

חידושים בהבנה מניעה וטיפול באפילפסיה

ד"ר הרשקוביץ משה^{1,2}

1. מכון אפילפסיה, מחלקה נוירולוגית, המרכז הרפואי רמב"ם
2. הפקולטה לרפואה של הטכניון

*הסקירה נכתבה במימון חברת דקסל

הקדמה

מטופל שמגיע לראשונה למרפאת אפילפסיה נושא עמו לא מעט שאלות:
מדוע יש לי אפילפסיה?
למה היא הופיעה דווקא עכשיו?
האם אי פעם אבריא?
מה צפוי לי בשנים הקרובות?
איזה טיפול אקבל?
האם הטיפול נועד לרפא את המחלה, או רק למנוע התקפים?
האם אצטרך לקחת תרופות כל חיי?
האם עלולות להתפתח בעיות נוספות מעבר לאפילפסיה עצמה?

בעקבות ההתקדמות הרבה שחלה בשנים האחרונות בהבנת המנגנונים שגורמים לאפילפסיה, אנו מסוגלים כיום להתחיל להשיב – לפחות על חלק מהשאלות האלה – באופן מדויק ומבוסס יותר.

מטרת מאמר זה היא להציג את ההתקדמות בהבנה ובחקר האפילפסיה – מאמץ עולמי להבין את שורשי המחלה, למנוע את התפתחותה, ולפתח טיפולים חדשניים שיביאו תקווה, שליטה ואיכות חיים טובה יותר לכל מטופל.

(יש לזכור כי מטרת מאמר זה רק לסקור את החידושים בתחום והוא אינו מתיימר להציג את כלל הגורמים וכלל הטיפולים האפשריים באפילפסיה)

חלק א': הגורמים לאפילפסיה

אפילפסיה איננה מחלה אחת, אלא תופעה נוירולוגית שיכולה לנבוע ממגוון פגיעות במערכת העצבים המרכזית. לעיתים, מדובר בפגיעה ברורה הנראית באמצעי הדמיה כמו CT או MRI מח' לדוגמה: גידול במוח, צלקת שלאחר אירוע מוחי, או מום מבני אחר. במקרים רבים, הפגיעה היא ברמה המיקרוסקופית – שיבוש עדין בארכיטקטורה של רקמת המוח – שקשה לראותו בהדמיה רגילה. בנוסף, האפילפסיה יכולה לנבוע מהפרעה ברמה המולקולרית – כלומר - שינוי גנטי הגורם להפרעה בתפקוד של תעלות יונים (חלבונים מיוחדים שממוקמים בממברנה (קרום) של תאים, ויוצרות דרכן "שערים" שדרכם יכולים לעבור יונים כמו נתרן, Na^+ , אשלגן, K^+ סידן Ca^{2+} או כלוריד Cl^-), קולטנים, אנזימים או תהליכים מטבוליים אחרים.¹

גנטיקה של אפילפסיה:

בשנים האחרונות חלה פריצת דרך בהבנת המנגנונים הגנטיים הגורמים לאפילפסיה, כיום קיימת אפשרות קלינית לבצע פאנל גנטי ולמצוא את הסיבה לאפילפסיה בחלק מהאפילפסיות, בייחוד בתינוקות וילדים עם הפרעה התפתחותית נלווית.²

בעבר רווחה התפיסה שמוטציות הגורמות לאפילפסיה משפיעות רק על תעלות יונים. כיום אנו יודעים שהסיפור רחב הרבה יותר: נמצאו מוטציות גם בחלבונים הקשורים בבקרה על חלוקת תאים, בשעתוק גנים, ובקשרים בין תאי עצב.³ זיהוי של גנים אלו מאפשר לא רק אבחון מדויק, אלא גם פיתוח של מודלים בבעלי חיים (יצירת התקפים יזומים בבעלי חיים לצורך חקר מנגנונים, בדיקת תרופות ופיתוח טיפולים) ובכך הבנה טובה יותר של המנגנונים המובילים להתקפים ספציפיים. במקרים מסוימים, ידע זה מתורגם גם לטיפולים ממוקדים שמכוונים לגורם הבסיסי למחלה, לדוגמה אוורולימוס המשפיעה על מערכת ה mTOR בטרשת גבשושית (יפורט בהמשך).⁴

אינטרניורונים: הנירונים המעכבים.

בלב מערכת העצבים שוכנים אינטרניורונים – נירונים מעכבים שאמורים לשמור על איזון בין החלקים המעוררים במוח לחלקים מעכבים. בחלק מהתסמונות, כמו תסמונת דרווה, הסתבר שהפגם העיקרי הוא דווקא באותם נירונים מעכבים. כשאלה לא פועלים כראוי – המוח מאבד שליטה, נוצר חוסר איזון בין מערכות מעוררות למערכות מעכבות וכתוצאה מכך פורצים התקפים.⁵

גידולים: לא רק מסה שגדלה.

בעבר הניחו כי תהליכים גידוליים מביאים להתקפים רק בעקבות תהליכים דלקתיים ובצקתיים משניים המופיעים בעקבות גדילת הגידול. מחקרים לאחרונה הראו כי בחלק מהגידולים ישנם תאי גידול המפרישים כמויות חריגות של גלוטמט – חומר מעורר עצבי – שגורם לרקמות סביבם להיות רגישות יותר להתקפים.⁶ מעבר לכך חלק מהגידולים מפרישים חומרים המשבשים את איזון המלחים בתאים, ויכולים לפגוע בטרנספורטרים של יוני כלור לדוגמה, תופעה המביאה גם היא להפרת האיזון בין גורמים מעוררים להתקפים וכתוצאה מכך להתקפים אפילפטיים.⁷

המערכת החיסונית:

בשנים האחרונות התגלו עשרות נוגדנים שונים שיכולים להוביל לתהליך דלקתי אוטואימוני (מצב שבו מערכת החיסון תוקפת בטעות את תאי הגוף הבריאים כאילו היו זרים) במוח – תופעה הקרויה אנצפליטיס. ברוב המקרים, נוגדנים אלה גורמים להופעה חדה של התקפים אפילפטיים, אך לעיתים הם יכולים להוביל גם להופעה של אפילפסיה כרונית. חשוב לזכור כי ברוב המקרים אנצפליטיס אוטואימונית אינה מתבטאת רק בהתקפים אפילפטיים ולעיתים קרובות היא מלווה גם בהפרעות בזיכרון, שינויי התנהגות, וירידה במצב ההכרה.⁸

עם זאת, קיימים מצבים שבהם ההסתמנות העיקרית היא התקפים אפילפטיים – ולעיתים זו התלונה היחידה.

שתי דוגמאות שכיחות של אנצפליטיס אוטואימונית הינן:

- אנצפליטיס עם נוגדנים כנגד LGI1 המביאים לתסמונת ייחודית בעיקר בקרב אוכלוסייה מבוגרת, המאופיינת בפרוסים מוקדיים מיוחדים כמו *faciobrachial dystonic seizures*.
- אנצפליטיס עם נוגדנים כנגד NMDA-R הגורמים לשינויים התנהגותיים, הפרעות תנועה ואפילפסיה – לרוב באוכלוסייה צעירה.

יש לחשוד באבחנות אלו בעיקר כאשר ההתייצגות חריפה וכוללת: ריבוי התקפים, וסימנים נלווים נוספים כפי שתואר לעיל. במקרים כאלו, יש לטפל כמובן גם בהתקפים האפילפטיים – אך בראש ובראשונה יש לזהות ולטפל בגורם הדלקתי האימוני.⁹

חלק ב': האם אפשר למנוע אפילפסיה?

בשנים האחרונות הולכת ומתבססת ההבנה שמנגנונים מטבוליים ממלאים תפקיד משמעותי בפתופיזיולוגיה של אפילפסיה. חוקרים מגלים שהחומרים שמזינים את תאי המוח – עשויים גם להרגיע אותם.

1. הדיאטה הקטוגנית: טיפול ותיק עם פוטנציאל חדש.

הדיאטה הקטוגנית, המוכרת בעולם כבר למעלה ממאה שנה, צוברת בשנים האחרונות עניין מחודש כדרך לא רק לטיפול – אלא אולי גם למניעה של אפילפסיה. על אף יעילותה המרשימה, שמירתה לאורך זמן מאתגרת מאוד – ולכן מתקיים מחקר אינטנסיבי בניסיון להבין את מנגנון פעולתה, על מנת לחקות את השפעותיה ללא הצורך בדיאטה עצמה.

מתברר שלדיאטה זו ישנן מספר השפעות כולל: השפעה אפיגנטית, כלומר כיבוי והדלקה של גנים מסוימים (יפורט בהמשך), השפעה על תהליכים דלקתיים, על תפקוד המיטוכונדריה (אברון תוך-תאי המייצר אנרגיה החיונית לפעילות התא) בתאי העצב, ואף על חסימה של קולטני AMPA קולטנים מעוררים בצד הפוסט-סינפטי של הסינפסה.¹⁰

מחקרים בדגי זברה, עכברים וילדים מצביעים על כך שחומצות שומן מסוימות, גופי קטון והשפעתם על המיטוכונדריה – עשויים לא רק למנוע התקפים, אלא אף לשנות את מהלך המחלה מראשיתה.¹¹

עם זאת, הדיאטה הקטוגנית אינה פתרון קסם – היא דורשת התמדה, תמיכה, ופיתוח אסטרטגיות שיגבירו את ההיענות לה. התקווה היא כי הבנת המנגנון המדויק שלה יאפשר בעתיד לפתח תרופות המבוססות על מנגנון זה.

בשונה מהגישה הקלאסית שהתמקדה בתעלות יונים בממברנת התא, כיום אנו מתחילים להבין שגם מניפולציות מטבוליות תוך-תאיות עשויות לשמש כיעדים טיפוליים.

כך למשל, עיכוב של אנזים המעורב בייצור חומצה לקטית (LDH) מתגלה כמטרה מבטיחה לפיתוח תרופות אנטי-אפילפטיות חדשות¹².

2. אפיגנטיקה

גם מבלי לשנות את רצף ה-DNA עצמו, ניתן לשנות את ביטוי הגנים. האפיגנטיקה – מדע שעוסק ב"מפסקים" שמדליקים או מכבים גנים – מגלה תמונה מורכבת ומרתקת. באמצעות שינויים במבנה הכרומטין או סימון של ה-DNA באמצעות קבוצת מתיל (מתילציה) גנים שקטים מתעוררים, ואחרים מורדמים¹³.

במודל חיות של אפילפסיה ובדגימות מרקמת מוח של חולים, התגלו "חתימות" אפיגנטיות שמעידות על תהליך התפתחות המחלה – אפילפטוגנזה. בטרשת גבשושית לדוגמה התברר כי ישנה בהיפוקמפוס ירידה בכמות היסטונים מסויימים (חלבונים האורזים את ה-DNA בצורה קומפקטית) בעקבות כיבוי הגן שלהם. הדלקת הגן מחדש ע"י תרופה העובדת על עקרון האפיגנטיקה שיפר את הנירופלסטיות בהיפוקמפוס וגרמה לדיכוי התקפים¹³. אפילו באפילפטיות שכיחות, כמו אפילפסיה טמפורלית על רקע סקלרוזיס של ההיפוקמפוס, נמצא כי קיימים מנגנונים אפיגנטיים בבסיס המחלה, ואף שההתקפים עצמם יכולים להביא לשינויים אפיגנטיים משניים¹⁴. במספר מודלים של אפילפסיה הראו כי טיפול בחומרים כמו אדנוזין, המשפיע על מתילציה של ה-DNA עשוי למנוע את התפתחות של אפילפסיה¹⁵.

3. אסטרופיטים – תאי התמיכה של המוח

פעם חשבנו שאסטרופיטים הם רק "רקמת תמיכה" היוצרת את הבסיס החיוני לתפקוד הניורונים, בשנים האחרונות התברר שתפקוד לא תקין של אסטרופיטים תורם להתפתחות אפילפסיה.

במודלים של טרשת גבשושית (Tuberous Sclerosis), לדוגמה, האסטרופיטים משנים את צורתם, מפרישים חומרים רעילים, מתקשרים עם ניורונים, ויוצרים פעילות חשמלית פתולוגית¹⁶.

גם במצבים של חבלת ראש קשה, כאשר מחסום הדם-מוח נפרץ, האסטרופיטים קולטים חלבונים כמו אלבומין וגורמים לפעילות דלקתית המעודדת התפתחות אפילפסיה¹⁷.

הבנה של תפקיד האסטרופיטים בהתפתחות אפילפסיה מהווה מוקד לפיתוח תרופות המכוונות לפעול על תאים אלו.

באופן מפתיע, תרופה בשם לוסרטן שנועדה במקור לטיפול בלחץ דם, הצליחה להפחית את הסיכון להתפתחות אפילפסיה בזכות חסימת המנגנון הדלקתי המתווך על ידי אסטרופיטים¹⁸.

חלק ג': שיפור בטיפול נוגד פרכוסים

על אף זמינותן של למעלה מ-30 תרופות שונות לטיפול באפילפסיה, כ-30% מהחולים ממשיכים לסבול מהתקפים חוזרים, גם לאחר ניסיונות ממושכים ושילובים תרופתיים שונים. בשנים האחרונות חלה התקדמות משמעותית בהבנת המנגנונים הפתופיזיולוגיים שמובילים להופעת התקפים אפילפטיים, ובראשם סנכרון פתולוגי בין ניורונים בקליפת המוח (הדלקת תאי מוח יחד בצורה לא מבוקרת)¹⁹.

1. מנגנון היווצרות ההתקפים עצמם.

עדיין קיים צורך דחוף להעמיק בהבנת מנגנוני ההתחלה, ההתפשטות וההפסקה של התקפים אפילפטיים ברמת רשתות עצביות. הבנה של תהליכי הסנכרון בתוך מיקרו-מעגלים נוירולוגיים, וכיצד אלו מצליחים "לרתום" אוכלוסיות עצביות רחבות יותר, עשויה להוביל לפיתוח מנגנונים חדשים לקטיעת התקפים.

לצד מחקר מצטבר רב-שנים, התקדמות בתחום הגנטיקה והפרמקוגנומיקה מציעה תובנות חדשות, ובמיוחד בזכות מודלים חישוביים ("יצוג מתמטי במחשב של פעילות המוח) עדכניים המדמים בהצלחה פעילות בין-התקפית והתקפית כאחד. תחזיות ממודלים אלה ניתנות כיום לאימות ניסויי, וניתוח השפעת מנגנונים תאיים ורשתיים משותפים עשוי לקדם טיפולים יעילים וממוקדים יותר.²⁰ כלומר פיתוח ראשוני של תרופות ע"י ניסויים על גבי מחשב ולא חיות.

סטטוס אפילפטיקוס – מצב בו ההתקפים אינם נפסקים לאורך זמן – ממשיך להוות אתגר קליני משמעותי. מצב זה מדגיש את הצורך הדחוף להבין כיצד נוירונים שומרים על פעילות יתר מתמשכת, חרף תשישות מטבולית, תהליכים דלקתיים ומחסור באנרגיה. הבנה טובה יותר של מנגנונים אלה עשויה לאפשר פיתוח טיפולים חדשים, ובפרט יכולת לעצור התקפים ממושכים.²¹

אמנם רוב המחקרים האלקטרופיזיולוגיים נערכו בחיות בוגרות או ברקמות מוח מחוץ לגוף, קיימת כיום הזדמנות ייחודית להרחיב מחקר זה לפרוסות מוח אנושי שנותחו ולרישומים פולשניים ממטופלים עם אלקטרודות עומק.²² עם זאת, חסר עדיין ידע משמעותי לגבי מוח יילודי במיוחד בנוגע למאפיינים התורמים לסנכרון יתר בגיל זה. מאחר שסוגים רבים של אפילפסיה פורצים בגיל הינקות, קיימת חשיבות עליונה להבנת מנגנונים אלה לצורך פיתוח תרופות מותאמות גיל.²³

2. נוירו-אינפלמציה ואפילפסיה

תהליך הדלקת העצבית (נוירו-אינפלמציה) זכה להכרה גוברת כמנגנון מרכזי במגוון מצבים נוירולוגיים, לרבות אפילפסיה וסטטוס אפילפטיקוס. כיום יש הבנה רחבת יותר שדלקת משפיעה על פעילות הרשת הנוירולית דרך הפעלת מיקרוגליה (סוג של אסטרוציטים האחראי על וויסות המערכת החיסונית במוח), שינויים בקלט הסינפטי של נוירונים ושיבוש תפקוד תעלות יוניות. מכאן נובע פוטנציאל לשילוב טיפולים אנטי-דלקתיים יחד עם תרופות נוגדות פרכוסים, בעיקר באפילפסיות דלקתיות כגון אנצפליטיס של ראסמוסן, אך גם באפילפסיות שלא נחשבו קודם לכן כבעלות רכיב דלקתי.²⁴

נוסף על כך, כפי שכבר ציינו קודם זהו מקרים רבים יותר של אנצפליטיס אוטואימונית – תסמונת בה נוצרים נוגדנים עצמיים כלפי קולטנים חשופים בבקרת עירור עצבי. מטופלים אלה עלולים להציג התקפים אפילפטיים, הפרעות זיכרון, תסמינים פסיכיאטריים ותסמינים נוספים. בחלק מהמקרים הוכח שהנוגדנים עצמם גורמים להתקפים, וטיפול אימונולוגי עשוי להיות אפקטיבי. אבחון מוקדם וזיהוי יעיל של התסמונת עשויים למנוע נזקים נוירולוגיים בלתי הפיכים.²⁵

3. התקדמות גנטית

ההתקדמות הגנטית בשנים האחרונות אפשרה פיתוח מודלים חדשניים לחקר מנגנוני האפילפסיה, כולל תהליכי פיצוי עצביים התורמים להיווצרות מוקדים אפילפטיים. מודלים אלה חשובים במיוחד להבנת אפילפסיות גנטיות, ומשלימים את המודלים הנרכשים המסורתיים.

מודלים של מוטציות גנטיות ספציפיות מאפשרים לזהות חלונות טיפול מיטביים ולחקור תהליכים משותפים של פלסטיות עצבית לא-סתגלנית (שינוי במוח שמוביל להחמרת תפקוד או מחלה במקום לשיפור או תיקון). דפוסי ביטוי גנטיים חריגים עשויים להסביר גם הצלחות או כישלונות טיפוליים.²⁶

המודלים משמשים פלטפורמה לניסויים בטיפולים מתקדמים, בהם:

אוליגונוקלאוטידים אנטיסנס שהינם מקטעי RNA/DNA קצרים שמוסטים ביטוי גנים, החלפת גנים, הגברת ביטוי גנטי, החדרת תעלות אשלגן, הנדסת תאים להפרשת חומרים ניורואקטיביים.²⁷

ההצלחה בטיפול גנטי ב **Spinal Muscular Atrophy** -ניוון שרירים שדרת באמצעות וקטורים גניפיים (נגיפים מהונדסים המשמשים להעברת גנים או חומרים גנטיים לתאים לצרכים טיפוליים או מחקריים) מעלה תקווה ליישום טיפול דומה גם באפילפסיות גנטיות.²⁸

מעבר לטיפול גנטי, המודלים הגנטיים מאפשרים בדיקת שימוש חוזר בתרופות מאושרות (repurposing) על בסיס הערכה תפקודית של חלבונים מוטנטיים, ושימוש בבינה מלאכותית לזיהוי טיפולים פוטנציאליים לפי דפוסי ביטוי גנטיים.²⁹ כלומר, ניתן לקחת תרופות ותיקות שהפרופיל הבטיחותי שלהן ידוע, ולבדוק אם הן יעילות בטיפול באפילפסיות מסוגים שונים. דוגמה אחת שכבר הוזכרה היא טיפול באמצעות תרופה ללחץ דם, לוסרטן. גישה זו תורמת לא רק לחקר אפילפסיות גנטיות נדירות, אלא גם לאפילפסיות נרכשות (למשל לאחר שבץ או טראומה מוחית), ומקדמת הבנה מעמיקה וטיפול מותאם אישית באפילפסיה עמידה.³⁰

4. אפילפסיה עמידה לטיפול – אתגרים, חידושים ותקווה

כשליש מהחולים באפילפסיה ממשיכים לסבול מהתקפים על אף טיפול תרופתי קבוע, מצב המוגדר כ"עמידות לטיפול". תופעה זו מהווה אתגר קליני משמעותי, וגורמת לנטל כבד ברמה הרפואית, החברתית והכלכלית. על כן, פיתוח תרופות חדשות, שיפור גישות טיפול קיימות, והבנת מנגנוני העמידות – עומדים כיום בראש סדר העדיפויות המחקרי.

בשנים האחרונות אושרו לשימוש מספר תרופות חדשות שהוכיחו יעילות באפילפסיות קשות, ביניהן: קנבידיול (CBD) לתסמונת דראווה ולנוקס-גסטו,³¹ מידזולם אינטרה-נאזלי לטיפול בהתקפים מקובצים,³² סטיריפנטול – בעיקר כתוספת ל CBD-בתסמונת דראווה,³³ אברולימוס – באפילפסיה הקשורה לטרשת גבשושית,³⁴ סנובמט (Cenobamate) תרופה הפועלת בשלושה מנגנונים ייחודיים: חסימת תעלות נתרן תליות מתח, חסימת זרם נתרן מתמשך והגברת פעילות אינהיביטורית דרך קולטני GABA. לתרופה זמינות ביולוגית גבוהה, השפעה מהירה, ופרופיל בטיחות טוב. סנובמט הוכחה כיעילה במיוחד בהפחתת התקפים עם עד 30% מהחולים עם אפילפסיה עמידה שהפכו לחופשיים מהתקפים !! , בארה"ב היא אף אושרה כקו

טיפול ראשון באפילפסיה ממוקדת³⁵ Fintepla פנפלוראמין תרופה הפעולת בעיקר על מנגנון הסרטונין במוח, מראה יעילות גבוהה בהפחתת התקפים טוניים-קלונים בילדים עם אנצפלופתיות אפילפטיות התפתחותיות, כולל תסמונת דראווה ולנוקס-גסטו, על פי מטאנליזה שבוצעה לאחרונה טיפול בתרופה הביא לירידה של 47%–100% בשכיחות התקפים, 72% מהמטופלים השיגו הפחתה של 50% ומעלה ו 29% מהמטופלים הפכו לחופשיים מהתקפים³⁶. Eslicarbazepine acetate (ESL) - היא תרופה נוגדת פרכוסים הדומה ל oxcarbazepine ומואשרת בארץ לטיפול קו שלישי באפילפסיה ממוקדת. התרופה פועלת על תעלות נתרן ומפחיתה עירור נוירונלי. התרופה יעילה, בטוחה יחסית, אך דורשת זהירות במקרים של רגישות גנטית כגון HLA-B*1502 אחת מיתרונותיה הוא נטילה חד יומית³⁷.

בנוסף, מפותחים כיום טיפולים הממוקדים במסלולים ביולוגיים ייחודיים למחלה, כגון: תרופות העובדות על קולטני AMPA הכוללים את תת-היחידה TARPγ8³⁸ ותרופות העובדות על תעלות אשלגן KCNQ הקשורות לאפילפטיות גנטיות חמורות.³⁹

כפי שצינו קודם המחקר הגנטי הביא לפיתוח מודלים מתקדמים בבעלי חיים ומאפשר לפתח תרופות המפשיעות על מסלולים פחות שגורתיים, כגון: תרופות המשפיעות על מערכת ה mTOR Mechanistic Target of Rapamycin חלבון מרכזי בתא, שתפקידו לווסת גדילה, התרבות, חילוף חומרים והישרדות של תאים, בהתאם לאותות מהסביבה (כמו רמות חומרים מזינים, אנרגיה, חמצן ועוד). במוח, מערכת mTOR משתתפת בתהליכים חשובים כמו: התפתחות ותיקון תאי עצב, עיצוב רשתות נוירונליות (סינפסות), וויסות עירור עצבי. כאשר המערכת פעילה מדי (overactivation) עלול להוצר גדילה לא תקינה של תאי מוח, הפרעה באיזון בין נוירונים מעוררים למעכבים, ומוקדים אפילפטיים. במספר מחלות נוירולוגיות גנטיות קיימת הפעלה לא תקינה של מערכת זו כדוגמת, טרשת גבשושית (Tuberous Sclerosis Complex – TSC) מחלה גנטית שבה נוצרים מוקדים מוחיים אפילפטיים כתוצאה משיבוש בנתיב ה mTOR ומומים התפתחותיים של הקורטקס כמו Focal Cortical Dysplasia. תרופות שמעכבות את פעילות mTOR כדוגמת Everolimus הוכחו כיעילות בהפחתת התקפים בחולים עם אפילפסיה הקשורה לTSC⁴⁰.

בנוסף מפותחות תרופות העובדות על מניעת סטרס חמצוני (מצב שבו יש חוסר איזון בין יצירת רדיקלים חופשיים לנוגדי חמצון, מה שמוביל לנזק לתאים ולרקמות), וכפי שכבר ציינו תרופות המתמקדות במנגנונים אפיגנטיים, בתגובות דלקתיות ואפילו פיתוח "דיאטה קטוגנית בכדור" המבוססת על מנגנונים מטבוליים ומיקרוביום המעי⁴¹.

חשוב לזכור כי כיום, הטיפול היעיל ביותר עבור חולים עם אפילפסיה מוקדית עמידה הוא עדיין טיפול ניתוחי להסרת המוקד האפילפטי. כאשר ניתוח אינו אפשרי או שאינו מתאים למטופל, קיימות חלופות טיפוליות מבוססות נוירומודולציה, כגון: קוצב וגאלי (VNS) גרייה מוחית עמוקה (DBS), או קוצב מגיב (RNS) המושתל בסמוך למוקד ההתקפים⁴². בסקירה זו קצרה היריעה מלהרחיב יותר על טיפולים אלו.

לסיכום:

ההבנה של האפילפסיה התקדמה משמעותית בשנים האחרונות, ועוברת מהתמקדות בתופעת ההתקפים עצמה להבנה מעמיקה של מנגנונים ביולוגיים, גנטיים ואימונולוגיים. העתיד של תחום

האפילפסיה מכוון לרפואה מותאמת אישית, השואפת לא רק לשליטה בהתקפים אלא גם לשינוי מהלך המחלה עצמה.

הפניות:

1. Devinsky, O. *et al.* Epilepsy. *Nat. Rev. Dis. Primer* **4**, 1–24 (2018).
2. Grew, E. *et al.* Yield and Utility of Routine Epilepsy Panel Genetic Testing Among Young Patients With Seizures. *J. Child Neurol.* **39**, 138–146 (2024).
3. Ribierre, T. & Baulac, S. mTOR pathway in familial focal epilepsies. *Oncotarget* **8**, 5674–5675 (2016).
4. Capal, J. K. & Franz, D. N. Profile of everolimus in the treatment of tuberous sclerosis complex: an evidence-based review of its place in therapy. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* **12**, 2165–2172 (2016).
5. Favero, M., Sotuyo, N. P., Lopez, E., Kearney, J. A. & Goldberg, E. M. A Transient Developmental Window of Fast-Spiking Interneuron Dysfunction in a Mouse Model of Dravet Syndrome. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* **38**, 7912–7927 (2018).
6. Chen, H. *et al.* Mutant IDH1 and seizures in patients with glioma. *Neurology* **88**, 1805–1813 (2017).
7. Mazarati, A. & Sankar, R. Common Mechanisms Underlying Epileptogenesis and the Comorbidities of Epilepsy. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* **6**, a022798 (2016).

8. Geis, C., Planagumà, J., Carreño, M., Graus, F. & Dalmau, J. Autoimmune seizures and epilepsy. *J. Clin. Invest.* **129**, 926–940 (2019).
9. Guasp, M. & Dalmau, J. Autoimmune Encephalitis. *Med. Clin. North Am.* **109**, 443–461 (2025).
10. Chang, P. *et al.* Seizure control by decanoic acid through direct AMPA receptor inhibition. *Brain J. Neurol.* **139**, 431–443 (2016).
11. Transition from Target to Gaze Coding in Primate Frontal Eye Field during Memory Delay and Memory–Motor Transformation | eNeuro.
<https://www.eneuro.org/content/3/2/eneuro.0040-16.2016.abstract>.
12. Sada, N., Lee, S., Katsu, T., Otsuki, T. & Inoue, T. Epilepsy treatment. Targeting LDH enzymes with a stiripentol analog to treat epilepsy. *Science* **347**, 1362–1367 (2015).
13. Basu, T. *et al.* Histone deacetylase inhibitors restore normal hippocampal synaptic plasticity and seizure threshold in a mouse model of Tuberous Sclerosis Complex. *Sci. Rep.* **9**, 5266 (2019).
14. Zhu, Q. *et al.* Increased expression of DNA methyltransferase 1 and 3a in human temporal lobe epilepsy. *J. Mol. Neurosci. MN* **46**, 420–426 (2012).
15. Williams-Karnesky, R. L. *et al.* Epigenetic changes induced by adenosine augmentation therapy prevent epileptogenesis. *J. Clin. Invest.* **123**, 3552–3563 (2013).
16. Zou, J., Zhang, B., Gutmann, D. H. & Wong, M. Postnatal reduction of tuberous sclerosis complex 1 expression in astrocytes and neurons causes seizures in an age-dependent manner. *Epilepsia* **58**, 2053–2063 (2017).

17. Seiffert, E. *et al.* Lasting blood-brain barrier disruption induces epileptic focus in the rat somatosensory cortex. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* **24**, 7829–7836 (2004).
18. Wen, X. *et al.* Angiotensin Receptor Blockers for Hypertension and Risk of Epilepsy. *JAMA Neurol.* **81**, 866–874 (2024).
19. Lévesque, M., Ragsdale, D. & Avoli, M. Evolving Mechanistic Concepts of Epileptiform Synchronization and their Relevance in Curing Focal Epileptic Disorders. *Curr. Neuropharmacol.* **17**, 830–842 (2019).
20. Pitkänen, A., Lukasiuk, K., Dudek, F. E. & Staley, K. J. Epileptogenesis. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* **5**, a022822 (2015).
21. Ferlisi, M., Hocker, S., Trinka, E., Shorvon, S., & International Steering Committee of the StEp Audit. The anesthetic drug treatment of refractory and super-refractory status epilepticus around the world: Results from a global audit. *Epilepsy Behav. EB* **101**, 106449 (2019).
22. Jones, R. S. G., da Silva, A. B., Whittaker, R. G., Woodhall, G. L. & Cunningham, M. O. Human brain slices for epilepsy research: Pitfalls, solutions and future challenges. *J. Neurosci. Methods* **260**, 221–232 (2016).
23. Pressler, R. M. *et al.* Bumetanide for the treatment of seizures in newborn babies with hypoxic ischaemic encephalopathy (NEMO): an open-label, dose finding, and feasibility phase 1/2 trial. *Lancet Neurol.* **14**, 469–477 (2015).
24. Aronica, E. *et al.* Neuroinflammatory targets and treatments for epilepsy validated in experimental models. *Epilepsia* **58 Suppl 3**, 27–38 (2017).

25. Liu, X. *et al.* Seizure outcomes in patients with anti-NMDAR encephalitis: A follow-up study. *Epilepsia* **58**, 2104–2111 (2017).
26. Hawkins, N. A., Calhoun, J. D., Huffman, A. M. & Kearney, J. A. Gene expression profiling in a mouse model of Dravet syndrome. *Exp. Neurol.* **311**, 247–256 (2019).
27. Møller, R. S., Hammer, T. B., Rubboli, G., Lemke, J. R. & Johannesen, K. M. From next-generation sequencing to targeted treatment of non-acquired epilepsies. *Expert Rev. Mol. Diagn.* **19**, 217–228 (2019).
28. Al-Zaidy, S. A. & Mendell, J. R. From Clinical Trials to Clinical Practice: Practical Considerations for Gene Replacement Therapy in SMA Type 1. *Pediatr. Neurol.* **100**, 3–11 (2019).
29. Wang, S., Meng, X., Wang, Y., Liu, Y. & Xia, J. HPO-Shuffle: an associated gene prioritization strategy and its application in drug repurposing for the treatment of canine epilepsy. *Biosci. Rep.* **39**, BSR20191247 (2019).
30. Ellis, C. A., Petrovski, S. & Berkovic, S. F. Epilepsy genetics: clinical impacts and biological insights. *Lancet Neurol.* **19**, 93–100 (2020).
31. Devinsky, O. *et al.* Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. *N. Engl. J. Med.* **376**, 2011–2020 (2017).
32. Wheless, J. W. *et al.* Safety and efficacy of midazolam nasal spray in the outpatient treatment of patients with seizure clusters: An open-label extension trial. *Epilepsia* **60**, 1809–1819 (2019).
33. Eschbach, K. & Knupp, K. G. Stiripentol for the treatment of seizures in Dravet syndrome. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* **12**, 379–388 (2019).

34. French, J. A. *et al.* Adjunctive everolimus therapy for treatment-resistant focal-onset seizures associated with tuberous sclerosis (EXIST-3): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Lond. Engl.* **388**, 2153–2163 (2016).
35. de Paiva, F. A. *et al.* Cenobamate add-on therapy for drug-resistant focal seizures: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev. Neurother.* 1–7 (2025) doi:10.1080/14737175.2025.2484439.
36. Zhu, Z., Zhang, Z., Xiao, W., Wang, C. & Liang, R. Efficacy and safety of pharmacological and non-pharmacological therapies in Lennox-Gastaut syndrome: a systematic review and network meta-analysis. *Front. Pharmacol.* **16**, 1522543 (2025).
37. Fei, Y., Shi, R. & Song, Z. Adjunctive Treatment With Eslicarbazepine Acetate for Adults and Children With Focal-Onset Epilepsy: A Meta-Analysis. *Front. Neurol.* **13**, 909471 (2022).
38. Witkin, J. M. *et al.* Targeted Blockade of TARP-γ8-Associated AMPA Receptors: Anticonvulsant Activity with the Selective Antagonist LY3130481 (CERC-611). *CNS Neurol. Disord. Drug Targets* **16**, 1099–1110 (2017).
39. Millichap, J. J. *et al.* KCNQ2 encephalopathy: Features, mutational hot spots, and ezogabine treatment of 11 patients. *Neurol. Genet.* **2**, e96 (2016).
40. Overwater, I. E., Rietman, A. B., van Eeghen, A. M. & de Wit, M. C. Y. Everolimus for the treatment of refractory seizures associated with tuberous sclerosis complex (TSC): current perspectives. *Ther. Clin. Risk Manag.* **15**, 951–955 (2019).

41. Olson, C. A. *et al.* The Gut Microbiota Mediates the Anti-Seizure Effects of the Ketogenic Diet. *Cell* **173**, 1728-1741.e13 (2018).
42. Asadi-Pooya, A. A., Brigo, F., Lattanzi, S. & Blumcke, I. Adult epilepsy. *Lancet Lond. Engl.* **402**, 412–424 (2023).