

הפרעה טורדנית-כפייתית בילדים ומתבגרים

בנימין רוטברג, גיל זלצמן, אברהם ויצמן

המרכז לבריאות הנפש 'גהה', פתח-תקווה, הפקולטה לרפואה סאקלר, אוניברסיטת תל-אביב

תקציר

הפרעה טורדנית-כפייתית של גיל הילדות וההתבגרות היא מחלה שכיחה, משפחתית וכרונית, המלווה בפגיעה משמעותית בתיפקוד ובמצוקה רבה. ההפרעה מתבטאת במחשבות או בדימויים חודרניים אשר גורמים לחרדה, ובהתנהגות נשנית או טקסית המכוונת להפחית את החרדה. בשנים האחרונות מצטברות עדויות רבות לבסיס הביולוגי המוצק של ההפרעה. רבים מהלוקים בה אינם מאובחנים ואינם זוכים לטיפול. מספר שאלות סקר פשוטות עשויות לאפשר לזהות את הילדים והמתבגרים החשודים כלוקים בהפרעה, ולהפנותם להערכה וטיפול מוקדמים. הטיפולים שנמצאו יעילים במחקרים מבוקרים הם טיפול קוגניטיבי-התנהגותי וטיפול בתרופות מעכבות קליטה מחדש של סרוטונין.

הקדמה

הפרעה טורדנית-כפייתית — Obsessive-Compulsive Disorder (OCD) — היא אחת המחלות החמורות ביותר מבחינת המצוקה והפגיעה בתיפקוד הנלוות אליה. בעבר נחשבה ההפרעה כנדירה ביותר בקבוצת הגיל הצעירה, אך בעשורים האחרונים מתברר כי היא אינה נדירה כלל, וכי לוקים בה כ-2%-4% מהילדים והמתבגרים. רבים מהלוקים בהפרעה מתביישים במחשבות החודרניות ובטקסים, ומסתירים את התסמינים ואת מצוקתם — לעיתים במשך שנים. הגברת המודעות של רופא הילדים והרופא הראשוני לתסמיני ההפרעה עשויה להוביל לזיהוי מוקדם ולטיפול הולם.

הסתמנות קלינית

הפרעה טורדנית-כפייתית מתאפיינת במחשבות או בדימויים טורדניים (Obsessions) הגורמים לחרדה, ובהתנהגות נשנית (חזרתית) או טקסית (Compulsions) המכוונת להפחית את החרדה. ההתנהגות הקומפולסיבית עשויה להפחית את החרדה באופן זמני, אך במחיר של פגיעה בתיפקוד ומצוקה. ההתנהגות הקומפולסיבית המוגזמת אינה תואמת לחרדה שאותה היא נועדה להפחית. תכנים ונושאים שכיחים בקרב הלוקים בהפרעה נוגעים במצפוניות-יתר, בספקנות ובקושי במצבי אי-ודאות. ההסתמנות של ילדים ומתבגרים הלוקים במחלה דומה במובנים רבים להסתמנות במבוגרים, אך קיימים גם הבדלים המשקפים את השלב ההתפתחותי של הלוקה בהפרעה [1].

מילות מפתח: הפרעה טורדנית-כפייתית; ילדים; מתבגרים; טיפול קוגניטיבי-התנהגותי; SSRI.

Key words: Obsessive-compulsive disorder; Child; Adolescent; CBT; SSRI.

תסמינים אובססיביים השכיחים בקרב ילדים הם חשש מזיהום או חשש לפגיעה באחרים או בעצמם. לחשש מזיהום מתלווה לעיתים קרובות התנהגות קומפולסיבית של רחיצות ארוכות או שטיפות ידיים נשנות. אובססיות ותוקפניות יכולות להופיע כדימויים טורדניים או כמחשבה נשנית על פגיעה באחרים. דוגמאות שכיחות הן חשש שבן משפחה נפגע על-ידי הילד או על-ידי מישהו אחר, שהילד דרס חיה קטנה עם האופניים וכדו'. קומפולסיות המתלוות לאובססיות אלה הן לעיתים קרובות עם אופי של בדיקה (Checking), כמו בדיקה שההורים "בסדר" (על-ידי טלפונים נשנים או שאלות נשנות). בקרב מתבגרים שכיחות יחסית אובססיות בעלות גוון מיני או דתי, והביטוי הקומפולסיבי הוא תפילות נשנות או צורך להתוודות על חטאים שנעשו כביכול. הדוגמאות שצוינו עד כה מדגימות התנהגות קומפולסיבית שתואמת בתוכנה לאובססיות, אך כזו המבוצעת בצורה מוגזמת (כגון שטיפת ידיים עד כדי פגיעה בעור במקרה שהילד חושש שנגע בחפץ מלוכלך). לעיתים קרובות ההתנהגות הקומפולסיבית אינה תואמת בדרך הגיונית את תוכן האובססיה הקשורה בה. כך, לדוגמה, ילד ידרוך בדיוק מספר מסוים של פעמים על המירצפת ליד המיטה, אחרת ירגיש חרדה גדולה שהוריו ייפגעו.

תסמינים נוספים בקרב הלוקים בהפרעה קשורים בסדר וסימטריה, כגון שהמתח בשרוכי הנעליים חייב להיות שווה בין נעל ימין ושמאל וכדו'. עוד תסמינים שכיחים נוגעים בספירה (Counting). כך, לדוגמה, יש מספרים 'טובים' ומספרים 'רעים'. הילד ידאג להדליק את מתג האור מספר מסוים של פעמים ולא אחר, יעבור הלוך וחזור מספר פעמים מדויק דרך סף הדלת לפני שיצא מהבית וכדו'. לעיתים עומס התסמינים גורם לריתוק של הילד לביתו ולהיעדרות מבית-הספר. תסמין נוסף הגורם למצוקה רבה לילד ומשפחתו הוא אגירה קומפולסיבית (Hoarding). האגירה עלולה להוביל להצטברות חפצים חסרי ערך כמו גזרי עיתונים ואפילו ניירות טואלט משומשים. עירוב בני-המשפחה בתסמינים האובססיביים-קומפולסיביים שכיח יחסית בקרב קרובים של ילדים או מתבגרים הלוקים בהפרעה. מעורבות זו גורמת לעיתים קרובות מצוקה להורים ולאחים, ועלולה להקשות על מהלך המחלה, בכך שנוצר מעגל של דרישות גוברות והולכות מצד החולה. כך לדוגמה, יש ילדים הדורשים מהוריהם שוב ושוב תשובות מרגיעות לשאלות האובססיביות שלהם, ויש ילדים הדורשים מהוריהם רמות גבוהות יותר ויותר של 'גהות' (Hygiene) בבית בשל הפחד מזיהום. לחלק מהלוקים במחלה אין תובנה שהתסמינים מוגזמים או לא הגיוניים. במקרה זה המחלה היא אגרסיבית. מצב זה שכיח יותר בקרב ילדים לעומת מבוגרים וזהו מנבא פרוגנוסטי שלילי.

רוב הילדים מודעים לכך שהדאגות שלהם מוגזמות או שההתנהגות הקומפולסיבית שלהם מוגזמת או לא תואמת, והם

OCD. בשנים האחרונות עולה המודעות לתחלואה כפולה של סכיזופרניה ו-OCD.

נחמד וחב' [5] מצאו שכיחות גבוהה של OCD בקרב מתבגרים מאושפזים הלוקים בסכיזופרניה או בהפרעה סכיזואפקטיבית. מחקר נוסף נדרש כדי להעריך את השלכות התחלואה המשותפת על מהלך המחלה והתגובה לטיפול בקבוצה ייחודית זו. קיימות מחלות החולקות דמיון מסוים ל-OCD, אך גם שוני. תצפית זו הובילה למושג של OC Spectrum disorders. לרוב הפרעות אלה הן פחות אגרדיסטוניות, פחות מעוררות חרדה ופחות מגיבות לטיפול ב-SSRIs [1]. הפרעות מייצגות הן Trichotillomania (TTM) ו-Body Dysmorphic Disorder (BDD). ב-TTM קיימת חרדה ותחושת מתח המקדימה מריטה של שערות, או שהחרדה מופיעה כשמנסים להימנע מהמריטה. המריטה מערכת את שיער הראש, ואף ריסים וגבות, ועלולה להוביל להתקרחות באזורים אלה. אחד המאפיינים השונים ב-

TTM לעומת OCD הוא הרגשת פורקן מתח בעת המריטה. כיום TTM מסווגת כהפרעה בשליטה בדחף, אך קיימת מחלוקת בנושא, ויש הרואים בה הפרעה מהטווח של OCD. הטיפול המקובל הוא התנהגותי, SSRI, היפנוזה או שילוב של טיפולים אלה. BDD מתאפיינת במחשבות טורדניות על פגם במראה החיצוני. פגם זה נראה למתבונן מהצד כשולי או כמראה תקין. ה'פגמים' השכיחים הם באזור הפנים, כגון האף והשיער. למחשבות אלה מתלווה התנהגות קומפולסיבית של בדיקה במראה וטיפוח עצמי (Grooming) הגוזלת זמן רב. לעיתים קרובות פונים מתבגרים אלה למנתחים פלסטיים בתקווה לשפר את הופעתם. הטיפול המקובל למחלה זו הוא תרופות סרוטונורגיות במינונים ומשך

הדומים לטיפול ב-OCD. לעיתים קיים בילבול בין OCD לבין הפרעת אישיות אובססיבית קומפולסיבית (OCPD) Obsessive Compulsive Personality Disorder. בני-אדם הלוקים ב-OCPD מתאפיינים בדפוס קבוע וקשיח של פרפקציוניזם ונוקשות מוסרית. קיים דמיון מסוים לאלה הלוקים ב-OCD בשל צורך בסדר, ניקיון ואגרנות. אך אלה הלוקים ב-OCPD אינם לוקים באובססיות וקומפולסיות. כמו-כן, הם רואים את התנהגותם כתואמת (אגו-סינטונית) ועל-פי-רוב אינם מעוניינים בשינוי.

קיימת מחלוקת בסיפרות לגבי מידת הקשר בין OCD לבין OCPD. כיום מקובל להתייחס אליהן כאל שתי הפרעות שונות ונפרדות. חשוב לא לכלבל OCD עם התעקשות על שיגרה והתנהגות חזרתית תקינה התואמת לגיל ההתפתחותי של הילד. התעקשות על שיגרה שכיחה בקרב ילדים בגיל טרום בית-הספר ובעיקר בין הגילאים 2-4 שנים. לדוגמה, רבים מהילדים בגיל זה

מתביישים בכך. במקרה זה ההתנהגות נקראת אגרדיסטונית. בשל כך חלק גדול מהם מסתירים את התסמינים, וחולף זמן רב, אפילו שנים, עד שהם פונים לעזרה מקצועית. בחלק ניכר מהפעמים הפנייה הראשונית אינה לפסיכיאטר אלא לרופאים אחרים, כגון לרופאי עור, בשל הגירוי מהשטיפות המרובות, לרופא כללי, בשל פחד ממחלה זיהומית וכדו'.

קיימת עדות לכך, שגילוי מוקדם וטיפול נאות עשויים להפחית את חומרת ההפרעה. קיים שאלון סקר קצר (Zohar-Fineberg obsessive compulsive screen) שפותח והוצג על-ידי זוהר בכנס הבינלאומי ל-OCD שנערך בשנת 1995 (www.nice.org.uk). הסקר כולל חמש שאלות פשוטות העשויות לגלות את אלה הלוקים במחלה. להלן שאלות הסקר: (1) האם אתה מתרחץ או מתנקה הרבה? (2) האם אתה בודק דברים הרבה? (3) האם יש לך מחשבה לא נעימה שנתקעת בראש ושאתה לא יכול להיפטר ממנה? (4) האם פעולות יומיומיות גוזלות ממך זמן רב? (כדאי להוסיף: האם זה גורם לך לאיחורים?) (5) האם אתה מודאג מסדר או סימטרייה? אלה חמש שאלות הסקר המקוריות. ניתן להוסיף, בעיקר בילדים, שאלה נוספת: (6) האם אתה אוסף דברים? (גזרי עיתונים, תמונות, מחברות ישנות וכדו'). שאלון הסקר נבדק כנגד שאלון מובנה באוכלוסייה של קרוב למאה בוגרים שפנו למירפאת עור באנגליה. די בתשובה חיובית לאחת משאלות אלה (בנוסף לפגיעה בטיפקוד) בכדי שהרגישות והסגוליות תהיינה כ-94% ו-85%, בהתאמה, יחסית לשאלון המובנה [2].

תחלואה נלווית

רוב הילדים והמתבגרים עם OCD לוקים גם בתחלואה נלווית. ההפרעות השכיחות המתלוות הן טיקים, הפרעות חרדה נוספות, הפרעות קשב וריכוז, או הפרעה מרדנית ומתנגדת (Oppositional Defiant Disorder) [3]. קרוב ל-60% מהילדים והמתבגרים הפונים לטיפול בשל OCD

לוקים גם בטיקים במהלך חייהם [3]. ההסתמנות יכולה להיות קלה, כגון טיקים פשוטים קלים וחולפים, ועד להסתמנות הקשה של מחלת טורט. הקשר בולט גם בכיוון ההפוך – לפחות מחצית מהילדים הלוקים במחלת טורט לוקים בתסמינים אובססיביים קומפולסיביים או בהסתמנות מלאה של OCD. התגובה הקלינית ל-SSRIs טובה יותר באלה שאינם לוקים בטיקים.

הפרעת קשב וריכוז והפרעה מרדנית מתנגדת שכיחות בקרב הלוקים ב-OCD, ומופיעות בשליש עד קרוב למחצית מהחולים. הפרעות אלה בדרך-כלל מקדימות במספר שנים את התבטאות ה-OCD. תחלואה משולבת כזו גורמת למצוקה ולפגיעה תיפקודית קשה יותר לילד. לאחרונה עולים מימצאים המצביעים על כך ששילוב OCD עם הפרעת קשב וריכוז בקרב ילדים ומתבגרים מהווה הפרעה משפחתית ייחודית [4]. חלק מהתסמינים, כגון אימפולסיביות וקשיי ריכוז, עשויים להשתפר עם טיפול יעיל ב-

◀ הפרעה טורדנית-כפייתית מתבטאת במחשבות או בדימויים חודרניים הגורמים לחרדה, ובהתנהגות נשנית (חזרתית) או טקסית המכוונת להפחית את החרדה. ההפרעה גורמת למצוקה רבה ולפגיעה משמעותית בטיפקוד.

◀ חלק ניכר מהילדים והנוער הלוקים בהפרעה מתביישים במחלתם ומסתירים את מצוקתם. רובם אינם מאובחנים ואינם זוכים לטיפול. מספר שאלות סקר פשוטות של הרופא הראשוני עשויות לאפשר זיהוי של החשודים עלוקים בהפרעה ולהפנותם להערכה מקיפה יותר.

◀ דרך הטיפול המועדפת בילדים ונוער היא טיפול קוגניטיבי-התנהגותי או מישלב של טיפול כזה עם SSRIs.

(SSRIs) הן כיום תרופת הבחירה למחלה זו. הדגם הסרוטוניני מוגבל ואינו מסביר מדוע חלק ניכר מהלוקים בהפרעה אינם מגיבים בצורה מספקת לטיפול נאות ב-SSRIs. נירוטרנסמיטר אחר שעשוי להיות חשוב, לפחות בחלק מהלוקים בהפרעה, הוא דופמין. חסמי קולטנים לדופמין (D2) כתוספת ל-SSRIs מובילים לשיפור קליני בחלק ניכר מהחולים העמידים לטיפול ב-SSRIs לבד [12]. בדגם ביוכימי נוסף מודגשת פעילות-יתר גלוטמטרגית בלולאה Cortico-striatal-thalamic-cortical. בחלק מהמחקרים על דגמים של OCD בחולדות הודגמה החמרה של התנהגות דמוית-OCD בהקשר זמנים למתן תרופות מעוררות פעילות גלוטמטרגית [13]. מימצא עקיף נוסף העשוי לתמוך בדגם הוא רמה גבוהה יחסית של גלוטמט שהודגמה בנוזל חוטה-השידרה של 21 חולי OCD שלא טופלו באותה עת בתרופות לעומת קבוצת בקרה [14].

אימונולוגיה: מחקרים נירו-אימונולוגיים מספקים כיוון מרתק נוסף בנוגע לפתוגנזה של הפרעה. נמצא, כי יש ילדים המפתחים הופעה סוערת של תסמיני OCD בעקבות זיהום ב- β group Streptococcus hemolytic (GABHS). קבוצה זו זכתה לכינוי Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal infections (PANDAS) [15]. בחלק מילדים אלה הודגמה הגדלה של גרעיני ה-Caudate Putamen וה-Globus pallidus, והמנגנון המשוער הוא, כי נוגדנים כנגד החיידק פוגעים גם בגרעיני הבסיס, בדומה לתהליך המתרחש בילדים המפתחים Sydenham's chorea לאחר זיהום בחיידק ה-*Streptococcus* [16]. חלק מילדים אלה מגיבים לטיפולים אימונולוגיים כמו קבלת אימונוגלובולינים לתוך-הווריד או החלפת פלסמה (פלסמהפרזה) [17]. יעילותו של טיפול אנטיביוטי ב-OCD שנויה במחלוקת. הודגם בחלק מילדים אלה, כי טיפול אנטיביוטי למניעת זיהומים נשנים של GABHS עשוי לשפר את הפרוגנוזה [18]. הדעה המקובלת היא, כי רק מיעוטם של הלוקים ב-OCD לוקים בתסימונת אוטואימונית זו, אך ייתכן שמרכיב אוטואימוני ממלא תפקיד נכבד יותר בהתפתחות המחלה מזה שסברו תחילה [19]. עד כה לא נמצא סמן ביולוגי שיהיה בבירור את הילדים בסיכון ללקות בתסימונת.

גנטיקה: מאחר ש-OCD נוטה להופיע בשכיחות-יתר בקרב משפחות, נערכו לא מעט מחקרים בתקווה לזהות את הבסיס הגנטי למחלה. כיוון מחקר זה קיבל תמיכה בתוצאות תצפית שנערכה; בתצפית זו, נמצאה התאמה גבוהה יותר בין תאומים מונוזיגוטיים לעומת תאומים דיזיגוטיים, בעיקר כשהמחלה פרצה בגיל הילדות [20]. במחקר [21] שנערך בו ניסיון לבדוק את האופי המשפחתי של המחלה, נמצא כי הסיכוי של קרובי משפחה של פרטים הלוקים ב-OCD ללקות בעצמם במחלה במהלך חייהם גבוה פי 4 ויותר לעומת קבוצת בקרה (11.7% לעומת 2.7%, בהתאמה). גיל הופעה מוקדם של המחלה היה מנבא חזק למשפחתיות של ההפרעה [21]. כיוון מתבקש, על רקע יעילות SSRIs ותרופות חוסמות דופמין, למחקר הגנטי, היה לאתר פולימורפיזם בגנים המקודדים לנשאים ולקולטנים של סרוטונין ודופמין. אולם מחקרים בתחום זה לא העלו מימצא מובהק. גם בדיקת פולימורפיזם בגנים המקודדים לאנזימים המעורבים

מקפידים על טקסים סביב השינה. התנהגויות אלה חולפות מאליהן, ובדרך-כלל אינן גוזלות זמן ואינן גורמות למצוקה. ילדים בגיל בית-הספר עשויים לשחק בצורה טקסית או חזרתית, אך במקרה זה הפעילות היא מהנה ואינה גורמת למצוקה [3].

אפידמיולוגיה

במחקרים מוקדמים הוערך, כי OCD היא הפרעה נדירה יחסית בקרב ילדים ומתבגרים [6]. אולם בשנים האחרונות מצטברות עדויות לכך שהמחלה פוגעת ב-2%-4% מהילדים והמתבגרים [1]. נראה כי שכיחות המחלה בישראל דומה לדיווחים מאחרים אלה. במחקר אפידמיולוגי [7] בקרב למעלה מ-500 מתבגרים ומתבגרות ישראלים המועמדים לגיוס, נמצאה שכיחות נקודתית של 3.6%. גיל ההופעה הממוצע של המחלה הוא עשר שנים. מחקרים על גיל ההופעה מצביעים על שתי קבוצות גיל שיתכן ונבדלות זו מזו במספר מאפיינים של המחלה. בקרב הילדים שבהן המחלה פורצת לפני גיל ההתבגרות יש ייצוג מוגבר של בנים (2:3), אנאמנזה משפחתית של OCD ושכיחות מוגברת של טיקים. בקבוצה השנייה פורצת המחלה בגיל ההתבגרות, בשיעור דומה בשני המינים, ושכיחים פחות אנאמנזה משפחתית וטיקים [3].

פתוגנזה

בשנים האחרונות הצטברו עדויות מתחומים שונים (אנטומיה, נירוכימיה, אימונולוגיה וגנטיקה), המצביעות על כך ש-OCD היא מחלה נירופסיכיאטרית התפתחותית עם בסיס ביולוגי מוצק.

נירואנטומיה: הופעת תסמינים אובססיביים במחלות נירולוגיות כמו מחלת הנטינגטון, טורט, Sydenham's chorea, כיוונו לקשר האפשרי בין המחלה להפרעה בגרעינים הבסיסיים (הבזליים) בכלל ול-Striatum בפרט. רוב מחקרי הדימות בנושא העלו הפרעה בלולאה Cortico-striatal-thalamic-cortical. במחקרים אלה הודגמה פעילות חילוף-חומרים עודפת במנוחה של ה-Striatum, Cingulate cortex וה-Orbitofrontal cortex [8]. יתרה מכך, נמצא כי טיפול מוצלח התנהגותי או בתרופות גורם לירידה בפעילות חילוף-חומרים במסלול לעומת אלו שלא הגיבו לטיפול או לעומת קבוצת בקרה בריאה [9].

נירוכימיה: במאמר קלאסי שהתפרסם בשנת 1987 הדגימו זוהר וחב' [10] את חשיבות המערכת הסרוטונינית ב-OCD בעזרת מחקר מבוקר במבנה של Crossover. החוקרים טיפלו בחולי OCD מבוגרים שאינם לוקים בדיכאון כתחלואה נלווית, בשתי תרופות תלת-ציקליות. במחקר הודגם, כי טיפול ב-Clomipramine — תרופה תלת-ציקלית שמנגנון פעולתה מערב בעיקר עיכוב קליטה מחדש (Reuptake) של סרוטונין מהמירווח הבינ-סינפטי — גרם לשיפור קליני בקרב החולים ב-OCD. לעומת זאת, טיפול ב-Desipramine — תרופה תלת-ציקלית שמנגנון פעולתה מערב בעיקר עיכוב קליטה מחדש של נוראפינפרין — לא גרם לשיפור במצבם של הנכללים במחקר [10]. מאוחר יותר נערך מחקר דומה בקרב ילדים ומתבגרים הלוקים בהפרעה, והודגמו בו מימצאים דומים [11]. תרופות חדשות יותר מקבוצת ה-Selective serotonin reuptake inhibitors

עלויות להחמיר מחשבות אובדניות בקרב ילדים ומתבגרים המטופלים בתרופות אלה עבור דיכאון (www.fda.gov). בריכוז נתונים על ילדים שטופלו בתרופות אלה נמצא, כי ל-4% מהילדים היו מחשבות אובדניות לעומת 2% מהילדים שטופלו באינבו. יחס הסיכון-תועלת עבור התרופות הנ"ל נמצא לרעת התרופות למעט עבור Fluoxetine שהעדות ליעילותה בדיכאון מבוססת יותר מהשאר. טיפול בתרופות ב-Sertraline בקרב ילדים ומתבגרים הלוקים ב-OCD מצביע על יחס סיכון-תועלת לטובת הטיפול [32]. מכיוון שלעיתים קרובות יש תחלואה נלווית של דיכאון בילדים אלה, ומפני שהטיפול ב-OCD מחייב מינונים גבוהים יחסית של SSRIs, יש לעקוב בצורה קפדנית אחר הופעת מחשבות אובדניות או תוקפניות בקרב המטופלים.

הטיפול השני שהוכחה יעילותו ל-OCD הוא CBT. הטיפול כולל 12-20 מפגשים שבועיים. רוב הפגישות נערכות עם הילד ובמיעוטן נכללים גם הוריו. בתחילה ניתן הסבר על המחלה, בהמשך עורכים סקירה של התסמינים על-פי דרגת חומרתם ותכיפותם. הצעד הבא הוא מרכזי בטיפול, וכולל חשיפה ומניעת תגובה (Exposure and Response Prevention [ERP]). כך, לדוגמה, ילד החושש מזיהום ובשל כך עסוק בשטיפת ידיו מספר שעות ביום, יונחה לגעת במתכוון במשהו מלוכלך (לדוגמה, בפח אשפה) ולהימנע אחר-כך משטיפת ידיו. במקרה זה צפוי שתהיה עלייה תחילית ברמת החרדה שלו, אך כעבור כחצי שעה עד שעה החרדה תפחת באופן משמעותי, והוא ילמד כי הוא יכול להתמודד עימה מבלי לשטוף את ידיו. החשיפות נערכות באופן הדרגתי, לאחר שהמטופל למד דרכים להתמודד עם עלייה ברמת החרדה (כמו שיטות הרפיה). בצורה זו מטפלים במספר התנהגויות המכבידות על המטופל, ובהמשך יש הכללה של התהליך, כך שגם התנהגויות שלא טופלו באופן מוגדר פוחתות, רמת החרדה פוחתת והיכולת לשלוט בהתנהגות הכפייתית גוברת. Barret וחב' [33] בדקו את היעילות של טיפול התנהגותי עם מרכיב משפחתי כטיפול פרטני או קבוצתי לילדים ומתבגרים הלוקים ב-OCD לעומת קבוצת בקרה (Waiting list). במחקר נכללו 77 ילדים, והמימצאים העלו יעילות דומה של הטיפול הפרטני או הקבוצתי וגבוהה באופן מובהק לעומת קבוצת הבקרה; 88% מהנכללים בטיפול פרטני ו-76% נכללים בטיפול הקבוצתי זכו להפוגה, לעומת אף אחד מהילדים בקבוצת הבקרה. בשנת 2004 התפרסם המחקר המבוקר המקיף ביותר עד כה לטיפול ב-OCD, שכלל השוואה בין טיפול בתרופות לטיפול קוגניטיבי-התנהגותי בקרב ילדים ומתבגרים (The Pediatric OCD Treatment Study (POTS) Randomized Controlled Trial [34]). במחקר, שנערך בשלושה מרכזים בארה"ב, נכללו 112 ילדים ומתבגרים המאובחנים כלוקים ב-OCD. הנבדקים סווגו באופן אקראי לארבע קבוצות: טיפול ב-Sertraline, טיפול באינבו, טיפול קוגניטיבי-התנהגותי, או מישלב של טיפול קוגניטיבי-התנהגותי ו-Sertraline. בשלושת המימצאים המרכזיים של המחקר הודגם כי: 1) ילדים שטופלו ב-CBT לבד או במישלב של CBT ו-Sertraline הגיבו בצורה הטובה ביותר. 39% מהילדים שטופלו ב-CBT בלבד הגיעו להפוגה ו-53% מהילדים שטופלו באופן משולב השיגו הפוגה. יעילות הטיפול הקוגניטיבי הייתה שונה בין המרכזים השונים, והיתרון בלט בעיקר במרכז המתמחה בדרך טיפול זו. היתרון של הטיפול

בחילוף-החומרים של קטכולאמינים לא הובילה לתגלית משמעותית [22]. בחולים עם חסר בכרומוזום 22 (תיסמונת חך-לב-פנים, Velocardiofacial syndrome), שבהם תמיד חסר עותק אחד של הגן ל-COMT, קיימת שכיחות גבוהה של OCD [24,23].

כיוון מעניין נוסף למחקר הגנטי צמח מהתצפית בילדים ומבוגרים הלוקים בתיסמונת גנטית ייחודית בשם Prader-Willi Syndrome (PWS). התיסמונת מתבטאת בפיגור שכלי קל-בינוני ובמאפיינים התנהגותיים הכוללים היפרפאגיה והשמנה ניכרת. בשבעים אחוזים לערך מהפרטים הלוקים בתיסמונת חסר חלק מכרומוזום מספר 15 שמקורו באב. למיעוט הנותר יש שני עותקים של גנום האם באותו אזור בכרומוזום. נמצא, כי חלק ניכר מהלוקים בהפרעה מפתחים תסמינים אובססיביים קומפולסיביים [26,25]. לאחרונה דווח בשני מחקרי אסוציאציה בלתי תלויים, כי לגן המקודד את הטרנספורטר לגלוטמט (SLC1A1) עשויה להיות השפעה על תורשת המחלה [28,27]. נראה, כי תורשת המחלה היא מורכבת ומערבת קרוב לוודאי גנים שונים המקודדים לחלבונים ממערכות שונות של נירוטרנסמיטורים. בדגם הכוללני יש ניסיון להסביר את חוסר העקביות של מימצאים ממחקרי אסוציאציה, פרוגנוזה, ומחקרים ביוכימיים עם הדגם הרב-ממדי (Multidimensional model) [30,29]. בדגם נתפש ה-OCD כפי שהוא מוגדר כיום כתיסמונת הטרונגנית. על-פי דגם זה, התיסמונת מורכבת מארבע קבוצות קליניות אחידות (הומוגניות) יותר, שלכל אחת מהן יש קשר לתורשה מסוימת, מסלולים ביוכימיים שונים, תחלואה נלווית מוגדרת ותגובה שונה לטיפול. הקבוצות הן: 1) מקפידים באופן מועדף על סימטריה וסדר; 2) עסוקים באגירה; 3) חוששים מזיהום ועסוקים בניקיון; 4) עסוקים באופן מועדף בספק ובדיקה. ההשערה היא, כי מחקר רב-ממדי על-פי קבוצות אלה עשוי להוביל להבנה עמוקה יותר של הבסיס הנירור-ביולוגי של המחלה ולטיפולים טובים יותר.

טיפולים

שני הטיפולים שהוכחו במחקרים מבוקרים כיעילים ל-OCD בילדים ומתבגרים הם תרופות מקבוצת SSRIs וטיפול קוגניטיבי התנהגותי-Cognitive-Behavioral Therapy (CBT). במספר מחקרים מבוקרים הודגמה יעילות של Clomipramine וכן של מספר תרופות מקבוצת ה-SSRIs: Fluoxetine, Sertraline, Paroxetine ו-Fluvoxamine כטיפול בהפרעה. Geller וחב' [31] ערכו מטה-אנליזה של מחקרים מבוקרים בתרופות אלה בקרב ילדים ומתבגרים הלוקים ב-OCD. מהמימצאים הודגם, כי כל אחת מהתרופות יעילה יותר באופן משמעותי יחסית לאינבו. כן נמצא, כי Clomipramine יעיל יותר בממוצע מהתרופות מקבוצת ה-SSRIs. המימצא המרכזי הנוסף הוא, כי אין עדיפות מוכחת לתרופה אחת מקבוצת ה-SSRIs על-פני תרופה אחרת מאותה קבוצה. למרות היתרון שהודגם ל-Clomipramine מול תרופות מקבוצת ה-SSRIs, הוא אינו ניתן כתרופת הבחירה, בשל השפעות-הלוואי הנגרמות מנטילתו והסכנה המוגברת להפרעות קצב. באוקטובר 2003 פורסמה אזהרה של מינהל המזון והתרופות האמריקאי (FDA) בנוגע לאפשרות, שתרופות מקבוצת ה-SSRIs

4. *Geller D, Petty C, Vivas F, Johnson J & al*, Further evidence for co-segregation between pediatric obsessive compulsive disorder and attention deficit hyperactivity disorder: a familial risk analysis. *Biol Psychiatry*, 2007; [Epub ahead of print].
5. *Nechmad A, Ratzoni G, Poyurovsky M & al*, Obsessive-compulsive disorder in adolescent schizophrenia patients. *Am J Psychiatry*, 2003; 160: 1002-1004.
6. *Elkins R, Rapoport JL & Lipsky A*, Obsessive-compulsive disorder of childhood and adolescence. A neurobiological viewpoint. *J Am Acad Child Psychiatry*, 1980; 19: 511-524.
7. *Zohar AH, Ratzoni G, Pauls DL & al*, An epidemiological study of obsessive-compulsive disorder and related disorders in Israeli adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1992; 31: 1057-1061.
8. *Stein DJ*, Obsessive-compulsive disorder. *Lancet*, 2002; 360: 397-405.
9. *Baxter LR Jr, Schwartz JM, Bergman KS & al*, Caudate glucose metabolic rate changes with both drug and behavior therapy for obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 1992; 49: 681-689.
10. *Zohar J & Insel TR*, Obsessive-compulsive disorder: psychobiological approaches to diagnosis, treatment, and pathophysiology. *Biol Psychiatry*, 1987; 22: 667-687.
11. *Leonard HL, Swedo SE, Rapoport JL & al*, Treatment of obsessive-compulsive disorder with clomipramine and desipramine in children and adolescents. A double-blind crossover comparison. *Arch Gen Psychiatry*, 1989; 46: 1088-1092.
12. *Denys D, Zohar J & Westenberg HG*, The role of dopamine in obsessive-compulsive disorder: preclinical and clinical evidence. *J Clin Psychiatry*, 2004; 65 (Suppl) 14: 11-17.
13. *Pittenger C, Krystal JH & Coric V*, Glutamate-modulating drugs as novel pharmacotherapeutic agents in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *NeuroRx*, 2006; 3: 69-81.
14. *Chakrabarty K, Bhattacharyya S, Christopher R & al*, Glutamatergic dysfunction in OCD. *Neuropsychopharmacology*, 2005; 30: 1735-1740.
15. *Swedo SE, Leonard HL, Garvey M & al*, Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: clinical description of the first 50 cases. *Am J Psychiatry*, 1998; 155: 264-271.
16. *Giedd JN, Rapoport JL, Garvey MA & al*, MRI assessment of children with obsessive-compulsive disorder or tics associated with streptococcal infection. *Am J Psychiatry*, 2000; 157: 281-283.
17. *Perlmutter SJ, Leitman SF, Garvey MA & al*, Therapeutic plasma exchange and intravenous immunoglobulin for obsessive-compulsive disorder and tic disorders in childhood. *Lancet*, 1999; 354: 1153-1158.
18. *Snider LA, Lougee L, Slatery M & al*, Antibiotic prophylaxis with azithromycin or penicillin for childhood-onset neuropsychiatric disorders. *Biol Psychiatry*, 2005; 57: 788-792.
19. *Dale RC, Heyman I, Giovannoni G & al*, Incidence of anti-brain antibodies in children with obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry*, 2005; 187: 314-319.

המשולב מול טיפול ב-CBT לבד לא היה מובהק סטטיסטית; 2) Sertraline היה יעיל יותר מאינבו (21% בממוצע מהילדים הגיעו להפוגה לעומת 4% בלבד בקבוצת האינבו); 3) ניצפתה מגמה שהטיפול הקוגניטיבי-התנהגותי יעיל יותר מטיפול ב-Sertraline, אך המימצא לא היה מובהק סטטיסטית. ממחקר ה-POTS ניתן להסיק, כי דרך הטיפול המועדפת לילדים ומתבגרים הלוקים במחלה היא טיפול קוגניטיבי-התנהגותי או שילוב של טיפול כזה עם SSRIs.

פ ר ו ג נ ו ז ה

Stewart וחב' [35] ניסו לענות על השאלה מהי הפרוגנוזה ארוכת-הטווח בילדים ומתבגרים הלוקים ב-OCD. לצורך כך הם ערכו מטה-אנליזה של מחקרים שפורסמו בנושא. נכללו בניתוח 16 מחקרי מעקב שבוצעו לאורך שנה לפחות (טווח בין 1-15 שנה, המעקב הממוצע היה כ-5 שנים). נכללו במחקרים אלה 521 ילדים ומתבגרים הלוקים בהפרעה. התוצאות הכלליות הדגימו, כי 41% מהילדים לקו עדיין בתיסמונת מלאה של ההפרעה ו-19% נוספים בתיסמונת חלקית. רוב הצעירים לקו במחלה מספר שנים עד שפנו לקבלת עזרה. משך מחלה ארוך עד לפנייה לטיפול נמצא כגורם פרוגנוסטי שלילי. מימצא זה מדגיש את חשיבות האיבחון והטיפול המוקדם. מנבא שלילי נוסף היה גיל הופעה מוקדם. מיגבלה של המחקר הייתה היעדר נתונים מספיקים לנתח את השפעת הטיפול בתרופות או ב-CBT על הפרוגנוזה ארוכת-הטווח.

לאחרונה התפרסם דיווח על תוצאות מעקב ארוך-טווח אחר אוכלוסיית המחקר של Barret וחב' [36], ונמצא כי 70% מהנכללים בטיפול הפרטני ו-84% מהנכללים בטיפול הקבוצתי לא ענו יותר כעבור שנה וחצי על המדדים לאבחנה של OCD [36]. נחוצים מחקרים עם מספר נכללים גדול ולמשך זמן ארוך, במאמץ לבדוק את השפעת הטיפול על מהלך ההפרעה.

לסיכום, בשנים האחרונות נערכו מחקרים רבים בתחום הפרעה טורדנית-כפייתית. חלה התקדמות ניכרת בהבנתנו את הבסיס הביולוגי של ההפרעה ובהערכת דרכי טיפול מקובלות. קיימים עדיין פערים בהבנתנו את הבסיס הגנטי של ההפרעה, בהתאמת דרך הטיפול המיטבית לפרט הלוקה בהפרעה ובניבוי התגובה לטיפול. קיים צורך דוחק בפיתוח כלי סקירה פשוטים ומהימנים שיזהו את הילדים והמתבגרים החשודים כלוקים בהפרעה זו במיסגרת הרפואה הראשונית.

ב י ב ל י ו ג ר פ י ה

1. *Geller DA*, Obsessive-compulsive and spectrum disorders in children and adolescents. *Psychiatry Clin North Am*, 2006; 29: 353-370.
2. *Fineberg NA, O'Doherty C, Rajagopal S & al*, How common is obsessive-compulsive disorder in a dermatology outpatient clinic? *J Clin Psychiatry*, 2003; 64: 152-155.
3. Practice parameters for the assessment and treatment of children and adolescents with obsessive-compulsive disorder. AACAP. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998; 37(10 Suppl): S27- S45.

20. *van Grootheest DS, Cath DC, Beekman AT & al*, Twin studies on obsessive-compulsive disorder: a review. *Twin Res Hum Genet*, 2005; 8: 450-458.
21. *Nestadt G, Samuels J, Riddle M & al*, A family study of obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 2000; 57: 358-363.
22. *Hemmings SM & Stein DJ*, The current status of association studies in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatr Clin North Am*, 2006; 29: 411-444.
23. *Gothelf D, Presburger G, Zohar AH & al*, Obsessive-compulsive disorder in patients with velocardiofacial (22q11 deletion) syndrome. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2004; 126: 99-105.
24. *Gothelf D, Michaelovsky E, Frisch A & al*, Association of the low-activity COMT 158Met allele with ADHD and OCD in subjects with velocardiofacial syndrome. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2006; 1-8.
25. *Dykens EM, Leckman JF & Cassidy SB*, Obsessions and compulsions in Prader-Willi syndrome. *J Child Psychol Psychiatry*, 1996; 37: 995-1.
26. *State MW, Dykens EM, Rosner B & al*, Obsessive-compulsive symptoms in Prader-Willi and "Prader-Willi-Like" patients. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1999; 38: 329-334.
27. *Arnold PD, Sicard T, Burroughs E & al*, Glutamate transporter gene SLC1A1 associated with obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 2006; 63: 769-776.
28. *Dickel DE, Veenstra-VanderWeele J, Cox NJ & al*, Association testing of the positional and functional candidate gene SLC1A1/EAAC1 in early-onset obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 2006; 63: 778-785.
29. *Mataix-Cols D, Rosario-Campos MC & Leckman JF*, A multi-dimensional model of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*, 2005; 162: 228-238.
30. *Samuels J, Shugart Y, Grados M & al*, Significant linkage to compulsive hoarding on chromosome 14 in families with obsessive-compulsive disorder: results from the OCD Collaborative Genetics Study *Am J Psychiatry*, 2007; 164: 493-499.
31. *Geller DA, Biederman J, Stewart SE & al*, Which SSRI? A meta-analysis of pharmacotherapy trials in pediatric obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*, 2003; 160: 1919-1928.
32. *March JS, Klee BJ & Kremer CM*, Treatment benefit and the risk of suicidality in multicenter, randomized, controlled trials of sertraline in children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2006; 16: 91-102.
33. *Barrett P, Healy-Farrell L & March JS*, Cognitive-behavioral family treatment of childhood obsessive-compulsive disorder: a controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2004; 43: 46-62.
34. Cognitive-behavior therapy, sertraline, and their combination for children and adolescents with obsessive-compulsive disorder: the Pediatric OCD Treatment Study (POTS) randomized controlled trial. *JAMA*, 2004; 292: 1969-1976.
35. *Stewart SE, Geller DA, Jenike M & al*, Long-term outcome of pediatric obsessive-compulsive disorder: a meta-analysis and qualitative review of the literature. *Acta Psychiatrica Scand*, 2004; 110: 4-13.
36. *Barrett P, Farrell L, Dadds M & al*, Cognitive-behavioral family treatment of childhood obsessive-compulsive disorder: long-term follow-up and predictors of outcome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2005; 44: 1005-1014.

מחבר מכותב: בנימין רוטברג, המרכז לבריאות הנפש 'גהה'
 רח' הלסינגי 1, ת.ד. 102, פתח תקווה 49100
 טלפון: 03-9258258, פקס: 03-92441041
 דוא"ל: brotberg@clalit.org.il