

האם חשיפה ממושכת לרחף זרחנים אורגניים משפיעה על מערכת העצבים ההיקפית?

פרופ' יורם פינקלשטיין^{1,2}, ד"ר איזבלה קרקיס³, ד"ר עמית אופיר^{1,4}, ד"ר יעקב אברבנאל¹, פרופ' אורי וורמסר⁵, פרופ' מיכאל אשנר², פרופ' אליהו ריכטר⁶

¹היחידה והשרות לנוירולוגיה ולטוקסיקולוגיה, המרכז הרפואי שערי צדק, ירושלים
²היחידה לטוקסיקולוגיה פדיאטרית, ביה"ס לרפואה, אוניברסיטת ונדרבילט, ארה"ב
³המחלקה לאפידמיולוגיה סביבתית, שירותי בריאות הציבור, משרד הבריאות, ירושלים
⁴החוג לבריאות הסביבה, מכללת הדסה, ירושלים
⁵המכון למדעי התרופה, בית הספר לרוקחות, הפקולטה לרפואה, האוניברסיטה העברית, ירושלים
⁶היחידה לרפואה סביבתית ותעסוקתית, ביה"ס לבריאות הציבור, הדסה - האוניברסיטה העברית, ירושלים

הקדמה

עמק החולה הוא אזור חקלאי מובהק, המעובד באינטנסיביות ביוכל שחלף מאז ייבוש הביצות. העיבוד החקלאי כרוך בשימוש נרחב בקוטלי חרקים בכלל, ובפרט בזרחנים אורגניים (להלן: ז"א) – רעלי עצבים מעכבי אצטילכולין אסטרז. השפעות הריסוס בז"א חורגות ממשמעותן המקומית, שכן נהר הירדן מנקז את אדמות העמק וסוחף אותם למי הכנרת. אוכלוסיית עמק החולה מונה כ-70,000 נפש. בעבודה אפידמיולוגית נרחבת שנעשתה בשנות ה-80, נבדקו ההשלכות הבריאותיות של החשיפה הממושכת של תושבי עמק החולה לרחף ז"א. בבדיקות הדם נמדדו רמות כולינאסטרז נמוכות – סמן ביולוגי לחשיפת הנבדקים לז"א. הממצאים הניורופיזיולוגיים הצביעו על פגיעה חולפת במערכת העצבים ההיקפית בכל קבוצות הנבדקים, בין אם עבדו בחקלאות ובין אם לאו. במדידות המוליכות העצבית, האטה במהירות ההולכה ושינוי בתבנית הגל העצבי נצפו בעונת הריסוסים בלבד. בעבודה הנוכחית נחקר לראשונה המהלך הטבעי של השינויים הקליניים והניורופיזיולוגיים במערכת העצבים ההיקפית, המתרחשים בעקבות חשיפה תעסוקתית וסביבתית ממושכת מאוד לרחף ז"א חקלאיים – ארבעה עשורים ויותר, בממוצע.

שיטת המחקר

מחקר חתך (Cross-Sectional Study) בשאלת הקשר (association) בין החשיפה לז"א חקלאיים ובין התיפקוד האלקטרופיזיולוגי של המסילות העצביות הארוכות (Corticospinal Tracts) ושל מערכת העצבים ההיקפית באוכלוסייה בוגרת בעמק החולה.

האוכלוסיה הנבדקת

קבוצת הנבדקים, המתגוררים בקיבוצי עמק החולה למעלה מ־40 שנה, גויסה באמצעות המרפאות הקיבוציות וכללה 60 מבוגרים בטווח הגילאים 37-69 (56.2 שנים בממוצע). 10% (16.7%) מכלל הנבדקים הן נשים. קבוצת הגברים היתה מבוגרת באופן בלתי־מובהק ($p = 0.075$) מקבוצת הנשים (6.1 ± 57.4 שנים לעומת 10.8 ± 50.4 שנים, בהתאמה). משך החשיפה הסביבתית לחמרי הדברה חקלאיים היה דומה ($p = 0.348$) בשני המגדרים: 13.8 ± 46.3 שנים בגברים ו־ 10.2 ± 41.9 שנים בנשים. 16 מהנבדקים (9 גברים ו־7 נשים) עסקו בעבודת כפיים פחות מ־10 שנים, כשהשיעורים שונים במובהק ($p = 0.002$) בין גברים (9/49) לנשים (7/16). 13 מהנבדקים (11 גברים ו־2 נשים) עבדו בעבודת כפיים משך 10-20 שנה, ו־30 מהנבדקים (29 גברים ואשה אחת) עבדו בעבודת כפיים למעלה מ־20 שנה במצטבר.

הערכת החשיפה בעמק החולה

בעמק החולה, בו נערך המחקר, מעובדים באינטנסיביות כ־100,000 דונם של מטעים, פרדסים, גידולי שדה וירקות, במרחק קצר מהיישובים – לעתים 50 עד 100 מטרים מבתי התושבים. בשנות ה־80, ז״א היוו 87% מכלל חומרי ההדברה החקלאיים שבשימוש בישראל ו־70%-80% מכלל חומרי ההדברה שרוססו מהאוויר באותה תקופה.

שיעור חומרי ההדברה (מרכיבים פעילים) שנמכרו בישראל בשנת 2008 היה 1.0 טון ל־1,000 תושבים – הגבוה ביותר בקרב מדינות הארגון לפיתוח ולשת״פ כלכלי (OECD), פרט ליפן. שיעור חומרי ההדברה (מרכיבים פעילים) שנמכרו בישראל באותה השנה היה 3.5 טון ל־1,000 דונם של קרקע חקלאית מעובדת – השיעור הגבוה ביותר בקרב מדינות OECD (3). באזור גליל-גולן הגיע השיעור ל־6.79 טון ל־1,000 דונם בשנת 1998, בעוד שבאזורים האחרים בישראל היה השיעור באותה השנה 1.26-4.23 טון ל־1000 דונם (4 ; 5). איכות המים מנוטרת בנהר הירדן ובאגן ההיקוות של הכנרת. בשנים 2000-2005 אותרו 8 סוגי ז״א במי הירדן והכנרת. תוצרי הפירוק של ז״א אינם מנוטרים באופן שגרתי (6 ; 7).

הגדרת החשיפה ואומדן החשיפה האישית

מידת החשיפה לז״א הוגדרה לפי ניקוד משולב של החשיפה הסביבתית והתעסוקתית. אומדן החשיפה של כל נבדק נעשה בשקלול משך החשיפה התעסוקתית ועוצמתה, במצטבר למשך החשיפה הסביבתית. החשיפה התעסוקתית חושבה עפ״י טבלת חשיפה תעסוקתית (Job Exposure Matrix), כשמספר שנות העבודה מוכפל בעצמת החשיפה הפוטנציאלית הכרוכה בעיסוק מסויים (8). הנבדקים סווגו ל־3 תת־קבוצות, לפי הניקוד המצטבר: נבדקים שחשיפתם ניכרת, מתונה או מועטת.

כלי המחקר

שאלונים

כל נבדק מילא שאלון אישי אודות פרטים דמוגרפיים, השכלה, הרגלי תזונה, עישון וצריכת אלכוהול, פעילות גופנית, מחלות כרוניות, חשיפה לחומרי הדברה ולממסים אורגניים. בנוסף, מילאו הנבדקים שאלון לדיווח על מיחושים (Subjective Symptom Questionnaire). השאלון ייעודי להערכת חשיפות נוירו־טוקסיות (9).

מבחנים נוירופיזיולוגיים

המדידות האלקטרופיזיולוגיות בוצעו במרפאות הקבוצים בידי בודק יחיד, נוירולוג מומחה, בחדר ממוזג בטמפרטורה קבועה (25°C). טמפרטורת העור של הנבדקים היתה 29°C. המסילות במערכת העצבים נבדקו לכל אורכן – מקליפת המוח דרך המסילות הארוכות והנירון המוטורי התחתון ועד לעצבים ההיקפיים, כולל: סיבים עבים, בינוניים (type A) ודקים (type A-; type C; delta) – בעצבים מוטוריים ותחושתיים לסוגיהם. בוצעו בדיקות חשמליות למדידת מהירות ההולכה העצבית, המוטורית והתחושתית, לקביעת תפקודן של מסילות עצביות מוטוריות ארוכות ולהערכת תפקודם של סיבי העצב הדקים האחרים לתחושת הכאב.

- 1. גירוי מגנטי טראנס גולגלתי (Transcranial Magnetic Stimulation)**
ניתנו גירויים קצרים במכשיר MAG-PRO R-100 (Dantec Medical, Denmark) מסליל אלקטרומגנטי, המוצמד לעצם הגולגולת והמשרה שדה חשמלי ברקמת המוח המוטורית. מעל לסף גרוי מסוים, השדה החשמלי משרה פעילות במסילות עצביות. האות העצבי, שמועבר כזרם חשמלי, נמדד בקצה המסילה העצבית על ידי אלקטרודות המוצמדות לעור מעל לשרירי היד או הרגל, עליה אחראי האזור המוטורי המוחי המגורה. נמדד זמן החביון (latency) מרגע מתן הגירוי ועד לקבלתו של האות העצבי (הזרם החשמלי) מעל לשרירי האגודל (Thenar) בידיים, או לשרירים זוקפי הבהונות ברגליים (AHL).
- 2. מוליכות העצב ההיקפי (NCV - Nerve Conduction Velocity)**
מהירות ההולכה העצבית, זמן החביון, גלי F וגובה המשרעת נמדדו בכל הגפיים במכשיר Dantec Keypoint. נבדקו העצבים המדיאניים (המוטורי והתחושת) בידיים וכן העצב הטיביאלי (המוטורי) הסוראלי (התחושת) ברגליים.
- 3. בדיקות ספי התחושה לקור ולחום וסף תחושת הכאב בעת גירוי תרמי קיצוני**
נבדק תפקוד הסיבים העצביים הדקים – type A-delta ו-type C. ניתנו גירויים תרמיים חוזרים (חום וקור) באלקטרודה עורית במכשיר TSA-II Neurosensory Analyzer (Medoc, Israel). כשהגירוי הספציפי חורג מעל לסף מסוים, מתקבלת תחושה (לא ספציפית) של כאב. הספים הנמדדים הושוו לנתונים הנורמטיביים בהתאם לגיל (10).

ערכי ייחוס

השתמשנו בתקנים (הסטנדרטים) הפנימיים של המעבדה הנורופיזיולוגית במרכז הרפואי 'שערי צדק' (Medtronic, 2000), בהתאם לערכי הייחוס ובהתאמה למאפיינים (ערפלנים) המפורטים בספרי אסמכתה בנוירופיזיולוגיה (11;12;13) ובהעדר ערכים סטנדרטיים ישראליים מקובלים.

שיטות סטטיסטיות

ההשוואות בין ממוצעייהם של משתנים רציפים נעשו ב-Student's t-test, להשוואה בין קבוצה מאוחדת של הנבדקים שחשיפתם קלה או מתונה ובין קבוצת הנבדקים שחשיפתם ניכרת, או במבחן ניתוח שונות חד-כיווני (ANOVA) לערפלנים עם יותר משתי קבוצות השוואה. מבחן Chi Square או Fisher exact שימשו להשוואת שיעוריהן של תת-קבוצות. הקשר בין משתנים שהתפלגותם נורמלית, בתתי-קבוצות שמנו למעלה מ-30 נבדקים, נבחן באמצעות המיתאם של פירסון (Pearson's Correlation). הקשר בין משתנים כמותיים שהתפלגותם לא-נורמלית נקבע בחישוב המיתאמים של ספירמן (Spearman's Correlations). להשוואת שתי תתי-קבוצות, כאשר אלה כללו פחות מ-30 נבדקים כל אחת או התפלגות משתנים לא-נורמלית, שימש מבחן Mann-Whitney. להשוואת שלוש תתי-קבוצות קטנות, או יותר, שימש מבחן Kruskal-Wallis. בכל המבחנים הסטטיסטיים נבדקה השערה דו-כיוונית, כשערך המובהקות p (p-value) קטן מ-5% נחשב כמצביע על מובהקות סטטיסטית. הנתונים עובדו בתוכנת SPSS Statistics 19.0 (IBM, 2010).

אתיקה

העבודה בוצעה לפי כללי אמנת הלסינקי (14). תוכנית המחקר אושרה על ידי ועדת האתיקה של המרכז הרפואי 'שערי צדק'. כל הנבדקים הסכימו מדעת להשתתפותם במחקר ומילאו שאלון רפואי.

ממצאים

הממצאים הקליניים עפ"י השאלון

על השאלה: "האם אתה חש נימול באצבעותיך לעיתים קרובות? כן/לא" – השיבו 55 (92%) מהנבדקים, מתוכם השיבו 10 (18.2%) בחיוב. הדיווח העצמי בתשובה זאת הוא הנתון הקליני המשמעותי, שנתקבל מכלל התשובות שמסרו הנבדקים.

הממצאים האלקטרופיזיולוגיים

הקשר בין חשיפה לז"א לבין מדדי ההולכה העצבית:

בהשוואה בין הנבדקים שחשיפתם ניכרת ($n = 30$) לבין אלה שחשיפתם קלה או מתונה ($n = 30$) נמצאו הבדלים מובהקים ($p = 0.03$) בין הממוצעים של זמני החביון בעצב המדיאני (המוטורי) הימני מן המרפק לשורש האגודל (1.0 ± 3.7) לעומת 0.6 ± 3.2 מילישניה, בהתאמה) וכן ($p = 0.024$) במשרעות הגלים בעצב המדיאני (5.0 ± 3.7) לעומת 7.1 ± 11.2 מיליוולט, בהתאמה). משרעות הגלים בעצב הסוראלי (התחושתי) הימני נמצאו קשורות ($p = 0.031$) למידת החשיפה לז"א (4.42 ± 5.41) לעומת 7.81 ± 9.70 מיקרוולט, בהתאמה).

הבדלים מיגדריים בקשר בין חשיפה לז"א לבין הממצאים האלקטרופיזיולוגיים

נמצא מיתאם שלילי בין החשיפה לז"א לבין זמני החביון שנמדדו משורש העצב המדיאני (המוטורי) הימני (גלי F) בגברים, אך לא בנשים ($n = 50$; $r = -0.32$; $p = 0.002$). מיתאם שלילי נמצא בגברים, אך לא בנשים, במדידות זמני החביון בעצב הסוראלי (התחושתי) הימני ($n = 39$; $r = -0.29$; $p = 0.07$). מיתאם חיובי גבולי נצפה בין חשיפה לז"א לבין זמני החביון בעצב המדיאני התחושתי הימני בגברים ($n = 45$; $r = 0.29$; $p = 0.052$).

המיתאם בין הדיווח הקליני (נימול בידיים) לבין מדדי ההולכה בעצבים המדיאניים

בעשרת הנבדקים שדיווחו על נימול בידיהם, מהירות ההולכה בעצבים המדיאניים התחושתיים נמצאה איטית (6.5 ± 49.0 מ/ש) באופן משמעותי ($p = 0.046$) בהשוואה ל-45 הנבדקים שלא היו סימפטומטיים (8.0 ± 55.16 מ/ש). באופן דומה, נמצא הבדל גבולי ($p = 0.06$) בהארכת זמני החביון בעצב המדיאני התחושתי הימני, בין קבוצות הנבדקים עם וללא תלונת הנימול בידיים (1.50 ± 4.28) לעומת 0.48 ± 3.28 מילישניות, בהתאמה). הבדלים דומים ($p = 0.05$) נמצאו בהארכת זמן החביון בעצב המדיאני המוטורי משמאל (0.73 ± 8.78) לעומת 0.85 ± 8.19 מילישניות, בהתאמה). משרעות פוטנציאלי הפעולה התחושתיים בעצבים המדיאניים והסוראליים נמצאו בהתאמה חיובית משמעותית ($n = 21$; $p = 0.028$; $r = 0.479$).

חשיפה לגורמים נוירוטוקסיים נוספים – ממסים אורגניים

המידע שנתקבל מן השאלונים הצביע על חשיפה נוירוטוקסית נוספת יחידה – לממסים אורגניים. השפעותיה של חשיפה זו נבדקו במפורט. מהירות ההולכה בעצב המדיאני מימין נמצאה איטית יותר במידה משמעותית ($p = 0.05$) בנבדקים שנחשפו לממסים אורגניים, בהשוואה לאלה שלא נחשפו (7.11 ± 49.06) לעומת 54.80 ± 8.23 מ/ש, בהתאמה). בדומה, נמצאה האטה משמעותית ($p = 0.02$) במהירות ההולכה בעצב המדיאני השמאלי (5.36 ± 49.25) לעומת 7.16 ± 55.02 מ/ש, בהתאמה).

מאפיינים (ערפלנים) נוספים

הפרש הגבהים הממוצע בין גברים לנשים היה 8 ס"מ (172 ± 6.7) לעומת 7.2 ס"מ, בהתאמה). לא נמצא מיתאם בין גובה הנבדק או הנבדקת לבין זמני החביון ומהירויות ההולכה העצבית.

לא נמצא קשר בין המדד המטבולי הבסיסי (היחס בין הגובה למשקל – BMI) לבין מדדים אלקטרופיזיולוגיים, למעט קשר שלילי חלש מובהק עם מהירות ההולכה העצבית בעצב המדיאני הימני ($r = -0.28$; $p = 0.03$; $n = 57$).

מבחנים אלקטרופיזיולוגיים נוספים

זמן התגובה לגירוי המגנטי הקורטיקלי נמדד בטווח התקין (20-24 msec) בכל הנבדקים. ספי התחושות לקור ולחום נמדדו במנעד רחב ובגבול העליון של הנורמה, ללא הבדל בין שני המגדרים.

דין

חלק מהנבדקים דיווחו על סימפטומים קליניים עדינים, העולים בקנה אחד עם הערכים הנורופיזיולוגיים שנמדדו. התמונה הכוללת היא של הסתמנות פולינורופתית תחושתית מרומזת, המתבטאת בחלקים הרחיקניים של מערכת העצבים ההיקפית, בעיקר בעצבים התחושתיים המדיאניים בידיים והסוראליים ברגליים. ממצאים אלה הם ראשוניים מסוגם, שכן עד כה לא נערכו בארץ או בעולם מחקרים המתעדים את השפעותיה של חשיפה כה ממושכת לרחף ז"א.

ההדברה החקלאית בישראל בכלל ובעמק החולה בפרט, נשענת על ז"א מ-1970 ואילך. הנפוץ שבז"א אלה היה כלורפיריפוס – chlorpyrifos (15 ; 2), שהיווה במהלך שלושת העשורים האחרונים מקור עיקרי לחשיפה התעסוקתית והסביבתית של קבוצת התושבים שנבדקו. למרות נדיפותם הנמוכה של ז"א, שיעור ניכר מהם נותר באוויר כרחף אטמוספרי לאחר הריסוס. על כן, כלל התושבים באזור חקלאי עלולים להיות חשופים לז"א ולהשפעותיהם. חשיפה חוזרת ונשנית לרחף ז"א במינון נמוך אינה גורמת לסימנים כולינרגיים של הרעלה עצבית חדה, אך עולה על הפרק שאלת הליקוי העצבי הכרוני שמהלכו אטי וסמוי או תת-קליני.

בעבודת מחקר (16) בקבוצת חקלאים שנחשפו לז"א באיטקס (Fenthion) במשך כ-8 שנים במוצע, לא נמצאו סימנים קליניים לנוירופתיה היקפית. אולם נמדד זמן חביון מוארך באופן גבולי בעצב המדיאני באמה ובעצב הפרוניאלי בשוק.

חשיפות סביבתיות חוזרות לז"א כלורפיריפוס בנסיבות תעסוקתיות תעשייתיות עלולות גם הן לגרום לנוירופתיה תחושתית רחיקנית וסימטרית. הסתמנות זאת נצפתה ב-8 עובדי ייצור, ששאפו את החומר בסביבה סגורה במשך 1-6 חדשים עקב תקלה במערכת האוורור (17 ; 18).

במחקר ב-16 נוקדים, אשר נהגו לטבול את צאנם בתמיסת ז"א באופן תקופתי בעת הגז, נמצא ממצא קליני אחד, לכל הפחות, במערכת העצבים ההיקפית של 6 מהם. שיעור הנוירופתיה הקלינית – אבחנה אשר אושרה בקבוצה זו בבדיקות נוירופיזיולוגיות – היה 3/16 (18%) (19).

קבוצת נוקדים זאת נחשפה לז"א במינון גבוה, לתקופות קצרות ולא-רציפות. זאת, בשונה מקבוצת הנבדקים הנוכחיים בעמק החולה שנחשפה לז"א במינון נמוך ולאורך זמן. עם זאת, הממצאים דומים בשני המחקרים: 10 מתוך 60 (17%) מהנבדקים בעמק החולה מסרו על נימול בידיהם. לשם השוואה – ההיארעות (incidence) של נוירופתיה היקפית באוכלוסייה הכללית

במדינות החברות ב-OECD נמוכה בהרבה – 2%-7% באוכלוסית ארצות הברית (20) ר-2.7% בשבדיה (21).

בהיותו סימפטום מבודד, משמעותו של הנימול בידיים – למעשה בקצות האצבעות – אינה ודאית. זאת לנוכח מיעוט הנתונים על שכיחותו באוכלוסייה הכללית. עם זאת, המיחוש זוהה בתחילת שנות ה-50 כתסמונת שמקורה בעצב המדיאני. בעבודה הנוכחית, הנימול בידיים נמצא קשור בשינוי במדדי ההולכה העצבית, התלויה במיאלין שבמעטפת העצב: האטה במהירות ההולכה; זאת בצד שינוי שתועד במדדים האקסונליים, של סיב העצב עצמו: משרעות גלים נמוכות יחסית בכל הגפיים. ממצאים אלה ראויים לציון, בהיותם משמעותיים סטטיסטית למרות היותו של מדגם הנבדקים קטן יחסית.

ניורופתיות היקפיות ממושטות מסתמנות בדרגה ניכרת יותר ברגליים מאשר בידיים, לנוכח פגיעותם הניכרת יותר של סיבי עצב ארוכים יותר. אך הממצאים בעבודה הנוכחית חורגים מכלל זה, שכן הליקויים העצביים נמצאו באמות הידיים ובשוקיים כאחד – בעצבים המדיאניים והסוראליים. המהלך האנטומי הייחודי של שני עצבים אלה עשוי להסביר זאת. מרבית מהלכו של העצב המדיאני באמת היד הוא בעומק הרקמות, מתחת לשרירים, אך כ-5 ס"מ מצדה הכפי (volar aspect) של האמה הופך מהלכו של העצב המדיאני לשטחי, תת-עורי לאורך 5 ס"מ בחלקה הרחיקני הכפי של האמה, טרם כניסתו של העצב המדיאני לתעלת שורש כף היד. באופן דומה, מהלכו של העצב הסוראלי בחלקו האחורי-צדי של הקרסול הוא ארוך ושטחי, תת עורי.

הז"א נספגים היטב בעור. מכאן פגיעותם היחסית של העצב המדיאני והסוראלי, הצמודים לעור החשוף של אמות הידיים והקרסוליים. הז"א שנספגים עורית אינם מתפרקים בעור, בעוד שז"א שנספגים בגוף האדם בדרכים אחרות, ובפרט בשאיפה לדרכי הנשימה, מתפרקים בכבד. על כן, ז"א שנספגים בעור האמות והקרסוליים ואינם מפורקים, משפיעים באופן ישיר ומקומי על העצבים השטחיים, אך ללא השפעה סיסטמית כללית. לעומתם, ז"א הנשאפים כרחף לריאות ומפורקים בכבד אינם משפיעים ישירות, אלא באמצעות תוצריהפירוק הפעילים שלהם שהשפעתם כללית על גוף האדם היא תלויית-מינון ובאמצעות מחזור הדם. מכאן, שבחשיפה ארוכת טווח ותכופה לרחף ז"א במינון נמוך, לא נצפית הרעלה כללית (תלויית-מינון ובאמצעות תוצרי פירוק) – אך נצפית ההשפעה המקומית הישירה של הז"א שבתכשיר הריסוס (parent compound) על העצבים ההיקפיים, ובפרט על העצבים המדיאניים והסוראליים שמהלכם האנטומי תת-עורי בחלקו.

עפ"ר מוגדרת פגיעה בחלקם הרחיקני של העצבים המדיאניים כתסמונת תעלת כף היד (Carpal Tunnel Syndrome). אך אין זו התסמונת בקבוצת הנבדקים הנוכחית, שכן המאפיינים הקליניים והניורופיזיולוגיים בנבדקים אלה נבדלים מהמאפיינים הקלאסיים של תסמונת תעלת כף היד. במחקר הנוכחי, הממצאים הקליניים והניורופיזיולוגיים נצפו בגברים וללא תלות בגיל – באופן מובהק למרות מספר הנבדקים הקטן. לעומת זאת, התסמונת הקלאסית של תעלת כף היד נצפית על פי רוב בנשים, בתלות בגיל ובעבודת כפיים הכרוכה בפעולות חוזרות ונשנות, שגורמות ללחץ מקומי על העצב המדיאני, כגון סחיטה ידנית (22). ההימצאות (prevalence) הטיפוסית

של תסמונת כף היד, המאושרת בבדיקות אלקטרופיזיולוגיות, היא 5.8% בנשים ו-0.6% בלבד בגברים באוכלוסייה הכללית (23). זאת ועוד, חשיפות טוקסיות פוגעות בדרך כלל באקסון, סיב העצב ההיקפי. נזירותיות שממקור טוקסי אינן תסמונות של לחץ על עצב (entrapment neuropathies) ואינן כרוכות על פי רוב בפגיעה במיאלין, המעטפת המוליכה-חשמלית והמלפפת את העצב. ממצאיו של המחקר הנוכחי מצביעים על קשר בין התסמונת העצבית ההיקפית שנצפתה בגברים, לבין חשיפה סביבתית לז"א.

הממצאים המחקריים הנוכחיים נתמכים חלקית בממצאיו של מחקר חתך שנערך ב-471 עובדי תעשייה, שנבחרו באקראי ב-4 מפעלים. באותו מחקר נמצאה האטה במוליכות בעצבים המדיאניים ב-17% מעובדי התעשייה שנבדקו (או ב-11% מכלל הידיים שנבדקו), כאשר מידת ההאטה היתה בתלות בגיל. שכיחותה של ההאטה במוליכות היתה גבוהה פי 6 באותם העובדים שדיווחו על נימול בידיהם, בהשוואה לעובדים שאינם סימפטומטיים (24).

בעבודה אחרת, בה נבדקו 537 בוצרים בחבל שמפן בצרפת, תועדו תלונות על נימול לילי בקצות אצבעותיהם של 12% מהבוצרים, בפרט בנשים, כשגורמי הסיכון זהו במשקל יתר ובעבודת בציר קבלנית (25). משמע, בשונה מהממצאים שבמחקר הנוכחי – גורמי הסיכון וההסתמנות היו קלאסיים לתסמונת תעלת כף היד, המתפתחת במנגנון של לחץ עצבי מקומי עקב לחיצה חוזרת ונשנית על ידיות המזמרה, כאשר התסמונת נצפתה בעיקר בנשים.

התסמונת הבלתי-טיפוסית של תעלת כף היד, בשילוב עם שינויים אלקטרופיזיולוגיים בעצבים נוספים בידיים וברגליים, יכולה להצביע על שלב התחלתי של פולינורופתיה תחושתית בכל עצבי הגפיים (26; 11). מכאן שהתמונה הקלינית המרומזת והבלתי-טיפוסית של תסמונת תעלת כף היד, שנצפתה בעבודתנו הנוכחית, יכולה להצביע על פולינורופתיה תחושתית המתפתחת במהלך אטי מאד, בעקבות חשיפה מצטברת במשך למעלה מ-40 שנה לרחף ז"א במינון נמוך. התסמונת העצבית ההיקפית המרומזת היא ייחודית לחשיפה ממושכת מאד לרחף חמרי הדברה זרחניים אורגניים.

לקחים לעתיד

ההמלצה לשימוש באמצעי מיגון להפחתת החשיפה בשדה היא הכרחית, אך לא מספיקה (27). האמצעי העיקרי להפחתת החשיפה לרחף ז"א הינו הדברה משולבת – בקרת מזיקים שמשלבת כלים ביולוגיים, חקלאיים, פיזיקליים, גנטיים וכימיים, תוך התמודדות עם הסוגיות החקלאיות והסביבתיות הייחודיות לאזור. בשנים האחרונות נעשה בצפון עמק החולה ניסיון להפחתת השימוש בתכשירי הדברה רעילים, תוך מימוש בפועל של הדברה משולבת בקנה מידה אזורי והקמת בסיס מידע זמין לחלופות לתכשירי הדברה בעלי רעילות נמוכה (28). הניסיון משנים עברו מורה, שהפחתת הריסוסים יכולה לצאת לפועל בדבד עם עלייה ביבול החקלאי (29).

הבעת תודה

אנו אסירי תודה לתושבי העמק שסייעו במחקר, ובראש ובראשונה לאנשי הקיבוצים שנטלו חלק בקבוצת הנבדקים, לצוותי המרפאות בקיבוצים שמיר, שדה נחמיה, נאות מרדכי, עמיר וכפר בלום, לאורית תמיר – מנהלת אגף הבריאות במועצה האזורית גליל עליון וליעל אייזנר – מנהלת מחלקת בריאות ורווחה בתנועה הקיבוצית. תודתנו נתונה לנתנאלה קפלן על העזרה הטכנית.

העבודה נתמכה בחלקה על ידי המדען הראשי במשרד התעשייה המסחר והתעסוקה – מענק מס' 08-1-1028, המדען הראשי במשרד להגנת הסביבה – מענק מס' 7-2-1 והקרן לבריאות וסביבה – מענק מס' RGA0903.

ביבליוגרפיה:

- 1) Gordon M, Hirsch I. New issues in agricultural spraying in Israel. Aviation Space Environ. Med. 1986;57:610-612.
- 2) Finkelstein Y, Richter ED, Aschner M. Epidemiological Studies of Anticholinesterase Pesticide Poisoning in Israel. Chapter 33, in: Sato T and Gupta RC (editors). Anticholinesterase Pesticides: Metabolism, Neurotoxicity, and Epidemiology. New York: John Wiley and Sons 2011. pp. 447-456.
- 3) Central Bureau of Statistics, Israel: Pesticides in Israel: 2008–2010. Jerusalem: CBS 294/2012. Online, 2013
- 4) Bar Ilan I, Shmerkin S, Mingelgrin U, Levanon D. Survey of Pesticides Distribution in Upper Jordan Basin. Water, Air and Soil Pollution 2000;119:139-156.
- 5) בר אילן י, מלמן ג, פלג ש, רפלד ר, סטון-יעקב א, בילינקיס ו, ששינסקי ר. סקר שימוש בחומרי הדברה בישראל 1998. הלשכה המרכזית לסטטיסטיקה ומרכז ידע הגליל (מיג"ל).
- 6) ויין ד, בנימיני י. (2010) פרק: ניטור חומרי הדברה באקוסיסטמה של הכנרת. מתוך: ניטור המעבדה לחקר T/11/2010 ומחקרי כנרת - דו"ח פעילות המעבדה לשנת 2009. דו"ח חיא"ל מס' הכנרת ע"ש יגאל אלון, חקר ימים ואגמים לישראל בע"מ. מאי תש"ע. עמודים: 45-51
- 7) Bar-Ilan Y, Malman G Usage survey of Pesticides in the Lake Kinneret Basin - 2006 period, In "Migal" IC-UG- (ed.). 2007; 1-92.
- 8) Weinbaum Z, Samuels SJ, Schenker MB.. Risk factors for occupational illnesses associated with the use of paraquat (1,1'-dimethyl-4,4'-bipyridylium dichloride) in California. Arch Environ Health 1995;50:341-8.
- 9) World Health Organization. Organophosphorous Pesticides: an Epidemiological Study. Core Protocol Annex 14 – Subjective Symptom Questionnaire. Copenhagen: WHO, Regional Office for Europe, 1987. pp. 115-116.
- 10) Yarnitsky D, Sprecher E. Thermal testing: Normative data and repeatability for various test algorithms. Journal of the Neurological Sciences 1994;125:39-45.
- 11) Kimura J. Electrodiagnosis in Diseases of Nerve and Muscle: Principles and Practice. Ed. 2 F.A. Davis Company, Philadelphia 1989

- 12) Liveson JA, Ma DM. Laboratory Reference for Clinical Neurophysiology. Philadelphia: FA Davis 1992; pp. 100-229.
- 13) Delisa JA. Manual of Nerve Conduction Velocity and Clinical Neurophysiology. 3rd ed. New York: Raven Press, 1994.
- 14) World Health Organization: Declaration of Helsinki – Proposed International Guidelines for Biomedical Research involving Human subjects. Council for International organization of Medical Sciences. Geneva: WHO, 1982.
- 15) Richter ED, Chuwers P, Levy Y, Gordon M, Grauer F, Marzouk J, et al. Health effects from exposure to organophosphate pesticides in workers and residents in Israel. *Isr J Med Sci* 1992;28:584-598.
- 16) Misra UK, Nag D, Khan WA and Ray PK. A study of nerve conduction velocity, late responses and neuromuscular synapse functions in organophosphate workers in India. *Arch Toxicol* 1988; 61:496-500
- 17) Kaplan JG, Kessler J, Rosenberg N, Pack D, Shaumburg HH. Sensory neuropathy associated with Dursban (chlorpyrifos) exposure. *Neurology* 1993;43:2193-2196.
- 18) Kaplan JG, Kessler J, Rosenberg N, Pack D, Schaumburg HH. Sensory neuropathy associated with Dursban (chlorpyrifos) exposure. *Neurology* 1994;44:367.
- 19) Jamal GA, Hansen S, Julu PO.. Low level exposures to organophosphorus esters may cause neurotoxicity. *Toxicology* 2002;181-182:23-33.
- 20) Donofrio PD (editor): Textbook of Peripheral Neuropathy. New York: Demos Medical, 2013. pp. 486
- 21) Atroshi I, Gummesson C, Johnsson R, Ornstein E, Ranstam J, Rosen I. Prevalence of carpal tunnel syndrome in a general population. *JAMA* 1999;14:153-8
- 22) Asbury AK. Carpal Tunnel Syndrome. In: Hauser SL (ed.). *Harrison`s Neurology in Clinical Medicine*. New York: McGraw-Hill; 2006. p. 495.
- 23) De Krom MC, Knipschild PG, Kester AD, et al. Carpal tunnel syndrome: prevalence in the general population. *J Clin Epidemiol*. 1992;45:373-6.
- 24) Nathan PA, Meadows KD, Doyle LS. Relationship of age and sex to sensory conduction of the median nerve at the carpal tunnel and association of slowed conduction with symptoms. *Muscle Nerve* 1988;11:1149-1153.
- 25) Roquelaure Y, Gabignon Y, Gillant JC, Delalieux P, Ferrare C, Mea M, et al. Transient hand paraesthesias in Champagne vineyard workers. *Am J Ind Med* 2001;40:639-45.
- 26) Yu J, Bendler EM, Mentari A. Neurological disorders associated with carpal tunnel syndrome. *Electromyography and clinical neurophysiology* 1979;19:27-32.
- 27) Ophir A, Karakis I, Richter ED, Abarbanel JM, Wormser U, Aschner M and Finkelstein Y. An uncommon pattern of polyneuropathy induced by lifetime exposures to OP drift. *NeuroToxicology* 2014 (*in press*).

28) ל. שאלתיאל-הרפז, י. חן, א. בן-ישר, ש. גרף, ש. פלס, א. קופרברג, מ. טאקו, נ. רוטמן, י. גרינבלאט, ד. אופנהיים, ס. אדלין-הררי, א. רבינוביץ, מ. זילברשטיין : חקלאות ידידותית יותר לסביבה – פרויקט יישומי של הדברה משולבת בעמק החולה. אקולוגיה וסביבה 4 (1) : 10-12, 2013.

29) Richter ED, Gasteyer S, El Haj S, Jaqhabir M and Safi J. Agricultural Sustainability, Pesticide Exposures, and Health Risks: Israel, the Palestinian National Authority, and Jordan.. Ann NY Acad Sci 1997; 837: 269-290.

Is the Peripheral Nervous System Affected by Lengthy Exposure to Organophosphate Drifts?

** Finkelstein Y^{a,b}, Karakis I^c, Ophir A^{a,d}, Abarbanel JM^a, Wormser U^e, Aschner M^b and Richter ED^f

^a Neurology and Toxicology Service and Unit, Shaare Zedek Medical Center, Jerusalem, Israel

^b Division of Pediatric Toxicology, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, TN, USA

^c Department of Environmental Epidemiology, Ministry of Health, Jerusalem, Israel

^d Department of Environmental Health Science, Hadassah academic College, Jerusalem, Israel

^e Institute of Drug Research, School of Pharmacy, Hebrew University of Jerusalem, Israel

^f Department of Occupational and Environmental Medicine, Faculty of Medicine, Hebrew University of Jerusalem, Israel

**** Corresponding Author:** Yoram Finkelstein, MD PhD, Shaare Zedek Medical Center, Jerusalem, Israel. Tel: 972-2-6781781; Fax: 972-2-6666941; yoramf@ekmd.huji.ac.il

ABSTRACT

A study (1984-7) in rural communities in Hula Valley detected reversible changes in nerve conduction patterns in a cohort of residents exposed to seasonal drift containing organophosphates (OPs).

This study aimed to explore the association between exposures to OP drift and the function of the peripheral nervous system (PNS) and the corticospinal tracts; and investigated the natural history of peripheral polyneuropathy following lifetime low-level OP exposure.

A cross-sectional study was performed on 60 individuals (males 83.3%) from the original cohort still residing in the same communities, more than 40 years on the average.

Exposure assessment was based on reports by the Israeli Bureau of Statistics.

Information on work experience, personal exposures and symptoms was collected by questionnaires. The PNS and corticospinal tracts were studied by measuring conduction velocities, amplitudes and distal latencies of the sensory and motor peripheral nerves; F-waves for proximal nerve functions; thermal and pain thresholds for small myelinated and non-myelinated fibers; Transcranial Magnetic Stimulation for large fibers.

Statistical analyses were made between the low and moderately exposed and highly exposed individuals. ANOVA, Student's t-test or Mann-Whitney, Kruskal-Wallis tests, Chi-square and Fisher exact tests were conducted. Pearson's or Spearman's

correlations were used. A p-value of less than 0.05 indicated statistical significance. All analyses were conducted with SPSS version 19.0.

The features of Carpal Tunnel Syndrome were found in 18%, atypically in males only. Fingertips' tingling correlated with both axonal and myelin-dependent parameters in the sensory median nerves.. OP exposure correlated with prolonged distal latency in the right median sensory nerve ($p = 0.052$) and lower wave amplitude in the right sural nerve ($p = 0.031$).

These findings point out a subtle, predominantly sensory peripheral polyneuropathy following lifetime low-level exposures to drifts containing OP.