

”... וזהו סוף הזיכרון“

מחלת אלצהיימר ומחקר לפיתוח שיטת טיפול חדשנית

ארז פודולי

המרכז לחישוביות בין-תחומית, המחלקה לביזכימיה ומרכז וולפסון לביולוגיה מבנית יישומית, האוניברסיטה

העברית ירושלים

... לְאַחֲרָנִים שְׁיִהְיוּ, לֹא-יִהְיֶה לָהֶם זְכָרוֹן ... קהלת א' יא'

כִּי אֵין זְכָרוֹן ... לְעוֹלָם: בְּשֶׁכֶּכֶּר הַיָּמִים הַבָּאִים, הַכֹּל נִשְׁכָּח. קהלת ב', טז'.

איש לא המתין לד״ר אלצהיימר שיבוא ויגדיר את המחלה; משך אלפי שנים קודם למאה העשרים עמדו הכתובים על האמת המרה שבארעיות הזיכרון האנושי ובעיקר על הקשר הנסיבתי בין זקנה לזיכרון הולך ונחלש. הרגע בו מחלת אלצהיימר פרצה לתודעה האנושית במלא עוצמתה היה אולי הרגע בו רונאלד רייגן - מי שהיה נשיאה הארבעים של ארה״ב - אחז דגם מוקטן של הבית הלבן, נשאל אם הוא יודע מה זה וענה: ״...זה.. משהו שקשור אלי, אבל אני לא בטוח...״. אנחנו עשויים ממה שאנחנו זוכרים. הזהות שלנו, העבר שלנו, האנשים אותם אנו אוהבים - כולם חלק בלתי-נפרד מיכולתו של המוח שלנו לקשור את החוטים הדקיקים למארג שלם של זיכרונות. וזה איננו רק תיאור מטפורי, אלא גם תיאור של חלק מהתהליכים הנפגעים במוח של חולי אלצהיימר. ובאמת, מהי מחלת אלצהיימר? מחלת אלצהיימר היא מחלה ניוונית חשוכת מרפא, המאופיינת בהידרדרות הדרגתית של פעילות המוח וגורמת לאובדן הדרגתי של הזיכרון, ההיגיון והאישיות (שיטיון), ובסופו של דבר למוות. סקירה היסטורית קצרה בשנת 1901 אושפזה בבית החולים לחולי נפש בפרנקפורט שבגרמניה אישה כבת חמישים בשם אוגוסטה דטר (Auguste D) שסבלה מליקויי שפה וקוגניציה, הזיות, פרנויה והתנהגות אגרסיבית. לאחר פטירתה בשנת 1906, קיבל את מוחה לשם אנאליזה רופא בבית החולים בשם ד״ר אלואים אלצהיימר (Alois Alzheimer 1864-1915). ד״ר אלצהיימר, הציג בכנס פסיכיאטרי את ממצאיו הפתולוגיים, והיה הראשון לחבר בין השינויים הפתולוגיים והקליניים של שיטיון, ועל-כן כבר בשנת 1910 הסיבה לשיטיון כונתה בשם ״מחלת אלצהיימר״. מאפיינים פיזיולוגיים חשיבות האנאליזה של ד״ר אלצהיימר הייתה בזיהוי סימני היכר במוח נגוע במחלה ובפיתוח הטכניקה לזיהויים. סימני היכר אלה הם משקעים (פלאקים) עמילואידיים (amyloid plaques) וסבך של סיבים עצביים (neurofibrillary tangles). - משקעים עמילואידיים - סבך סיבים נירונליים סימן היכר נוסף של מוח נגוע באלצהיימר הוא סיבים תוך תאיים מפותלים ובלתי מסיסים המורכבים מחלבון בשם טאו (Tau). במוח בריא טאו יוצר חלק ממבנה צינוריות זעירות (המכונה microtubule) המסייע למבנה תא העצב בהובלה תאית של חומרי מזון (nutrients) בין חלק אחד של תא העצב לחלקו האחר, אולם במוח נגוע באלצהיימר טאו איננו תקין ומבנה ה- microtubules נהרס. העדויות המצטברות בשנים האחרונות מאששות מעורבות פעילה של משקעים עמילואידיים ושל סבך סיבים נירונליים ביצירת המחלה, וגורסות כי Aβ מעורב בגרימת הפגיעה הראשונית באופן פעיל. מאפיינים נוספים המחלה מובילה לתמותת תאי עצב ואובדן רקמות במוח. אצטילכולין (Acetylcholine) - המוליך העצבי של המערכת המוטורית ושל מערכת העצבים האחראית על וויסות פעילות הלב והנשימה - נגרע במוחות של חולי אלצהיימר כיוון שתאי העצב המייצרים אותו מתנוונים. במהלך הזמן, המוח מתכווץ דרמטית וחדרי המוח (ventricles) מתרחבים. קליפת המוח (הקורטקס) - השכבה החיצונית של המוח הגדול, המהווה כארבעים אחוז ממשקל המוח ואחראית ישירות למודעות, לתפיסה, לזיכרון, למחשבה, ליכולת השכלית, לאינטלקט ולייזום פעולות רצוניות - מצטמקת ומאבדת אגב-כך את פעילותה. ההתכווצות חמורה במיוחד בהיפוקמפוס, איזור פנימי יותר של המוח, המשחק תפקיד חשוב ביצירת זיכרונות חדשים.	

1



בהידרדרות המחלה:

- אין בעיות זיכרון כלל.
- חולים יבחינו במעידות זיכרון קלות - אוצר מילים, מיקום מפתחות, משקפיים.
- סביבה קרובה תבחין בליקויי זיכרון כגון אובדן חפצי ערך, יכולת תכנון וארגון, כישורים חברתיים.
- סקירה רפואית תגלה שכחה של אירועים שוטפים כמו גם היסטוריה אישית, פגיעה ביכולת לביצוע משימות מורכבות כגון תשלום חשבונות ופעולות מתמטיות מסובכות.
- החולה נזקק לעזרה בפעילות יומיומיות. הוא אינו זוכר פרטים אישיים כגון מספר טלפון וכתובת מגוריו, הוא אינו יודע את התאריך או אפילו מהי עונת השנה (ולכן נזקק לעזרה בבחירת לבוש מתאים), ואינו מסוגל לבצע פעולות מתמטיות פשוטות.
- שינויי אישיות דרמטיים ההופכים את החולה לתלותי. בעקבות נטייה לחשדנות, הזיות ו/או התנהגות כפיייתית החולה נזקק לעזרה מקיפה בכל תחומי החיים. החולה מאבד מודעות לאירועים בסביבה הקרובה ושוכח פרטים מההיסטוריה האישית שלו. לעיתים הוא לא מצליח לזהות פנים מוכרות ואף את פניו ושמו שלו. החולה איננו יכול להתלבש לבדו, כיוון שאינו יודע מה תפקידו של כל פריט ומאותן סיבות אינו יכול ללכת לשירותים לבדו.
- אובדן יכולות דיבור ותנועה. החולה איננו יכול לבלוע, הרפלקסים אינם נורמאליים והשרירים מתקשחים.

להיפוכונדרים שבינינו: אם אתם שוכחים לפעמים איפה הנחתם את המפתחות של האוטו, זה נורמאלי. אבל אם אתם שוכחים למה משמשים המפתחות, גשו

להיבדק בהקדם האפשרי.

אבחון

אין מבחן פשוט וודאי אחד לאבחן חולה. קיימות כמה שיטות של סריקת דימות של המוח (brain scan imaging), כגון תהודה מגנטית (MRI) וטומוגרפיה ממוחשבת (CT), בעזרתן ניתן לזהות פגיעה אופיינית שמופיעה לראשונה באזור עיבוד נתוני הזיכרון (entorhinal cortex), לאחר מכן בהיפוקמפוס הסמוך, מרכז מוחי קריטי בין השאר לנושאי זיכרון ולמידה, ולבסוף ניכר נזק מפושט בקליפת המוח. סימני ניוון באזורי מוח חיוניים אלה מופיעים טרם הופעת סימני פגיעה קוגניטיבית. לכאורה, ניתן לעשות שימוש בשיטות אלה לזיהוי מוקדם של אלצהיימר, אולם הן נחשבות לכלים מחקריים שטרם הגיעו להבשלה דיאגנוסטית קלינית.

בפועל, האבחון הוא תלוי מבחני זיכרון, שפה, התמצאות וכושר שיפוט וכולל הערכת השינויים הנצפים ככושר מחשבה מופשטת, בנקיטת יוזמה, במצב-רוח, הלך-נפש ובאישיות. מבחן של עיכוב בזכירת פרטים (delayed recall) שעיקרו חזרה על נתונים שנלמדו או נקראו כמה דקות קודם לכן, נחשב מכשיר אמין למדי. שיטת אבחון נוספת היא דיקור חוט השדרה לשם הוצאת נוזל וזיהוי נוכחות Aβ האופיינית לחולי אלצהיימר בלבד, אך בדיקה זו איננה בשימוש נפוץ עדיין. שינויים בהרכב המינרלים והחלבונים בדם משמשים גם הם כלי באבחנה, אולם זהו כלי שאיננו מבוסס דיו. בסופו של דבר, וודאות אבחון מוחלטת אפשרית רק בנתיחה שלאחר המוות.

מספר החולים

הערכות מקובלות קובעות שכיום קרוב לעשרים ושבעה מליון איש בעולם חולים באלצהיימר; בארצות הברית לבדה, כל שבעים ושתיים שניות נוסף חולה אלצהיימר לסטטיסטיקה. מחלת אלצהיימר היא המחלה הסופנית השכיחה ביותר במדינות המתועשות המערביות אחרי מחלות לב, סרטן, שבץ ומחלות נשימה. היא ממוקמת במקום השביעי כאורם מוות במערב ושכיחותה נמצאת בקו-עלייה מסחרר, לעומת הגורמים האחרים שהוזכרו הנמצאים בירידה יחסית. העלייה המתמדת בתוחלת החיים בעולם המערבי הביאה את המחלה לממדיה הנוכחיים באוכלוסיה המבוגרת. ללא שינוי באסטרטגיות הטיפול ו/או המניעה ועם המשך המגמה הצפויה בגידול תוחלת החיים, ההערכה היא שבשנות 2050 אחד מכל 85 אנשים בעולם יהיה חולה אלצהיימר, הערכה המרבעת את מספר החולים המוערך כיום. במציאות בה יותר ויותר אנשים חוצים את קו שמונים השנים, אלצהיימר היא אפידמיה (ולעיתים קרובות היא אף מכונה "המגיפה הלבנה").

טיפול תרופתי

כיום המחלה נחשבת חשוכת מרפא ומגוון התרופות הקיים רק מאט את הידרדרותה. ייתכן שחלק מהתרופות היו יעילות יותר לו היה קיים אבחון מוקדם למחלה, אולם המחלה מאובחנת לרוב רק בשלב מאוחר, כאשר למעלה משבעים אחוז מתאי המוח נפגעו. בשנים האחרונות התרחבה מאוד הבנת התהליכים המולקולאריים המשפיעים על התפתחות המחלה, ובעקבות כך גם החיפוש אחר שיטות להאט או לעצור תהליכים אלה. כחמישים תרופות נמצאות כיום בשלבי ניסוי קליניים, וכחמישית מהן נמצאות בשלב אחרון של ניסוי בקרב מדגם גדול של חולים לפני אישורן הסופי על ידי ארגון המזון והתרופות האמריקני (ה-FDA). התקווה היא שאחת השיטות או שילוב של כמה מהן, יוכלו לעצור את המחלה. לישראל נתח מכוּבד בפיתוח תרופות לאלצהיימר, וחוקרים רבים השוקדים על פיתוח תרופות למחלה, ביניהם נמנה את פרופ' מרתה רוזין מהאוניברסיטה העברית בירושלים, פרופ' מוסה יודעים מהטכניון, פרופ' בקה סלומון מאוניברסיטת תל-אביב וד"ר אברהם פישר מן המכון הביולוגי בנס-ציונה.

להלן סקירה קצרה ביותר של כמה מכיווני הטיפול והמחקר העכשוויים, סקירה המתמקדת ב-Aβ:

שיפור תפקוד עצבי - מניעת פרוק אצטילכולין

כחלק מתהליך ההזדקנות, המוח מאבד תאי עצב המייצרים אצטילכולין, תהליך שהמחלה מאיצה בעיקר בהיפוקמפוס ובקליפת המוח. ייצוב האצטילכולין על-

ידי תרופות הפוגעות בפעילות החלבונים המפרקים אותו, מהווה את הבסיס לתרופות המאושרות היום. רשימת התרופות מסוג זה היא ארוכה, ולה כבר דור שני ושלישי.

דיכוי תגובות דלקתיות

דיכוי תרופתי של תהליכים דלקתיים שהם תוצר של תאי המיקרוגליה (תאים הפועלים במערכת החיסון של מערכת העצבים המרכזית) מיטיב עם חולי האלצהיימר. קורטיקוסטרואידים (הורמונים סטרואידיים המיוצרים על-ידי בלוטת האדרנל שבכליה) כגון prednisone זמינים למטרה זו, אבל תרופות נוגדות דלקת לא-סטרואידיות (NSAID) דוגמת indomethacin, naproxen, ibuprofen, ומעכבי COX-2 בטוחות הרבה יותר, כיוון שהן מפחיתות באופן לא ישיר את פעילות תאי המיקרוגליה. חולי דלקת פרקים (rheumatoid arthritis) נוטלים NSAIDs על-בסיס קבוע ובמינונים גבוהים, לוקים בממוצע פחות במחלת אלצהיימר וסובלים פחות מדעיכה קוגניטיבית בהזדקנם.

הפחתת עקה חמצונית

מלטונין(Melatonin)), המוכר לרובנו כתרופה להפרעות שינה שנגרמות בגלל "יעפת", הוא הורמון טבעי המיוצר ומופרש מבלוטת האצטרובל שבמוח. בלוטת האצטרובל מצטמקת עם השנים, ואיתה פוחתת גם כמות המלטונין המופרשת, ומואצים תהליכי ההזדקנות.

המלטונין הוא היעיל ביותר מבין כל נוגדי החמצון הטבעיים והיחיד שמסוגל לחדור לכל תא בגוף, כולל מחסום הדם-מוח (blood-brain barrier ;BBB), ממברנות תאים ואברוני תאים. ריכוזו הגדול ביותר הוא במיטוכונדריות; אצל חולי אלצהיימר נמצאו רמות מלטונין נמוכות פי חמישה מאשר בריאים בני אותו גיל, מה שמאפשר לרדיקלים הנוצרים במיטוכונדריות לגרום להן נזק ולהתחיל שרשרת אירועים מזיקה של רדיקלים הגורמים לשינויי נויור-פתולוגיים האופייניים למחלה זו. מתן מלטונין לחולי אלצהיימר הראה שיפור בתפקודם והאטה משמעותית בהידרדרותם.

חומרי טבע

אסטרוגן

מחקרים שונים דיווחו שנשים המקבלות טיפול הורמונאלי באסטרוגנים בגיל המעבר, נוטות לפתח אלצהיימר בשיעור נמוך יותר מנשים שאין מטופלות באסטרוגנים. אסטרוגן מגביר פעילות אצטילכולין, מעודד גדילת תאי עצב וההתקשרויות ביניהם, משפר זרימת דם למוח, ולפחות בתנאי מעבדה נראה שאסטרוגנים מעכבים את ההשפעות הרעלניות של Aβ. אסטרוגנים יכולים אף להפחית תהליכי דלקת ונזק חמצוני. לכאורה, מדובר בתרופה מצוינת לאלצהיימר, אך אליה וקוץ בה - אסטרוגן מעלה את הסיכון ללקות בסרטן השד ובשבץ.

ginkgo-bilboa

חומר נוגד חמצון זה, שממוצה משורשי העץ היפאני "תלתלי הנערה", נמכר בדרך-כלל כתרופה צמחית וכעזר לזיכרון וכושר הריכוז. מחקר השוואתי מצא שיש לו השפעה מסוימת המשפרת למידה וזיכרון. בשל העלאת סיכון לשבץ הכרוך בשימוש בו לא קיימת הסכמה ביחס לטיפול בחולים.

הפחתת כמות Aβ במוח

עמילואיד-בטא נוצר באופן תקין ושגרתי גם באדם בריא, אולם ייצורו, פירוקו והסעתו ממקום למקום בגוף מצויים תחת בקרה קפדנית ביותר. הצטברות Aβ במוח יכולה לנבוע כתוצאה משלושה תהליכים אלה: האצה של פירוק APP, האטה של פירוק Aβ וטרנספורט לקוי בין המוח לדם. מחקרים שונים מנסים להתערב בתהליכים אלה כדי לפתח תרופות לאלצהיימר.

מעזור רעילות Aβ

לאחר ביקוע APP, עוברים על ה-Aβ שנוצר כמה תהליכים מבניים. בתחילה הוא גמיש וחסר צורה מבנית מוגדרת, מצב בו הוא מסיס ואיננו רעיל. הצורה הרעילה נוצרת כאשר הוא מתקפל ליצירת משטח בטא. משטחי הבטא נמשכים זה אל זה לבניית סיבים המתפתלים זה סביב זה כמו חוטים שנשזרים יחדיו ליצירת חבל עבה יותר.

עולם המדע מכיר כיום כעשרים מחלות עמילואידיות שונות החולקות ביניהם את המנגנון המבני שתואר למעלה. בכל אחת ממחלות אלה - דוגמת סכרת מסוג II, דלקת מפרקים שגרונית וטרשת עורקים - שרשרת חלבונית קצרה יחסית מהווה יחידת בסיס ליצירת מבני-על סיביים ארוכים ואגב-כך גורמת נזק לסביבתה. למרות שרב הנסתר על הגלוי בהבנת תהליך יצירת הסיבים, ברור כי אם נמנע את התקדמותו בשלבים המוקדמים, או אם נדע כיצד לגרום לתהליך להיות הפיך - תהיה זו דרך למזער את השפעותיה הרעילות של יחידת הבסיס, גם אם כבר נוצרה. קיום מנגנון משותף בין המחלות העמילואידיות מעלה את ההשערה, כי לכשתימצא תרופה לאלצהיימר, תהיה זו בשורה גם עבור מחלות עמילואידיות אחרות.

