרכזי, חוזרים ערים, פלנטארי אקסטנסורי משמאל, חוזרים פרונוטליים חיוניים. הערכה קוגניטיבית שכללה מינימנטל ו-FAB הייתה תקינה. תחת טיפול בטופירמט, וולפראט, לוטיצזטאם, אפנטין חל שיפור בתדירות אך עדיין נותרו פרוסים עדינים באצבעות יד שמאל.

ב-MRI מוח חוזר נצפה נגע טמפורלי ימני עם לחץ על החרד הצדדי ומעורבות של המסלולים הקורטיקוספינליים.

על מנת לשלול אפשרות של גידול (לימפומה ראשונית של מערכת העצבים המרכזית, Low grade glioma), אנצפליטיס, ADEM, וסקוליטיס או PML בוצעה ביופסיה מוח מהנגע הראשוני ב-Caudate. נצפו שינויים דלקתיים בלתי ספציפיים, תאי פלסמה תקינים מרובים, תאי T ותאי B סביב כלי דם ובפרנכימה. אסטרוציטים ריאקטיביים ותאי אנדותרל בצקתיים.

בשל התשובה הלא חד משמעית של הביופסיה נלקחו בדיקות נוספות: קולונוגרם שלילי, אלקטרופורזה של חלבוני הדם והמוגלובין תקינים, סמנים לסרטן, נוגדנים פאראאופלסטים, HIV, VDRL שליליים.

CT כלל גופי פורש כתקין. ב-MRI מוח חוזר לאחר כחודש ה-MRI הראשון נראתה הגדלה נוספת של הנגעים הידועים והופעה של נגעים נוספים בהמיספירה ימנית ובגזע המוח (תמונה 1ב).

בדיקור מותני חוזר: חלבון 78 מ"ג%, 2 תאים מונוקלארים, גלוקוז תקין. תרבויות שליליות וירולוגיה שלילית ל-HSV I, II, VZV, ADENO, JCV, EBV, MEASLES, MUMPS. טיטר נוגדנים לחצבת IgG בנוזל השדרה גבוה פי 1.5 מאשר בדם. פסים אוליגוקלונאליים מרובים (מעל חמישה) וצביעה חזקה - תבנית המתאימה ל-SSPE (Subacute sclerosing encephalitis).

לאור התשובה החיובית לנוגדנים לחצבת בוצעה בדיקת PCR לחצבת מביופסיה המוח, שהייתה חיובית. בגרעינים של תאים אחדים (קרוב לוודאי אוליגודנדרוציטים) נראו גופיפי הסגר אחדים. לא נמצאו גופיפי הסגר בניירונים.

דין

הסימנים הקליניים, ממצאי המעבדה וההדמיה ותשובת הביופסיה יכולים להתאים ל-SSPE. היא מחלה המופיעה לרוב בילדים ומתבגרים. תוארו מקרים בודדים במבוגרים צעירים (גיל ממוצע 24). המחלה ירדה משמעותית בשכיחותה בעולם המערבי מאז שהחלו לחסן את האוכלוסייה נגד חצבת. היום השכיחות עומדת על 0.06 ל-1,000,000 בארה"ב. לרוב המחלה מופיעה כשבוע שנים לאחר ההדבקות הראשונית בחצבת. רוב הנפגעים חלו במחלה לראשונה לפני גיל שנתיים.

הסימנים הנוירולוגיים האופייניים הם שינויי התנהגות קלים, נסיגה חברתית, הפרעות תנועה, בעיקר מיוקלונוס, שינויים עיניים - כוורידטיניטים ורטינופתיה. המחלה מתקדמת לרוב במהירות תוך שנה עד 3 שנים, עד להגעה למצב של תרדמת ומוות. במבוגרים המחלה אף יותר אגרסיבית מאשר בילדים.

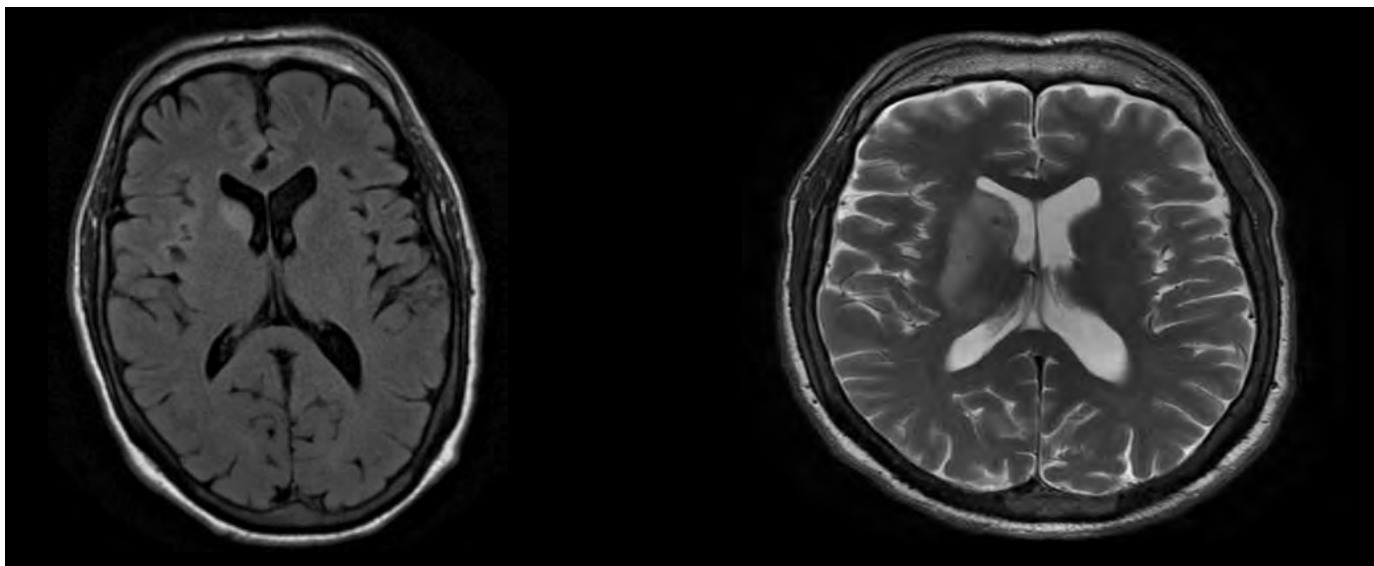
האבחנה נעשית בעזרת EEG שמדגים פעילות מחזורית אופיינית של גלים חדים של 2-3 שניות באמפליטודה גבוהה ולאחריו תבנית יחסית שטוחה. בנוזל השדרה טיטר נוגדנים לחצבת גבוה יותר מאשר בדם, וקיימת תבנית ספציפית של נוגדנים אוליגוקלונאליים. ב-MRI מוח שינויים המתחילים בחומר הלבן התת קורטיקלי ומתפשטים לאזור הפריונטריקולרי. לרוב מערבים את הקורטקס, החומר הלבן בשתי ההמיספרות וגזע המוח. ביופסיות של רקמת מוח - PCR חיובי לחצבת, שינויים דלקתיים. גופיפי הסגר אאוזינופילים הם סימן ההיכר של המחלה. עד כה לא נמצא טיפול יעיל למחלה כאשר יש ניסיונות טיפול בהזרקה של אינטרפרון תוך חדר, אינטרפרון סיסטמי ותרופות אנטי ויראליות כגון אמנטדין.

אבחנה אפשרית נוספת היא Rasmussen encephalitis, מחלה דלקתית כרונית הפוגעת בהמיספירה אחת, לרוב בילדים עד גיל 16. תוארו מספר מקרים גם במבוגרים. אחת ההשערות לפתופיזיולוגיה של מחלה זו היא שמדובר בגורם ויראלי אך הסברה המקובלת היא שמדובר בפגיעה אוטואימונית ספציפית של תאי T טוקסיים, הגורמים למצב דלקתי חריף. המהלך הקליני מתאפיין ב-Epilepsia partialis continua עם פרוסים מוקדיים וכלליים.

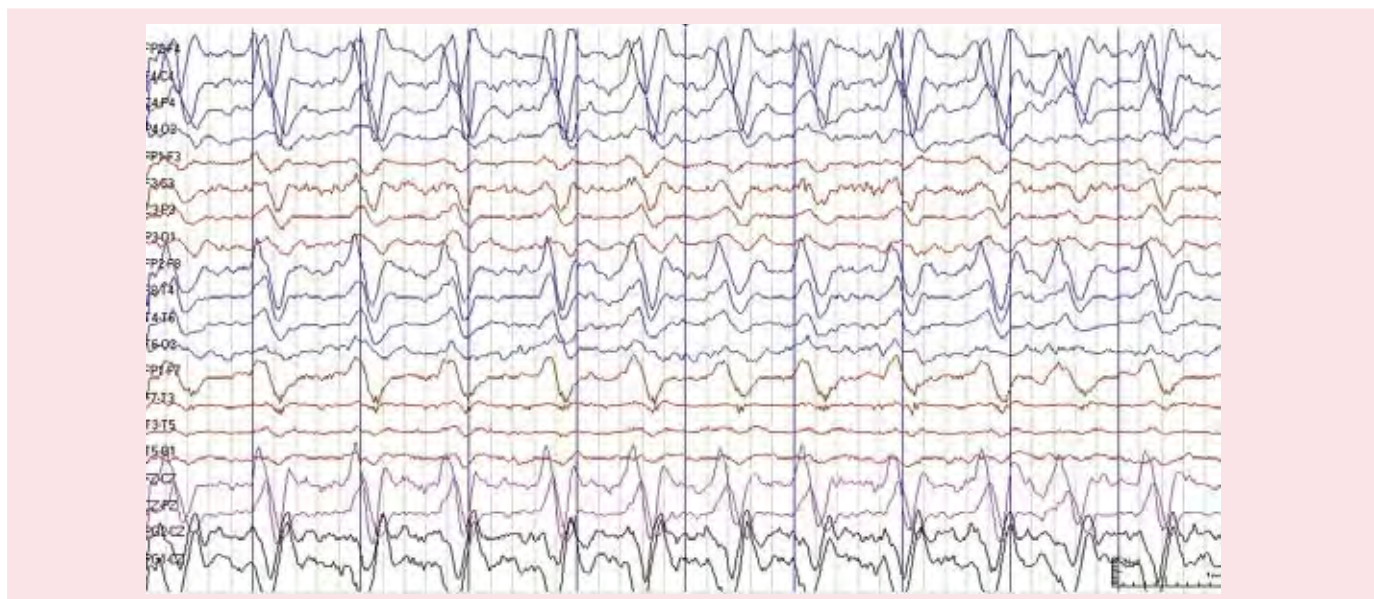
תמונה 1.

MRI בסדרות FLAIR ו-T2: ממצא בראש ה-Caudate מימין שאינו עובר האדרה, עם לחץ קל על החרדר הצדדי

משמאל: MRI בסדרות FLAIR ו-T2: הגדלה של הנגע בראש ה-Caudate עם נגעים נוספים באונה הטמפורלית ובגרעיני הבסיס מימין שאינם עוברים האדרה



תמונה 2. EEG של החולה בקבלתו המדגים גלים פריודיים חדים בהמיספירה ימנית, המופיעים בתדירות של כ-1 לשנייה ומתאימים לתבנית של PLEDs



סיכום

במקרה הנכחי, למרות שמהלך המחלה וגיל החולה אינם אופייניים ל-SSPE, יש עדות לזיהום בחצבת והמצאות של הנגיף ברקמת המוח. לכן הוחלט להתחיל טיפול אימונוסופרסיבי בסטרואידים בנוסף לטיפול אנטי ויראלי באמנטדין. תחת טיפול זה חל שיפור ניכר בתפקודו הכללי של החולה (שיפור ביכולת השיפוט, במצב הרוח ובהפרעות השינה) וכן ירידה בתדירות הפרוסים. התגובה לטיפול יכולה לרמוז שמדובר במחלה אוטואימונית תגובתית לזיהום בחצבת.

החסרים הניירולוגיים הינם בהתאם להמיספירה הפגועה, לרוב המיפריזם. בהמשך ירידה קוגניטיבית ודמנציה. השלב הראשון הינו אקוטי ומשכו הממוצע הוא 8 חודשים, ובשלב השני יש ירידה בתדירות הפרוסים והתייצבות המצב הניירולוגי. האבחנה נקבעת כאשר יש שילוב של קליניקה אופיינית, MRI שמדגים לזיות היפראינטנסיות בהמיספירה אחת בלבד, EEG עם פעילות מוקדית בהמיספירה אחת והיסטולוגיה המדגימה אטרופיה מוחית, איבוד נוירונים ושגשוג אסטרוציטים, פעילות דלקתית מתמשכת עם לימפוציטים, בעיקר תאי T. הטיפול בשלב החרף הוא סטרואידים, IVIG, פלסמהפריזם בשילוב עם טיפול אנטיאפילפטי. במקרים של עמידות לטיפול יש לשקול כריתה של ההמיספירה המעורבת.

ד"ר ורד ליננה, המחלקה לניירולוגיה, המרכז הרפואי ע"ש שיבא, תל השומר
דוא"ל: vered.livneh@gmail.com

מחלת אלצהיימר

- איפיון ליקויי הזיכרון בסובלים מירידה קוגניטיבית קלה (MCI).
- לפרטים נוספים: **בי"ח רמב"ם**¹
- איפיון ליקויי הזיכרון באנשים שסבלו מזנזק מוחי אנוקסי.
- לפרטים נוספים: **בי"ח רמב"ם**¹
- איפיון מרכיבי אפאתיה בחולי אלצהיימר ובחולי פרקינסון עם וכלי דמנציה.
- לפרטים נוספים: **בי"ח שיבא**²
- הערכה פתוחה, רב מרכזית, בת 12 שבועות לבדיקת העדפת המטפל, הבטיחות והסבילות של מדבקות אקסלון-ריבסטיגמין במתן דרך העור בחולים עם מחלת אלצהיימר.
- לפרטים נוספים: **בי"ח רמב"ם**¹, המרכז הרפואי ברזילי³, **בי"ח איכילוב**⁴, **בי"ח שיבא**² ו**בי"ח וולפסון**⁵
- הבסיס הגנטי של דמנציות.
- לפרטים נוספים: **בי"ח רמב"ם**¹
- מחקר כפול סמיות, אקראי, עם פלצבו, בטיפול dTMS (Deep Transcranial Magnetic Stimulation) כתוספת לתרופות בחולי אלצהיימר.
- לפרטים נוספים: **בי"ח איכילוב**⁴ ו**בי"ח הדסה הר הצופים**^{34, 35}

מחלת פרקינסון

- שחרור דואלי בהשגחה קיבית של קרבידופא/לבודופא לעומת שחרור מיידי קרבידופא/לבודופא: מחקר פרמקוקינטי/פרמקודינמי והערכת בטיחות בחולי פרקינסון. גיוס החולים נגמר, אך המחקר נמשך.
- לפרטים נוספים: **בי"ח איכילוב**⁷, **בי"ח שיבא**¹², **בי"ח הדסה עין כרם**³¹ ומרכז רפואי רבין⁸
- מחקר שלב 3, כפול סמיות, מבוקר אינבו וחומר פעיל לקביעת טווח מינון, לבחינת היעילות והבטיחות של פרלדננט (Preladenant) אצל נבדקים הלוקים במחלת פרקינסון מוקדמת.
- לפרטים נוספים: **בי"ח איכילוב**⁷, **בי"ח שיבא**¹², מרכז רפואי רבין⁸, **בי"ח הדסה**³¹ ו**בי"ח וולפסון**³², מרכז רפואי זיו⁹
- מחקר שלב 3, כפול סמיות, מבוקר אינבו וחומר פעיל, בן 12 שבועות לבחינת היעילות והבטיחות של פרלדננט (Preladenant) אצל נבדקים הלוקים במחלת פרקינסון מתונה עד חמורה.
- לפרטים נוספים: **בי"ח איכילוב**⁷, **בי"ח שיבא**¹², **בי"ח רמב"ם**¹⁰ ו**בי"ח זיו**⁹
- מחקר שלב 3, כפול סמיות, מבוקר אינבו וחומר פעיל, בן 15 שבועות לבחינת יעילות ובטיחות של BIA 9-1067 (מעכב COMT) במטופלים הסובלים ממחלת פרקינסון עם תופעת קיצור משך ההשפעה (off phenomenon).
- לפרטים נוספים: **בי"ח איכילוב**⁷, **בי"ח שיבא**¹², **בי"ח רמב"ם**¹⁰, **בי"ח הדסה עין כרם**³¹, **בי"ח וולפסון**³², בית החולים לגליל המערבי-נהריה¹⁶, מרכז רפואי רבין⁸
- בדיקת פולימורפיזם של גנים הקשורים לכאב בחולי פרקינסון.
- לפרטים נוספים: מרכז רפואי רבין⁸
- מחקר כפול סמיות של טיפול בגרייה מגנטית טרנסקרינאלי (TMS) אל מול גירוי דמה בחולים במחלת פרקינסון אסימטרית. המחקר בודק את השפעת הטיפול על התפקוד המוטורי והקוגניטיבי של החולים. טיפול זה אינו חודרני, ומתווסף לטיפול התרופתי הקיים

ואינו מצריך שינוי בו.

לפרטים נוספים: **בי"ח שיבא**¹²

- SAFINAMIDE - ניסוי שלב III כפול-סמיות לקביעת יעילות ובטיחות של טווח בין 50 ל-100 מ"ג ליום של סאפינאמיד כטיפול נוסף בנבדקים עם מחלת פרקינסון אידיופטית עם תנודות מוטוריות, המטופלים במינון יציב של לבודופא.
- לפרטים נוספים: המרכז הרפואי ברזילי¹⁶

טרשת נפוצה

- מחקר רב מרכזי, אקראי, כפול סמיות, בבקרת פלצבו, בקבוצות מקבילות להערכת היעילות, בטיחות וסבילות של 3 מינונים של ACT-128800 אגוניסט לקולטן S1P1 הניתן בצורה פומית למשך עשרים וארבעה שבועות במטופלים עם טרשת נפוצה התקפית-הפוגתית.
- לפרטים נוספים: **בי"ח שיבא**¹³, **בי"ח איכילוב**¹⁴, המרכז הרפואי ברזילי¹⁶ ו**בי"ח אסף הרופא**¹⁵
- מחקר השוואתי רנדומאלי, רב מרכזי, מבוקר פלצבו ומשווה לתכשיר פעיל (Glatiramer acetate) להערכת היעילות והבטיחות של BG00012 בחולי טרשת נפוצה התקפית-הפוגתית.
- לפרטים נוספים: **בי"ח רבקה זיו**⁹ והמרכז הרפואי ברזילי¹⁶
- BG00012 - מחקר המשך, רב תחומי עם מיון סמוי, לקביעת היעילות לאורך זמן של טיפול יחיד באחד משני המינונים של BG00012 במטופלים בטרשת נפוצה התקפית-הפוגתית.
- לפרטים נוספים: המרכז הרפואי ברזילי¹⁶
- יעילות טיפול בזריקות תת-עוריות של LY2127399, נוגדן ל-BAFF בחולים עם מהלך התקפי-הפוגתי.
- לפרטים נוספים: **בי"ח רבקה זיו**⁹ והמרכז הרפואי ברזילי¹⁶
- מחקר שלב 3, רב-מרכזי, אקראי, בקבוצות מקבילות, כפול סמיות, מבוקר פלצבו להערכת היעילות והבטיחות של אוקרליזומב אצל מבוגרים הסובלים מטרשת נפוצה מתקדמת ראשונית.
- לפרטים נוספים: בית חולים הדסה הר הצופים¹⁹, מרכז רפואי ברזילי¹⁶
- ניירומיאליטיס אופטיקה כמודל לחקר מחלות דמיליאנטיביות במערכת העצבים המרכזית, המתווכת ע"י נוגדנים.
- לפרטים נוספים: בית חולים הדסה הר הצופים¹⁹
- DECIDE: 205MS301 - מחקר רב מרכזי, כפול סמיות, אקראי, בקבוצות מקבילות של טיפול בודד עם ביקורת פעילה לקביעת היעילות והבטיחות של דאקליזומאב לעומת אבונוקס בחולים עם טרשת נפוצה התקפית הפוגתית.
- לפרטים נוספים: המרכז הרפואי ברזילי¹⁶, **בי"ח רבקה זיו**⁹ ו**בי"ח אסף הרופא**¹⁵
- BEACOM - מחקר פרוספקטיבי בחולי טרשת נפוצה בטיפול באינטרפרון ביתא 1b, התאמה בטיפול, התמודדות ותמיכת אחות מלווה.
- לפרטים נוספים: המרכז הרפואי ברזילי¹⁶
- Fingolimod - ניסוי רפואי חד זרועי גלוי תווית, רב מרכזי, להערכת בטיחות וסבילות בטווח ארוך של 0.5 מ"ג של פינגולימוד במתן דרך הפה, פעם ביום, לחולים הלוקים בצורות התקפיות של טרשת נפוצה.
- לפרטים נוספים: המרכז הרפואי ברזילי¹⁶
- Gylenia switch from Tysabry - מחקר בן 32 שבועות, סמוי לחולה ולמערך, אקראי, רב מרכזי, בקבוצות מקבילות להערכת שליטה במחלה

אפילפסיה

305-307-E2007-G000: המשך מחקר רב מרכזי, כפול סמיות. העלאת מינון בבקרת פלצבו, עם קבוצות מקבילות להערכת היעילות והבטיחות של E2007 (פרמפאנל) הניתן כטיפול משלים בחולים עם פרכוסים חלקיים עמידים.

לפרטים נוספים: המרכז הרפואי ברזילי⁶

• BIA 2-093-311: היעילות והבטיחות של Escarbazepine acetate כמונותרפיה בחולים שאובחנו לאחרונה עם התקפי פרכוסים חלקיים: מחקר קליני כפול-סמיות, אקראי, רב מרכזי, בקבוצות מקבילות, מבוקר חומר פעיל.

לפרטים נוספים: ביי"ח גליל מערבי¹⁶

P09-004

• מחקר שלב 3 אקראי, רב מרכזי, כפול סמיות, בביקורת פלצבו, עם קבוצות מקבילות להערכת היעילות והבטיחות של USL255 כטיפול משלים בחולים עם פרכוסים בעלי התחלה חלקית (Partial-onset seizures) שאינם מגיבים לטיפול.

לפרטים נוספים: ביי"ח גליל מערבי¹⁶, לפרטים נוספים: המרכז הרפואי ברזילי⁶

הפרעת קשב וריכוז (ADHD)

• מחקר פתוח, רב מרכזי, להערכת סבילות ובטיחות ולאסוף מידע ראשוני אודות היעילות של התרופה הניסיונית ND0801, במינונים עולים, בבוגרים הסובלים מהפרעת קשב וריכוז.

לפרטים נוספים: המרכז הרפואי רמב"ם¹

• ביחידה לנורולוגיה קוגניטיבית בבית חולים רמב"ם מתקיים מחקר שמטרתו לברר את הפרופיל הקוגניטיבי של תסמונת ADHD במבוגרים (גיל מעל ל-50 שנה).

לפרטים נוספים: המרכז הרפואי רמב"ם¹

כאב נירופטי בחולי סוכרת

• Escarbazepine Acetate BIA-2093-307 - מחקר קליני שלב 3, כפול סמיות, אקראי, בביקורת פלצבו, בקבוצות מקבילות, רב מרכזי של אסקרבזפין אצטט בכאב נירופטי סוכרתי.

לפרטים נוספים: המרכז הרפואי ברזילי⁶

• Neuropathic Pain After Herpes BIA 2093-308 - מחקר קליני רב מרכזי, שלב 3, כפול סמיות, אקראי, בביקורת פלצבו וקבוצות מקבילות של אסקרבזפין בנורולוגיה בת-הרפטית.

לפרטים נוספים: המרכז הרפואי ברזילי⁶

ALS

• מחקר קליני פתוח, בפאזה I/II, להערכת הבטיחות, הסבילות והאפקט התרופתי של השתלת תאי גזע מזנכימליים, עצמיים, ממח העצם שעברו העשרה להפרשת גורמי צמיחה עצביים (MSC-NTF) לטיפול בחולי ניוון שרירים (ALS).

לפרטים נוספים: בית חולים הדסה הר הצופים¹⁹

רשימת מנהלי המחקרים בבתי החולים מופיעה בעמ' 47

ובטיחות לחולים עם טרשת נפוצה-התקפית העוברים מטיפול קודם בנאטאליזומאב לטיפול בפניגולימוד FTY720.
לפרטים נוספים: המרכז הרפואי ברזילי⁶

שבץ מוח

• שימוש בגרייה מגנטית טרנס-קורטיקלית להשגת שיפור תפקודי לאחר שבץ - מחקר הבודק אפקט של TMS חודש לאחר השבץ.

לפרטים נוספים: ביי"ח הדסה עין כרם¹⁹

• THR-18 כתוסף ל-tPA IV בחולי שבץ חריף. מחקר כפול סמיות, אקראי בפאזה 1B הבודק בטיחות ויעילות תוספת של הפפטיד THR-18 הניתן במקביל ל-tPA דרך הווריד למניעת סיבוכי דימום ולהגברת שיפור תפקודי לאחר שבץ.

לפרטים נוספים: ביי"ח הדסה עין כרם¹⁹

• Orsan: רישום זרימת דם מוחית לא פולשנית. המחקר כרוך באשפוז במחלקה.

לפרטים נוספים: ביי"ח הדסה עין כרם¹⁹

• TABASCO: מחקר עוקב (פרוספקטיבי) לאחר אירוע מוח איסכמי ראשון או TIA, במטרה לבדוק מנבאים להתפתחות שטיון, אירוע מוח חוזר ונפילות בגילאי 50 ומעלה.

לפרטים נוספים: ביי"ח איכילוב¹⁷

• מחקר עוקבה בחולים עם מחלה טרשתית ידועה במטרה לבדוק מנבאים להתפתחות דעיכה קוגניטיבית, שבריריות ומחלת כלי דם היקפית.

לפרטים נוספים: ביי"ח שיבא²²

• מחקר IRIS (Insulin Resistance Intervention after Stroke Trial) - מחקר רחב היקף הבוחן יעילות פיוגליטזון למניעה של ארוע וסקולארי חוזר בחולים לאחר אירוע מוח איסכמי עם תנגודת לאינסולין אך ללא סוכרת.

לפרטים נוספים: המרכז הרפואי סורוקה²³, רבין²⁴, רמב"ם²⁵, בני-ציון²⁰, שיבא²⁶, ביי"ח איכילוב¹⁷, וולפסון⁵ והדסה¹⁹

• ALIAS: מחקר רב-מרכזי, אקראי, שלב 3, הבודק טיפול באלבומין אנושי במינון גבוה לצורך הגנה עצבית בחולים עם שבץ מוח איסכמי חריף.

לפרטים נוספים: ביי"ח גליל מערבי¹⁶, המרכז הרפואי ברזילי⁶, ביי"ח הדסה עין כרם¹⁹

• ImpACT-24: ניסוי רב מרכזי, רנדומאלי, כפול סמיות עם קבוצת בקורת בטיפול דמה להערכת יעילות ובטיחות המכשיר (Ischemic) ISS (Stroke System) כטיפול נוסף לטיפול סטנדרטי בחולים עם שבץ מוח איסכמי חד.

לפרטים נוספים: ביי"ח שיבא²⁶, גליל מערבי¹⁶, ברזילי¹⁸, ביי"ח הדסה עין כרם¹⁹

סכיזופרניה

• יעילות טיפול בדכסמתזון בחולים עם תסמונת סכיזאית בעקבות בקע דיסקלי חריף.

לפרטים נוספים: ביי"ח רבקה זיו⁹

כאב ראש

• רמת ויטמין D בחולים הסובלים מכאב פנים כרוני.

לפרטים נוספים: ביי"ח איכילוב²⁷

יודעת אני כי עוד אראה את בני

פרופ' לסלו ציבה (Prof. Laszlo Csiba) הוא מהנירולוגים המובילים בהונגריה ומנהל המחלקה לנירולוגיה בדברצן. לצד עבודתו המקצועית כרופא, הוא כותב סיפורים אשר זוכים לתהודה ותשובות בארץ מולדתו ותורגמו לנוספות, ביניהן אנגלית וגרמנית. להלן אחד מסיפוריו, אשר תורגם מהונגרית ע"י ד"ר מיקי קציר קולצ'ר, שהיה סטודנט ישראלי לרפואה באוניברסיטת דברצן, הונגריה וכיום הינו מתמחה בנירולוגיה בקריה הרפואית רמב"ם

בתדהמה הביטו

הוכיחו את ההנחה הגרועה ביותר. האם, שאפילו לא מלאו לה חמישים עדיין סבלה מסרטן עם גרורות בכל הגוף, אין תקווה. אף רופא לא יכול להתרגל להרגשה הזאת, הרגשה של צלילה לתחתית באר עמוקה. מעכשיו הלאה כל טיפול ייתן רק "למען יראו", סיט לחולה, שברוך לב לרופא. דממה נפלה בחדר, דממת מוות.

הרופאים הסתכלו זה על זה בעייפות, אחד מהם הבין שעליו להתחיל לתכנן את טיפול ה"למען יראו", את השקרים הקטנים הנאמרים בזמן הביקור: "את נראית היום יותר טוב מאתמול", "אם לא תאכלי לא תתחזקי", ואחרים.

הדרך המובילה לסוף שונה מחולה לחולה. היא יכולה להיות מהירה - וזאת כנראה הדרך הכי טובה - גם יכולה להיות רצופת כאב וסבל.

במקרה כזה גם הרופא מת קצת עם החולה. מדי יום הוא צריך להישיר מבט אל העיניים המחפשות תקווה. אם החולה נכנע, מתבייש הוא בעצמו; אם רוצה הוא להמשיך לחיות, הוא עוד יותר מתבייש בעצמו. חוסר ברירה מייסר.

כל יום מהרהר במחשבה כמה לבד נשאר זה ההולך לקראת מותו. המחיר עוד קיים, אך מחרתיים כבר לא. הוא לא יכול להתחיל בשיפוצים, כבר לא צריך לשבור את הראש על מתנות חג המולד.

והנה אנו כאן, ההולכים הביתה בסיום יום העבודה, משחקים עם הילדים ומתכננים חופשה...

האם אלמנה, אין לה קרובים בעיר, בנה היחיד חייל באפריקה, משרת ביחידה סודית, לא יכול לחזור הביתה.

מי יידבר עם החולה?

אחד הרופאים הרים את ידו. לו מחכה המשימה, שיישב לצדי המיטה ויספר איכשהו את הבלתי ניתן לסיפור.

כבר עיצב בראשו את המחשבות, התכונן להתייפחות קורעת הלב. ידע כי היום, דממת מוות תשרור בחדר ומחר לכמה מן החולים יעלה החום, מפני שנפנוף כנפי ציפור המוות איננו פוסח על שאר החולים. אך אין מה לעשות, האם כבר לא הייתה מסוגלת לעזוב את המחלקה.

ייסורי הרופא פחתו והוא אף שמח, כשראה שהחולה מקבלת את החדשות ברועה.

"אדוני הרופא!" קטעה את דבריו, "לא צריך לדבר על אולי ועל סיכויים. הרגשתי אני מהדקה הראשונה שהבעיה גדולה היא. אני לא מאמינה בשום טיפול מיוחד. עזוב. עברתי במערכת הבריאות. אני יודעת כי ישנם ניסים אך הם לא יקרו לי, אף פעם לא היה לי מזל. לאוניברסיטה לא יכולתי ללכת, בעלי מת מזמן, ילד יחיד נולד לי למרות שרציתי יותר וגם הוא נמצא במקום אחר..."

"אדוני הרופא! בקשה אחת יש לי: ארצה לראות שוב את בני", אמרה, ונדם קולה. "הינך יודע כי הוא חייל, משרת ביחידה מיוחדת באפריקה, את מכתביי לו הייתי צריכה לשלוח למשרד הביטחון, הם שלחו הלאה, אפילו את כתובתו לא יכולתי לדעת. מי יודע אם יאמינו במשרד הביטחון לאישה פשוטה".

רווח לרופא כי עבר את החלק הקשה, אך הוא ידע כי במעמקים טמונים פחדים חדשים אשר רק הלילות הבודדים ומלאי הפחד יכולים להציף. הודיע הרופא למשרד הביטחון שיש להחזיר בדחיפות את הילד הביתה, כי אימו גוססת. התשובה שהתקבלה הייתה תמציתית: מכתבו הועבר הלאה אך הם אינם יכולים להבטיח דבר כי הילד אינו נמצא בהונגריה. מקום הימצאו סודי, אף לא בטוח כי יחזור, הוא בעל תפקיד מיוחד. הרופא לא העז להגיד זאת לאם.

ימים ושבועות חלפו. מצב החולה התדרדר, היא קבלה תזונה דרך הווריד כי לא אכלה מאומה, באופן קבוע קדחה מחום, תוצאות המעבדה היו קטסטרופליות.

התחיל המרוץ עם המוות.

הרופאים עשו הכל על מנת להשאיר בחיים, לפחות עד שבנה יחזור הביתה: ניסו לייצב את לחץ הדם, להגביר את מתן החלבונים, אפילו טיפול כימותרפי קיבלה למרות שהגידול לא הגיב. ניתוח כלל לא בא בחשבון.

הטבע בן לרופאים, כאילו היה רדוף. כל טיפול שניתן היה לשווא. מספר תאי הדם הלבנים והטסיות היה נמוך מתחת לכל דמיון. יום לאחר קבלת עירוי דם היו הערכים גרועים כביום שלפני כן. ערכי הדם התדרדרו בעקביות והחולה ידעה זאת, אך מצב רוחה לא השתנה.

"יודעת אני כי אראה עוד את בני" אמרה בעליות, ורק חייכה כאשר נשאלה על כאביה. תרופות מטשטשות לא הסכימה לקחת.

"אני רוצה להיות שפויה בדעתי כשהוא יגיע..."

האשלבן כבר עבר מזמן את הערך שבו בנסיבות רגילות היה גורם ללב לעצור, אך הלב עוד עבד. רמת הפסולת בדם הייתה כה פתולוגית, שהחולה הייתה צריכה להיות מחוסרת הכרה, אך לא כך. הרופאים חשדו בטעות מעבדה אך גם משחזורו על הבדיקות התוצאות לא תאמו את המציאות: החולה חיה והייתה בהכרה.

"אני מרגישה שאראה עוד את בני", אמרה.

הרופא שלח מברק דחוף למשרד הביטחון אך תשובה לא קיבל.

הפסיקו עם בדיקות הדם, כבר לא הייתה להן שום משמעות. בעיניים מוכות תדהמה צפו בדו קרב המתחולל בין האם למוות.

מתוך ארובות העיניים השקועות, בערו כגחלת עיני החולה. יומם וליל נעצה מבטה בדלת. לא חשוב מה נשאלה, היא רק הנהנה בראשה וענתה:

"הוא עוד יגיע, אני יודעת..."

לילה אחד, בסביבות חצות, הלמו על דלת המרפאה.

השוער ידע, כי הדרך לחולה הזו פנויה יומם וליל.

זה היה בנה.

עוד הספיק לרוץ לחדר, הספיק לחבקה. כעבור חצי שעה, האם מתה בשלווה.

למחרת נעמד הרופא מול המיטה הריקה והרגיש שהאם הוערורית והמצומקת, נשגבת היא ממגדל הכנסייה.

א. כקו שני ואילך לאחר כשלון בטיפול קודם למשך שנה לפחות בחולים העונים על אחד מאלה:

1. חוו התקף אחד לפחות במהלך השנה האחרונה תחת הטיפול הקודם ובבדיקת MRI נצפו 9 נגעים ב-T2 או לפחות נגע אחד העובר האדרה בגדולניים.
 2. חולים אשר שיעור ההתקפים בשנה שווה או גדול יותר בעת הטיפול בתכשיר הקודם ביחס לשנה שקדמה לתחילת הטיפול.
 - ב. כקו ראשון בחולים עם מחלה סוערת המאופיינת ב-2 התקפים או יותר בשנה אחת, ולפחות נגע אחד העובר האדרה בגדולניים או עלייה בנגעים ב-T2 בממצאי MRI ביחס לממצאי MRI קודמים.
 - ג. בחולים אשר פיתחו תופעות לוואי קשות כתוצאה מטיפול קודם הן ב-Interferon beta והן ב-Glatiramer acetate, אשר לדעת הרופא המטפל לא מאפשרות את המשך הטיפול.
- הטיפול בתרופה יעשה על פי מרשם של רופא מומחה בנירולוגיה.

ריזלט



ריזלט, ממשפחת הטריפטנים, מיועדת לטיפול במיגרנה עם ובלאי אאורה במבוגרים מעל גיל 18. ריזלט זמינה בצורות מתן של טבליה לבליעה או טבליה מסיסה, באריזות בעת 3 כדורים. ריזלט RPD מתמוססת על הלשון, מספקת הקלה בתוך כ-30 דקות ויכולה להילקח ללא נוזלים בכל מקום, בכל זמן. לאחרונה החלה משווקת אריזה מוגדלת של 6 כדורים (טבליה וכדור מסיס) הזמינה למטופל במחיר מודל בכל קופות החולים בישראל.

* לפני מתן מרשם יש לעיין בעלון לרופא כפי שאושר על ידי משרד הבריאות.

מקור: Ahrens SP, Farmer MV, Williams DL et al., Cephalagia, 1999; 19,525

גילניה (Fingolimod)

התרופה גילניה לטיפול במחלת הטרשת הנפוצה מאושרת לשימוש בישראל וכלולה בסל הבריאות.

גילניה הינה Sphingosine-1 Phosphate Receptor (S1PR) Modulator, ופועלת במנגנון פעולה ייחודי המותיר את הלימפוציטים בבלוטות הלימפה, דבר שלעיתים קרובות יביא להפחתה בערכי התאים הלבנים בדם ובמיוחד בספירת הלימפוציטים. מנגנון פעולה ייחודי זה מפחית משמעותית את יכולת תאי חיסון תוקפניים לחדור למערכת העצבים המרכזי.

במחקרים פרה-קליניים, נמצא כי מלבד ההשפעה על תאי מערכת החיסון, תיתכן השפעה ישירה על תהליך הרה - מיאלינציה במערכת העצבים, ובכך על התקדמות מחלת הטרשת הנפוצה. גילניה מהווה פריצת דרך לטיפול במחלת הטרשת הנפוצה והינה הטיפול הראשון והיחיד הניתן בקפסולה.

- במחקרים קליניים הוכיחה גילניה:
 - יעילות טובה יותר מול פלצבו ומול אבונקס בהפחתת תדירות ההתקפים.
 - הפחתת אחוז החולים המדגימים התקדמות בנכות (disability progression) באופן משמעותי מול פלצבו במחקר שנמשך שנתיים.
 - הפחתה משמעותית בממצאי MRI ובאטרופיה מוחית בהשוואה לטיפול בפלצבו וכן בהשוואה לטיפול באבונקס.
 - הפחתה משמעותית בשכיחות ההתקפים החמורים המצריכים טיפול בסטרואידים או אשפוז, בהשוואה לטיפול בפלצבו וכן בהשוואה לטיפול באבונקס.
 - פרופיל בטיחות וסבילות מאופיין ונחקר היטב. נכון לינואר 2012, מעל 30,000 חולים מטופלים בגילניה בעולם.
 - גילניה נרשמה על ידי ה-FDA בספטמבר 2010, ומאז במדינות נוספות בעולם.
 - גילניה נרשמה בישראל באפריל 2011 והוכללה בסל הבריאות לשנת 2012.
 - הקריטריונים להכללה בסל: גילניה תינתן כמונותרפיה לטיפול בצורות התקפיות (relapsing) של טרשת נפוצה ובהתקיים אחד מאלה:

רשימת מנהלי המחקרים בבתי החולים - מדור תחנת מחקר (עמ' 42-43):

1. מיכל לבבי, מתאמת המחקרים, טל' 04-8543190/1, 04-8543439
2. ד"ר רבונה, טל' 054-2550676
3. ד"ר אלג'ם, טל' 054-4809472 או מתאמת המחקר פנינה, טל' 052-8445143
4. ד"ר אש טל' 03-6973328
5. פרופ' למפל, טל' 03-5028513
6. ד"ר מילוא, טל' 052-2938758, 08-6745958 או מרי מתאמת מחקרים, טל' 052-4224680
7. ד"ר שבתאי או ד"ר גורביץ' טל' 03-6974912, 052-4266741, 03-6974913
8. פרופ' ג'לדטי, טל' 03-9378218
9. ד"ר שאהין או ודאד נחלה, רכות מחקרים, טל' 04-6828795
10. ד"ר שלזינגר, טל' 04-8542830
11. פרופ' רכס, טל' 02-6776943
12. ד"ר חסין, טל' 03-5304931 או ג'ני, טל' 054-7587262
13. פרופ' אחירון, טל' 03-5303932/03-5303811
14. ד"ר קרני, טל' 052-4266733
15. ד"ר פלכסר, טל' 052-2538046 או ליאת, מתאמת מחקרים ובלה, אחות מחקר, טל' 08-9779878
16. ד"ר גרוס, טל' 050-7887481

נוירולוגיה ועור

הילה שיים

1. **נירופיברומטוזיס II** - מחלה תורשתית אוטוזומלית דומיננטית הנגרמת עקב מוטציה בכרומוזום 22, בגן מרלין, המתפקד כ-Tumor suppressor gene ומקודד לחלבון המקשר בין הציטוסקלטון לממברנת התא ומונע פרוליפריציה כתגובה למגע. הביטוי הנפוץ ביותר של המחלה הוא שוואנומה דו צדדית של העצב הווסטיבולרי המופיע ב-90 אחוז מהחולים ומתבטא באיבוד שמיעה, טינטון וחוסר שיווי משקל. שוואנומה יכולה להתפתח בכל עצב קראניאלי אחר חוץ מבעצב האולפנטורי. מנינגיומה, גליומה ואפנדימומה יתכנו אף הם. בכשני שלישים מהחולים יש מעורבות של העור. יתכנו נירופיברומות, כתמי Café au lait, שוואנומה עורית ותת עורית, כמו בנירופיברומטוזיס.



3. **Variegate Porphyria** - פורפיריה אוטוזומלית דומיננטית כתוצאה מפעילות ירודה של האנזים Protoporphyrinogen oxidase, האחראי לשלב ה-7 בייצור חלבון ההם. למחלה סימפטומים נירולוגיים ועוריים המופיעים בעשור השני או השלישי לחיים, כתוצאה מהמחסור באנזים. הסימפטומים בעור מופיעים בכ-80 אחוזים מהחולים. שלפוחיות וכיבים עלולים להופיע על העור החשוף לשמש. העור רגיש וצלקתי. יתכנו הפרפיגמנטציה והיפרטריכוזיס. בהשפעת טריגר כלשהו (סטרס, הורמונים, צום ותרופות מסוימות) יתכנו התקפים של כאבי בטן, הקאות, שלשולים, עצירות, חולשת שרירים, נירופתיה, פרכוסים, חרדה, הזיות, טכיקרדיה ואף קומה.



4. **hereditary hemorrhagic Osler-Weber-Rendu disease (telangiectasia)** - מחלה אוטוזומלית דומיננטית. המוטציה ממוקמת בגן המקודד לרצפטור של TGF ביתא. המחלה באה לידי ביטוי בטלאנגיאקטזיות על העור, המוקדוה של האף ומערכת העיכול ולעתים אף בריאות, בכבד, במוח ובעמוד השדרה. החולים סובלים



2. **אטקסיה טלאנגיאקטזיה** - מחלה נירודגנרטיבית אוטוזומלית רצסיבית המתאפיינת באטקסיה צרבולרית, טלאנגיאקטזיה וכשל חיסוני המתבטא בזיהומים וירליים וחידקיים חוזרים עקב מחסור ב-Th1 ו-IgA. קיימת רגישות יתר לקרינה מייננת, העלולה לגרום ללימפומה. הגן הפגום אחראי לזיהוי ותיקון שגיאות בשכפול ה-DNA. אטקסיה מופיעה בשנה השנייה לחיים כאשר ניסטגמוס, דיסארתריה, דיסטוניה, כוריאה וניוון של השרירים הדיסטליים מתפתחים בהדרגה. הופעת הטלאנגיאקטזיה היא לרוב בגיל 3-6, בתחילה בקוניוקטיבה והאוזן החיצונית ומשם לשטח הפלקטורי של הידיים, לחזה ולעפעפיים.



(שומות מרקמת חיבור באזור הלומבו-סקרלי), אנגיופיברומות באזור הפנים (Adenoma sebaceum) וגידולים בשרניים מסביב ומתחת לציפורניים אופייניים אף הם.

6. Sjögren Larsson Syndrome - מחלה אוטוזומלית רצסיבית נדירה המאופיינת בפיגור שכלי, דיפלגיה או טטרפלגיה ספאסטית ואיכטיוזיס (קשקשת העור), כתוצאה ממחסור באנזים Fatty aldehyd dehydrogenase.

האיכטיוזיס מופיעה באזור הטבור, הצוואר והשטח הפלקטורי של הידיים והרגליים, אך חסה על הפנים. יתכן היפרקרטוזיס של כפות הידיים והרגליים.



7. Sturge-Weber syndrome - מחלה ספורדית מולדת נדירה המתבטאת בכתמי פורט ווין באזור הפנים, גלאוקומה, פרכוסים, פיגור שכלי ואנגיומה לפטומנינגאלית איפסילטרלית. כתם הפורט ווין נוצר כתוצאה מפרוליפרציה של כלי הדם הקפילריים המוגבלת לצד אחד של הפנים, באזור הענף האופטלמי או המקסילרי של העצב הטריגמינלי. באותו הצד מופיעה אנגימטוזיס של קרום הפיה העלולה להוביל להתפתחות Arteriovenous malformations ולהסתידות של רקמת הקורטקס מתחת המלווה באיבוד ניירונים. כתוצאה מכך יתכנו המיפרזיס, הפרעות תחושה והמיאנופסיה אשר מתפתחים מאוחר יותר במהלך הילדות.



הילה שיים, סטודנטית לרפואה, אוניברסיטת היידלברג
דוא"ל: hilash86@googlemail.com

מדימומים מהאף, מלנה וכיה דמי וכתוצאה מכך מאנמיה מחוסר ברזל. השפתיים, האף והאצבעות הן האזורים השכיחים ביותר להופעת הטלאנגיאקטזיה. בנוסף, גם על הפנים ועל אזורים חשופים לאור תתכן הופעת טלאנגיאקטזיה. Sarteriovenous malformation של המוח מופיעים בכ-10 אחוזים מהחולים ועלולים להוביל לדימום תוך מוחי או סובארכנואידלי.



5. Tuberous Sclerosis - מחלה גנטית נדירה בהורשה אוטוזומלית דומיננטית. מחצית מהמקרים הינם עקב מוטציה חדשה. המחלה נגרמת כתוצאה ממוטציה בשני גנים שונים, המקודדים לשני חלבונים: טוברין (כרומוזום 9) והמרטין (כרומוזום 13), הקשורים לבקרה על פרוליפרציה ודיפרנציאציה של תאים ומתפקדים כ-Tumor suppressors. המחלה גורמת לגידולים שפירים במוח, בלב, בכליות, בריאות ובעור. במחלה זו יש שלושה גידולי מוח אופייניים: Subependymal nodules (בדפנות החדרים), Cortical tubers, Giant cell astrocytoma Subependymal nodules הגדלים עם הזמן חשודים לטרנספורמציה ל-Subependymal giant cell astrocytoma. הגידולים עלולים לגרום לפרכוסים ולהידרופאלוס. Infantile IS (spasm), פרכוסים טונים קלונים, חלקיים ופרכוסים מייקלונים אופייניים למחלה. אוטיוס ופיגור התפתחותי אופייניים גם הם. כתמי היפופיגמנטציה מולדים הנקראים Ash-leaf patch פתוגנומיים למחלה. Shagreen patch.



06 From the Editor's desk

D. Tanne

07 Eulogy for I. Wirguin

I. Steiner

08 Interview

Interview with Talma Hendler

R. Alony

Articles**10 Normal pressure hydrocephalus - can we define it better?**

A. Socher, Z. Feldman, G. Zarfati, S. Hassin-Baer

16 The intrinsic system of the brain

S. Arzy

20 Parkinson's disease and impulse control disorders

M. Kestenbaum

23 The common and the rare - novel insights on understanding the genetic architecture of CNS complex diseases

L. Greenbaum

27 Extracranial-Intracranial bypass surgery for stroke prevention in hemodynamic cerebral ischemia

S. Bloch, N. Bornstein

28 Neurovascular imaging in vascular neurosurgery

O. Goren, M. Bakon, D. Orian, M. Hadani, S. Harnof

32 Spinal, cauda equina and brachial or lumbosacral plexus injury secondary to radiotherapy

A. Abraham

34 Progressive multifocal leukoencephalopathy and the JC virus

M. Tshorny

Sections**38 Ask the expert**

I. Blatt, R. Gendelman, M. Neufeld

40 At a glance

R. Milo

31 Meetings around the world**42 Case report**

Seizure and hemiparesis in a man with a basal ganglia lesion

V. Livneh

44 Research station**46 Personal view**

L. Csiba

47 Pharmacy**48 Better seeing than reading an article
Neurology and the skin**

H. Sheim

JINA - The official Journal of the Israeli Neurological Association**Issue No. 9, March 2012****Editors: Amos Korczyn, David Tanne**