



# 1

## הבסיס המדעי של האפילפסיה

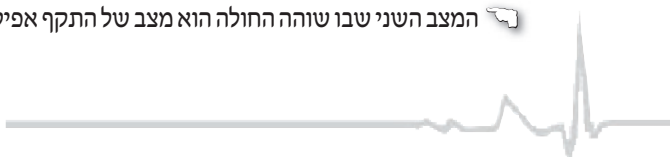
### מהי אפילפסיה?

התקפים אפילפטיים הם סימני מחלה חולפים, הנובעים מפעילות חשמלית מוגברת בתאי העצב במוח. מחלת האפילפסיה לעומתם מוגדרת כהתקפים אפילפטיים חוזרים, שאינם נגרמים בלעדית על-ידי גורם חיצוני חולף.

אפילפסיה היא מחלה התקפית, כלומר רק בחלק קטן מהזמן מרגיש החולה בסימני מחלתו. חולה הסובל מאפילפסיה שווה באחד משני מצבים:

רוב הזמן, בדרך-כלל ביותר מ-99 אחוזים מהזמן, שווה החולה במצב בין-התקפי (אינטר-איקטלי). במצב זה החולה אינו חש בכל סימני מחלה ומתפקד באופן נורמלי לחלוטין או כמעט לחלוטין. למעשה, רוב התלונות בשלב זה נובעות דווקא מתופעות לוואי של הטיפול למניעת התקפים.

המצב השני שבו שווה החולה הוא מצב של התקף אפילפטי,



והוא האחראי לתסימינים שמהם סובל החולה. ההתקפים האפילפטיים נמשכים זמן קצר יחסית, למעט מקרים יוצאי דופן, הסך הכולל שלהם לרוב אינו מצטבר ליותר מכמה דקות בשבוע.

בבואנו להבין מהי אפילפסיה, יש להבחין בין שני מושגים:

① התקפים אפילפטיים

② מחלת האפילפסיה

התקף אפילפטי הוא מאורע קצר וחולף. התסמינים שהחולים חשים בעת התקפים אפילפטיים מגוונים מאוד, החל ברעד קל או בתחושה מוזרה באחת הגפיים, דרך חזיונות שווא ועיוות תפישת המציאות, התקפי ניתוק מהסביבה ואבדן זיכרון, וכלה במאורע דרמתי של אבדן הכרה, נפילה ורעד אלים בכל ארבע הגפיים. למעשה, מגוון האפשרויות כה רחב, עד שצופה הדיוט יתקשה להאמין שכל ההתקפים האפילפטיים מאוגדים תחת קורת גג אחת של אותה מחלה. הגורם המאחד את כלל ההתקפים האפילפטיים הוא המנגנון האחראי להיווצרותם.

*התקפים אפילפטיים הם אוסף סימני מחלה הנובעים מהתפרצות בלתי מבוקרת של פעילות חשמלית מוגברת ועודפת בתאי עצב בקליפת המוח.*

אפילפסיה היא נטייה פנימית לייצר התקפים אפילפטיים חוזרים. על כן מוגדרת מחלת האפילפסיה כהתקפים אפילפטיים חוזרים, שאינם נגרמים בלעדית על-ידי גורם חיצוני חולף. פועל יוצא של הגדרה זו הוא, שלא כל אדם הסובל מהתקף אפילפטי חולה במחלת האפילפסיה.

דוגמאות להתקפים אפילפטיים, שלא עונים על ההגדרה של מחלת האפילפסיה: התכווצויות חום בילדים, התקפים אפילפטיים הנובעים משינוי חריף בריכוז המלחים בדם או התקף אפילפטי בודד ללא סיבה ידועה. ככלל, התקפים אפילפטיים שאינם עונים על הגדרת מחלת האפילפסיה, אינם מצריכים טיפול תרופתי כלל, או שהם מצריכים טיפול קצר טווח בלבד וחולפים לאחר זמן-מה.

התקפים אפילפטיים חוזרים, הנגרמים על-ידי גורם חיצוני בלתי הפיך, כגון הצטלקויות לאחר חבלת ראש או דלקת קרום המוח, עונים על הגדרת מחלת האפילפסיה. הסיבה לכך היא שבמקרים אלו המוח נפגע ופיתח נטייה פנימית ליצור התקפים אפילפטיים חוזרים. כמו כן יש להדגיש, שפעמים רבות גורם חיצוני חולף יכול להחיש את הופעתם של התקפים אפילפטיים בחולים במחלת האפילפסיה. לדוגמה, תופעה שכיחה היא התקפים באנשים הסובלים מחוסר שינה וממתח נפשי או בנשים בעת המחזור החודשי. אך במקרים אלו הגורמים החיצוניים מסייעים לפריצת ההתקף האפילפטי, ואינם מהווים את הגורם הבלעדי להיווצרותו.

## שכיחות האפילפסיה

אפילפסיה היא מחלה שכיחה. בכל רגע נתון סובלים כ-0.6-1 אחוזים מכלל האוכלוסייה מאפילפסיה פעילה. משמעות הדבר, שאחד מכל 100-150 אנשים סובל מאפילפסיה.

הסיכוי לסבול מאפילפסיה בשלב כלשהו במהלך החיים גבוה אף יותר. מחקרים שונים הראו ש-3-4 אחוזים מכלל האוכלוסייה יסבלו ממחלת האפילפסיה בשלב כלשהו בחייהם, ו-8-10 אחוזים, כלומר אחד מכל 10-12 אנשים, יסבלו מהתקף אפילפטי אחד לפחות במהלך חייהם. רוב האנשים מופתעים מאוד מנתון זה, בחושבם שהתקפים אפילפטיים הם מצב נדיר בהרבה. טעות זו נובעת בעיקר מהעובדה, שאי אפשר לזהות

את החולה האפילפטי בתקופה הבין-התקפית, ולמרבה המזל, רוב חולי האפילפסיה מאוזנים היטב בעזרת טיפול תרופתי.

*אפילפסיה היא מחלה שכיחה. כ-0.6-1 אחוזים מכלל האוכלוסייה סובלים מאפילפסיה פעילה, וכ-3-4 אחוזים מכלל האנשים יסבלו מאפילפסיה במהלך חייהם.*

ממצא מעניין העולה מהנתונים הנוגעים לשכיחות האפילפסיה הוא, שחלק נכבד מחולי האפילפסיה מבריאים ממחלתם במשך הזמן. אף שלא קיימים נתונים מדויקים בנוגע לנושא חשוב זה, מעריכים ששיעור ההבראה מאפילפסיה הוא כ-50-60 אחוזים. כלומר, כמחצית מכלל חולי האפילפסיה מבריאים במשך הזמן ממחלתם ומפסיקים לסבול מהתקפים אפילפטיים גם לאחר הפסקת נטילת התרופות. בנוסף קיימות תסמונות אפילפטיות ייחודיות, התוקפות בעיקר בגיל הילדות והנעורים, ובתסמונות אלו שיעור ההבראה גבוה אף יותר.

### **באיזה גיל מתפרצת האפילפסיה?**

אנשים רבים סבורים, שהאפילפסיה מתפרצת כמעט ללא יוצא מן הכלל בגיל הילדות. מחשבה זו מוטעית לחלוטין. אפילפסיה יכולה להתפרץ בכל גיל מהלידה ועד זקנה מופלגת. למעשה, הסיכון הגבוה ביותר להתפרצות אפילפסיה הוא במבוגרים מעל גיל 75.

### **המנגנונים האחראים להתקפים אפילפטיים**

המוח בנוי מרשת של מיליוני תאי עצב, המחברים זה לזה באמצעות סינפסות.

התא העיקרי במוח הוא תא העצב (ניורון). המוח בנוי מרשת מורכבת של



תאי עצב המתקשרים זה עם זה באמצעות איברונים מיוחדים הקרויים סינפסות. מידת המורכבות של רשת זו מדהימה. תא עצב אופייני בקליפת המוח מקבל מידע מכ-10,000 קלטים (כלומר, סינפסות המגיעות מתאים אחרים), ושולח מידע ל-10,000 פלטים (באמצעות סינפסות המעצבבות תאי עצב אחרים). התפקיד העיקרי של המוח הוא לקלוט, לעבד ולאגור מידע. מידע זה מקודד בתאי העצב כאותות חשמליים קצרים הקרויים פוטנציאלי פעולה. פוטנציאל הפעולה נמשך כמה אלפיות השנייה (מילי-שניות), וגודלו כעשירית הוולט (כלומר, הוא קטן פי 2,200 ממתח החשמל הביתי). אנו מאמינים שכל המידע התחושת, התנועת, הרגשי והאחר האגור במוחנו מיוצג על-ידי פוטנציאלי פעולה בתאי עצב. הסינפסה, שבאמצעותה מועבר המידע מתא עצב אחד למשנהו, עושה זאת על-ידי חומרים כימיים הקרויים נוירו-טרנסמיטרים. הנוירו-טרנסמיטר משוחרר מצד הסינפסה השייך לתא הראשון בתגובה לפעילות חשמלית בו, וכאשר נקשר לצד הסינפסה של התא השני, מעורר בו פעילות חשמלית. הסינפסות הן מטרה חשובה לתרופות נוירולוגיות ופסיכיאטריות בכלל, ולתרופות נגד אפילפסיה בפרט.

התקפים אפילפטיים נובעים מפרץ של פעילות חשמלית מוגברת ובלתי מבוקרת במוח. חלק המוח העיקרי המעורב בפעילות זו הוא קליפת המוח (קורטקס). קליפת המוח היא שכבת תאי עצב בעובי כמה מילימטרים, המהווה את המעטפת החיצונית של ההמיספרות במוח. מדובר באזור המוח האחראי לכל תפקודי החשיבה הגבוהים, כגון זיכרון, שפה, שיפוט, תכנון תנועה ועיבוד של המידע התחושת. כמו כן בעת התקף אפילפטי מעורבים אזורים מוח נוספים בפעילות החשמלית המוגברת והבלתי מבוקרת. אזורים אלו כוללים בעיקר את הגרעינים העמוקים הקרויים גרעיני בסיס וטלמוס.

הגברה בלתי מבוקרת זו של הפעילות החשמלית נובעת מהפרת האיזון

בין הפעילות המעוררת לפעילות המעכבת במוח. בתת-פרק זה אדון במנגנונים השונים האחראים להפרת האיזון בין הפעילות המעוררת והמעכבת, ועקב כך להתקפים האפילפטיים. ההתקף האפילפטי נובע מהתפרצויות בלתי מבוקרות של פעילות חשמלית עודפת במוח. כדי להבין את המנגנונים האחראים לפעילות חשמלית עודפת זו, יש להקדים הסבר קצר על עקרונות הפעולה של המוח בתנאים נורמליים. המוח מורכב מרשת סבוכה של מיליוני תאי עצב המחוברים ביניהם. "השפה הפנימית" של רשת זו היא חשמלית. בתוך תא העצב מקודד המידע ומועבר באמצעות ירי של אותות חשמליים קצרים, הקרויים פוטנציאלי פעולה. בין תאי העצב במוח מועברים האותות החשמליים באמצעות איברונים מיוחדים הקרויים סינפסות.

## **למה הכוונה ב"פעילות חשמלית מוגברת" המלווה את ההתקף האפילפטי?**

למושג פעילות חשמלית מוגברת יש שתי פנים. ראשית, בעת ההתקף האפילפטי מתקיימת פעילות חשמלית מוגברת בכל תא עצב בנפרד. פעילות זו מתבטאת בירי ממושך של פוטנציאלי פעולה בתדר גבוה. המאפיין השני של הפעילות החשמלית בעת התקף אפילפטי הוא ירי מתואם של אוכלוסיית תאי העצב. כלומר, מספר רב של תאי עצב יורים בצוותא (באופן סנכרוני). מצב זה שונה לחלוטין מן הפעילות החשמלית הרגילה של המוח, שבה קיים הבדל בין הפעילות החשמלית של תאי העצב השונים. אפשר להמשיל את הפעילות הנורמלית במוח לחבורת אנשים הצועדים בסך ברחוב. האנשים השונים הולכים במהירות, בכיוון ובסגנון הליכה שונים. לעומת זאת ההתקף האפילפטי משול להליכה במסדר צבאי, שבו כל החיילים הולכים באופן מתואם לחלוטין. בתנאים רגילים המוח אינו יוצר התקפים אפילפטיים. אם כן, עולה השאלה



מה הם המנגנונים האחראים ליצירת התקפים אפילפטיים, או במילים אחרות: כיצד הפעילות החשמלית הרגילה של המוח הופכת פתאום לפרץ פעילות חשמלית מוגברת ומתואמת בין תאי המוח השונים?

### תאי העצב מחולקים לשני תת-סוגים עיקריים:

- ✓ תאים מעוררים (אקסיטטוריים) - מגבירים את הפעילות החשמלית בתאים המחוברים אליהם.
- ✓ תאים מעכבים (אינהיבטוריים) - מפחיתים את הפעילות החשמלית בתאים המחוברים אליהם.

במוח קיים איזון עדין בין הפעילות החשמלית המעוררת למדכאת. הפרת איזון עדין זה על-ידי הגברת הפעילות המעוררת או על-ידי הפחתת הפעילות המעכבת גורמת לכך שהפעילות החשמלית הרגילה תתגבר באופן בלתי מבוקר ותהפוך להתקף אפילפטי.

### אנו מכירים ארבעה גורמים עיקריים להפרת האיזון עירור-עכוב במוח, ועקב כך להתקפים אפילפטיים:

- ① הסיבה הראשונה, וככל הנראה גם החשובה ביותר, היא חיבוריות יתר בין תאי עצב מעוררים על רקע פגיעה מוחית. תאי העצב בקליפת המוח מחוברים זה לזה בשכוחות נמוכה יחסית. כלומר, יש סיכוי נמוך לכך ששיוצר קשר חשמלי ישיר בין שני תאי עצב במוח. כאשר תאי עצב מתים עקב פגיעה מוחית כלשהי, כגון: זיהום, גידול, הפרעה בזרימת הדם וכו', תאי העצב הנותרים יוצרים קשרים חדשים ביניהם בתהליך הקרוי הנצה (Sprouting). עקב תהליך זה משתנה



הרשת העצבית, ושכיחות הקשרים החשמליים בין תאי העצב השונים ברשת החדשה גבוהה בהרבה מאשר ברשת העצבית המקורית. קישוריות יתר זו גורמת לנטייה מוגברת לפעילות מתואמת של תאי העצב באזור הפגוע ולהגברה פנימית של פעילות חשמלית עד להתפרצות בלתי מבוקרת של התקפים אפילפטיים.

② מנגנון שני האחראי להתקפים אפילפטיים הוא פגיעה בתאי העצב המעכבים בקליפת המוח. פגיעה בתאי העצב המעכבים תגרום באופן טבעי להפרת האיזון עירור-עיכוב. מנגנון זה שכיח בחיות מעבדה הלוקות באפילפסיה והתגלה גם בסוגים מסוימים של אפילפסיה בבני אדם.

③ מנגנון שלישי האחראי לאפילפסיה הוא שינויים בתכונות החשמליות הפנימיות של תאי העצב, או הסינפסות, הגורמים להגברת הפעילות החשמלית ברשת העצבית. קיימות כמה דוגמאות לפגמים גנטיים האחראים לשינויים מסוג זה, ובעתיד כנראה יתגלו שינויים נוספים.

④ נוסף על שלושת המנגנונים הקודמים ייתכנו שינויים חולפים בתנאים החיצוניים, כגון: שינויים ברמת מלחי הנתרן, הסידן או המגנזיום, חום גבוה בילדים או רעלנים שונים, היכולים לגרום התקפים אפילפטיים חולפים במוח התקין.

במעבדות רבות בארץ ובעולם מתבצעת עבודה מחקרית רבה כדי לגלות את המנגנונים האחראים לפיתוח אפילפסיה. ייתכן שבעתיד יניבו מחקרים אלו טיפולים חדשניים שיוכלו למנוע את התפתחות האפילפסיה או לרפא אותה לאחר שהתפתחה.