

סכיזופרניה: התקדמות בפתופיזיולוגיה, ניהול טיפולי ורפואה מדויקת

שם המאמר: Schizophrenia: advances in pathophysiology, management, and precision medicine (State of the Art Review)
(Art Review)

כתב עת: The BMJ | פורסם: מקוון 28 באוגוסט 2026, כרך 394, e635470 | Impact Factor: 43.0 (2024), לפי
(Journal Citation Reports/Wikipedia)

מחברים: Akira Sawa (ראשון ומחבר מכותב, ג'ונס הופקינס) ... Nicola G Cascella (אחרון)

הערה: זהו "State of the Art Review" — סקירה נרטיבית מובנית (לא סקירה שיטתית קלאסית, אך עם שיטת חיפוש מדווחת במפורש), המסכמת את הידע העדכני על סכיזופרניה עבור קהל קליני רחב. שני מטופלים/פעילים בעלי ניסיון חיים עם סכיזופרניה סקרו את כתב היד ותרמו משוב.

שיטת הסקירה

בוצע חיפוש ספרות מובנה ב-PubMed ו-Medline באמצעות מונחי המפתח "schizophrenia" ו-"psychosis", מראשית הזמן ועד היום, בדגש על מאמרים שפורסמו בעשר השנים האחרונות (1 בינואר 2015 עד 30 בנובמבר 2025). ניתנה עדיפות למטא-אנליזות, ניסויים מבוקרים-אקראיים (RCT) וסקירות שיטתיות; נכללו רק מאמרים שפורסמו בכתבי עת עם ביקורת עמיתים; דוחות מקרה הוצאו, למעט מאמרים ייחודיים/מדגימים על טיפולים בבדיקה. מתוך הנחיות ממדינות שונות, נבחרו ההנחיות המקיפות ביותר.

מבוא ואפידמיולוגיה

סכיזופרניה היא מצב נפשי חמור המתחיל בדרך כלל בגיל ההתבגרות המאוחר ובבגרות הצעירה, ונוטה להיות כרוני. התכונה המרכזית היא פסיכוזה — עיוות החוויה מהמציאות, עם שינויים בתפיסה ובחשיבה. תסמינים "חיוביים" (הזיות שמיעה, דלחיות, דיבור והתנהגות לא מאורגנים) מלווים לעיתים קרובות בתסמינים "שליליים" (פגיעה במוטיבציה ורגש) ובליקויים קוגניטיביים מסוגים שונים — יחד גורמים לירידה משמעותית בתפקוד חברתי ותעסוקתי. תוחלת החיים הממוצעת של חולי סכיזופרניה קצרה בכ-20 שנה מהאחלואה הכללית, ככל הנראה משילוב אורח חיים, שינויים קרדיווסקולריים-מטבוליים משניים לטיפול תרופתי ממושך, ופגיעות ביולוגיות פנימיות בלתי-מזוהה (כולל עדות להזדקנות מואצת). השכיחות לאורך החיים מוערכת ב-0.4% (טווח 0.1-0.9 אחוזים); עם שונות בין מדינות (דנמרק 0.27%, אנגליה 0.44%, אירלנד 0.83%, איטליה 0.27%, ארה"ב 0.7%). הסיכון התחלואתי הצפוי לאורך החיים (lifetime morbid risk) עומד על כ-1% בממוצע (יחס גברים:נשים כ-1.4:1). מכיוון שהמחלה מוגדרת קלינית בלבד, ללא ביומרקר אובייקטיבי, אוכלוסיית החולים הטרוגנית ביולוגית, והגבולות בין סכיזופרניה להפרעה ביפולרית מטושטשים — מוטיבציה בסיסית למחקר חוצה-אבחנות (Research Domain Criteria, מחקר BSNIP).

גורמי סיכון: גנטיקה וסביבה

תורשתיות הסכיזופרניה נעה בין 0.61-0.81, אך שיעור ההתאמה בתאומים זהים (concordance) הוא רק 0.20-0.49 — כלומר גורמים גנטיים וסביבתיים משולבים, וכל גורם בודד תורם מעט. בין גורמי הסיכון הסביבתיים: לידה בסוף החורף/תחילת האביב (זיהומים תוך-רחמיים); זיהומים גניטליים/רבייתיים ושפעת במחצית הראשונה של ההיריון; הפעלה חיסונית אימהית (עלייה בציטוקינים דלקתיים כמו IL-6); טוקסופלזמוזיס; תת-תזונה במהלך ההתפתחות; סיבוכים מיילדותיים; שימוש בקנאביס בגיל ההתבגרות (גורם סיכון מרכזי מבוסס-היטב); זיהום אוויר; מנגנונים אוטואימוניים; ופגיעות מוח טראומטיות בילדות (סיכון מוגבר לאבחנה מאוחרת יותר, עד 10 שנים). גורמים פסיכו-סוציאליים כוללים לידה עירונית, הגירה, השתייכות למיעוט אתני, חוויות טראומטיות ואפליה — מהגרים מאפריקה/קריביים ודור שני בבריטניה מציגים שיעורים גבוהים יותר. מבחינה גנטית, מחקרי GWAS זיהו מוקדים גנטיים מרובים; מחקרים עדכניים מדגישים במיוחד גנים המבוטאים בניורונים, ובפרט קולטני גלומטמט מסוג NMDA וחלבונים נלווים. גורמי סיכון גנטיים משותפים עם הפרעה ביפולרית ומחלות נירו-התפתחותיות אחרות. פיתוח ציוני סיכון פוליגניים (PRS) וגרסאות ממוקדות-מסלול (pathway-guided) מסייע להתמודד עם גודל האפקט הקטן של כל גן בודד. פרמקוגנומיקה בשילוב ניטור תרופתי טיפולי (TDM) נחשבת אסטרטגיה מבטיחה לניהול קליני.

פתופיזיולוגיה: מעגלי מוח וניורונסמישן

ממצא קלאסי הוא הגדלת החדרים הצדדיים; מיזמי pooling רב-אתריים (כמו ENIGMA) אישרו ירידה בעובי הקורטקס (במדגם חתך-רוחב של 9,572 משתתפים), ירידה בנפח ההיפוקמפוס, התלמוס, האמיגדלות והנוקלאוס אקומבנס, ועלייה בנפח הפלדיום

הפוטמן. שינויים פורגורסיביים בקורטקס נמשכים גם שנים לאחר תחילת המחלה — לא ברור אם משקפים התקדמות המחלה, השפעת תרופות, או שניהם. ירידה נרחבת ב-fractional anisotropy (מדד לפגיעה בחומר לבן) נמצאה קשורה מאוד לליקויים קוגניטיביים, בייחוד במהירות עיבוד. מבחינת נוירורנסמיין — הממצא המרכזי הוא הפרשה וסינתזה פרה-סינפטית מוגברת של דופמין (מצב "היפרדופמינרגי"), הנצפה באופן ספציפי בסטריאטום האסוציאטיבי (PET); מודל "אבררנט סליינס" (aberrant salience) מציע כי איתות דופמינרגי לא-תקין מקנה משמעות עצמית-ייחוסית לגירויים ניטריים. חולים עם קיבולת סינתזה דופמין מוגברת (PET) מגיבים היטב לאנטיפסיכויטיקה, ומדד MRI מורכב של פעילות סטריאטלית מנבא באופן חזק תגובה לתרופה — ביומרקר פוטנציאלי להנחיית טיפול. עם זאת, כשליש מהחולים אינם מגיבים כמעט לכל אנטגוניסטים דופמינרגיים, מה שהוביל לבדיקת מערכות נוספות: אנטגוניסטים לקולטני NMDA (קטמין, פנציקלידין) משכפלים תסמינים שליליים וקוגניטיביים, ומעלים חשד לתפקוד לקוי גלומטרי; מקרים של אנצפליטיס עם נוגדנים עצמיים כנגד קולטני NMDA מציגים תמונה פסיכוטית דומה. ספקטרוסקופיית תהודה מגנטית (MRS) בסורק 7 טסלה חשפה שינויים בגלומט, N-אצטילאספרטט וגלומטין; ירידה בגלומטין נמצאה חוזרת ונשנית בסכיזופרניה, בייחוד במקרים עמידים לטיפול. מחקרי פוסט-מורטם הראו שינוי משמעותי בתאי ביניים (interneurons) בקורטקס המוחי, המצביע על מעורבות GABA.

פתופיזיולוגיה: מסלולים מטבוליים, חיסוניים והומאוסטטיים

מעבר למוח, קיימות הפרעות פיזיולוגיות מערכתיות: תפקוד חיסוני לקוי, יכולת אנטי-אוקסידנטית מופחתת (חוסר איון רדוקס), שליטה גליקמית ירודה, ותפקוד אוטונומי לקוי — גדלי אפקט דומים לשינויים המבניים/פונקציונליים במוח, גם באפיזודה ראשונה עם חשיפה מינימלית לתרופות. דלקת כרונית קלה עשויה למלא תפקיד מרכזי: רמות מוגברות של CRP ואינטרלוקינים, סיכון מוגבר לפסיכזה בחולי מחלות אוטואימוניות, ושכיחות גנים חיסוניים. מחקר עוקבה בלידה (n=4,500) מצא כי רמות IL-6 גבוהות (אך לא CRP) בגיל 9 נקשרו לסיכון מוגבר לפסיכזה בגיל 18 — תומך בכך שהדלקת אינה רק תוצר לוואי של המחלה או התרופות. עם זאת, בניגוד למחלות דלקתיות-מוחיות מובהקות (טרשת נפוצה, אלצהיימר), לא נמצאו נגעים דלקתיים ברורים ב-CNS בהדמיה או ברקמת פוסט-מורטם, ונסיונות טיפול אנטי-דלקתי לא הצליחו בהכרח. חוסר איון רדוקס (בעיקר ירידה בגלומטין) משוכפל היטב הן בדם והן במוח (בייחוד באזור הציגולט הקדמי). מחקרים בחולים מוקדמים במחלה עם חשיפה מינימלית לתרופות מראים שליטה גליקמית ירודה בלתי-תלויה בתרופות; מחקר עוקבה דני מצא סיכון פי 3 לסוכרת גם בחולים שאינם נוטלים אנטיפסיכויטיקה, וקשר דו-כיווני בין סכיזופרניה לסוכרת ברמת האוכלוסייה — מרמז על מתווכים פתופיזיולוגיים משותפים (עמידות לאינסולין). תפקוד לקוי של אינסולין נמצא גם באחים בריאים ובחולים באפיזודה ראשונה, מרמז שמדובר באירוע ראשוני ולא תוצאה משנית. תפקוד אוטונומי לקוי (קטכולאמינים מוגברים, דופק מוגבר, שונות דופק מופחתת) ומעורבות ציר HPA (בייחוד במקרים עמידים) מתועדים אף הם.

טיפול ביולוגי: תרופות אנטיפסיכוטיות

כלורפרומאזין (שנות ה-50) היה פריצת דרך; דורות ראשונים (FGA) חוסמים קולטן D2. דורות שניים (SGA) מבחינים ביחס גבוה יותר של אנטגוניזם לקולטן 5HT-2A לעומת D2, עם פחות תסמינים אקסטר-פירמידליים אך יותר בעיות מטבוליות (היפרליפידמיה, היפרגליקמיה). במחקר CATIE (18 חודשים, רב-מרכזי) — הפסקת אולנזפין הייתה נדירה יותר (15%) לעומת פרנזין (25%), ריספרידון (27%), קוואטיאפין (28%) וזיפרסידון (24%). במטא-אנליזה עדכנית ומקיפה (RCT, Huhn 115 ואחרים) — כל האנטיפסיכויטיקות הנבדקות היו יעילות יותר מפלצבו במניעת הישנות, ללא הבדל ברור ביניהן (ראו טבלה 1 במאמר, המפרטת SMD, סיכויי עלייה במשקל וסדציה לכל תת-מחלקה). במחקרי עוקבה ארציים (סקנדינביה) — טיפול תחזוקתי נקשר לתמותה כללית מופחתת לעומת אי-טיפול; פוליפרמציה אנטיפסיכוטית לא הייתה קשורה לסיכון מוגבר משמעותית לאשפוזים לא-פסיכיאטריים, ואף נקשרה לסיכון נמוך יותר לאשפוז חוזר פסיכיאטרי (HR 0.87–0.93) במחקר עוקבה פני (n=61,889).

תרופות ארוכות-טווח (LAI), קלזפין ותרופות חדשות

שיעורי הישנות פסיכזה ללא המשך תרופתי מוערכים ביותר מ-60% תוך שנה ועד 95% תוך 3 שנים — לכן ההמלצה הנוכחית היא המשך טיפול לצמיתות. תכשירים ארוכי-טווח (LAI), זריקות תוך-שריריות למשך שבועיים עד שישה חודשים) משפרים היענות: ברישום צרפתי ארצי (n>12,000) נקשרו לפחות אשפוזים בחולים לא-נוחים לטיפול פומי; מטא-אנליזה (n=12,042) מצאה תמותה כללית נמוכה יותר עם LAI לעומת פומי. קלזפין ייחודי: התרופה היחידה עם אישור FDA לחולים עמידים לטיפול (כ-30% מהחולים), והיחידה המאושרת ספציפית להפחתת סיכון אובדני בהפרעות פסיכוטיות (HR 0.64–0.66) במחקרי עוקבה ארציים). במגפת קוביד, הקלת דרישות ניטור המטולוגי בבריטניה לא הראתה עדות לעלייה בסיכון להחמצת נוירופניה; ה-FDA הסיר לאחרונה את חובת ה-REMS לניטור נוירופילים. קלזפין נרשם פחות מדי לאנשים ממוצא אפריקאי בשל חשש מניטורופניה אתנית שפירה (Duffy-null) — אך ניסוי פתוח לא הראה סיכון מוגבר לניטורופניה חמורה גם בקבוצה זו. תרופות חדשות: קריפראזין (זיקה גבוהה יותר לקולטן D3); ובעיקר KarXT (קסנומלין-טרופיום, אושר ב-2024) — אגוניסט מוסקריני M1/M4 שאינו חוסם ישירות D2, יעיל בתסמינים חיוביים ושליליים כאחד (טבלה 2: הפחתת PANSS של כ-17–21 נקודות מול כ-6–12 בפלצבו, Cohen's d).

כ-0.6). טיפולים לתופעות לוואי: מעכבי VMAT-2 (ולבנזין, דאוטרבנזין) לדיסקיניזיה מאוחרת; אולנזפין+סמידורפאן ומטפורמין להפחתת עלייה במשקל.

התערבויות לא-ביולוגיות

תרופות בלבד אינן משפרות תוצאים תפקודיים מרכזיים (קוגניציה, כישורים חברתיים, איכות חיים, תעסוקה). טבלה 3 במאמר מסכמת ראיות למספר התערבויות: CBT לפסיכזה מפחית הישנות (OR 0.45); אימון מטה-קוגניטיבי משפר דלחיות לטווח ארוך; שיקום קוגניטיבי משפר קוגניציה גלובלית אך לא תסמינים חיוביים/שליליים; פסיכו-חינוך למשפחה משפר עומס משפחתי והיענות; אימון כישורים חברתיים; פעילות גופנית (בייחוד אירובית, 90 דקות/שבוע ומעלה) משפרת תסמינים וקוגניציה; תמיכת עמיתים (peer support) משפרת החלמה והעצמה; תעסוקה נתמכת מגבירה תעסוקה תחרותית (OR 2.62) אך לא בהכרח שימור עבודה ארוך-טווח; טיפול קהילתי אסרטיבי (ACT) מפחית חוסר-בית. טיפול מוקדם/מומחה מתואם (Coordinated Specialty Care, כגון תוכנית RAISE האמריקאית) לחולי אפיזודה ראשונה משפר איכות חיים, מפחית חומרת תסמינים, ומגביר מעורבות בעבודה/לימודים לעומת טיפול רגיל. כ-20% מהאנשים במצב סיכון קליני גבוה (CHR) יפתחו סכיזופרניה תוך 2-3 שנים; CBT הוא ההתערבות עם הראיות החזקות ביותר להפחתת הסיכון למעבר לפסיכזה — לעומת אנטיפסיכויטיקה, שלא נמצאה יעילה במניעת המעבר. סטיגמה והטיה (bias) קליני-מערכתי פוגעים בתוצאים, במיוחד במיעוטים אתניים ובמעמד סוציו-אקונומי נמוך.

נירמוחלציה וטיפולים מתפתחים

ECT משמש בעיקר במקרים עמידים או עם קטטוניה. rTMS (טבלה 4-5) מציג יעילות מתונה לתסמינים שליליים (SMD 0.41), NNT~5) ויעילות ל-rTMS מונחה-fMRI כנגד הזיות שמיעה. tDCS מראה שיפור בבקרה קוגניטיבית והשפעות מעורבות על הזיות. גירוי מוחי עמוק (DBS) עדיין בשלב מחקרי מוקדם ביותר (מקרים בודדים/ניסויים זעירים) — habenula, נוקלאוס אקומבנס/ACC תת-גנואלי, substantia nigra pars reticulata כמטרות נבדקות, עם תוצאות ראשוניות מעודדות אך לא עקביות. בפיתוח תרופתי — ממוקד גלוטמט (פומגלומט, לובאדקסיסט, איקלפרטין) טרם הוביל לאישור; אולטראונט (אגוניסט TAAR1) הראה הצלחה בניסוי פאזה 2, ומטפל בעודף סינתט/שחרור דופמין סטריאטלי במנגנון שאינו-D2. התערבויות פסיכותרפיות חדשות (Talking with Voices, compassion focused therapy) ובריאות דיגטלית/מכשירים לבישים למעקב ולזיהוי מוקדם של הישנות נמצאים בפיתוח פעיל.

מגבלות ופערי ידע (כפי שהוגדרו במפורש על ידי המחברים)

המחסום המרכזי המוצהר להבנת סכיזופרניה וטיפול הוא היות הקונסטרוקט האבחוני מבוסס תצפיות קליניות בלבד, ללא ביומרקר אובייקטיבי — מה שהופך את אוכלוסיית החולים המאובחנים כ"סכיזופרניה" להטרוגנית ביולוגית, מגביר את שיעור הכישלון בניסויים קליניים, ומטשטש את הגבולות מול הפרעה ביפולרית. המחברים ממליצים לראות בסכיזופרניה תסמונת רב-ממדית (חיובי/שלילי/קוגניטיבי) ולפתח תת-קבוצות מבוססות-ביולוגיה ("ביוטיפים", כגון מחקר BSNIP) כצעד מעשי ראשון. מגבלה נוספת מוצהרת: קשה להבחין בין שינויים ביולוגיים המשקפים את המחלה עצמה לבין השפעות משניות של טיפול תרופתי ממושך, סטיגמה ושימוש בחומרים — לכן יש מגמת מחקר לגיוס חולים מוקדם ככל האפשר במחלה, כולל לפני הופעתה. מבחינת ניגוד עניינים — המחבר הראשי (Sawa) שימש כיועץ לחברות Sumitomo Pharma ו-Shimadzu ושיתף פעולה מחקרי עם Sumitomo Pharma.

שורה תחתונה ומשמעויות קליניות

המסר המרכזי הוא שהטיפול בסכיזופרניה דורש שילוב רב-ממדי של תרופות אנטיפסיכויטיות (עדיפות ל-LAI בהיענות ירודה, קלחפין למקרים עמידים או בסיכון אובדני), התערבויות לא-ביולוגיות מבוססות-ראיות (CBT, אימון מטה-קוגניטיבי, פסיכו-חינוך משפחתי, תעסוקה נתמכת, פעילות גופנית), וטיפול מוקדם/מומחה בשלבי המחלה הראשוניים. הבנת הפתופיזיולוגיה (מעגלי מוח, נוירורנסמישן דופמינרגי/גלוטמטרגי, מסלולים דלקתיים-מטבוליים-רדוקס) מתקדמת אך עדיין אינה מתורגמת לביומרקרים קליניים שגרתיים.

משמעויות קליניות / למחקר המשך: ברמה הקלינית — יש לשקול LAI מוקדם יותר בהיענות ירודה, ולא לעכב קלחפין במקרים עמידים (כולל בקרב מטופלים ממוצא אפריקאי, עם בדיקת Duffy-null בעת הצורך); יש לשלב שגרתית מטפורמין עם אולנזפין/קלחפין במטופלים בסיכון קרדיומטבולי; יש להטמיע טיפול מתואם-מומחה (CSC) ו-CBT ככלי מניעה בקרב אוכלוסיית CHR. ברמת המחקר — נדרשת אינטגרציה של ממצאי גנטיקה, הדמיה ומחקרי multi-omics ליצירת עדות

מתכנסת על מנגנוני המחלה; יש לפתח תת-סוגים מבוססי-ביולוגיה (ביוטיפים) שיאפשרו רפואה מדויקת בדומה לאונקולוגיה; ויש למנף כלי בינה מלאכותית ומדעי הנתונים לקידום מטרות אלו.

דיסקליימר

סיכום זה הופק באמצעות כלי בינה מלאכותית (Claude, Anthropic) על בסיס טקסט המאמר שהועלה, ומיועד לשימוש פנימי-חינוכי (הכשרת מתמחים) בלבד. הסיכום עשוי להכיל אי-דיוקים, השמטות או פרשנות שגויה של הממצאים המקוריים — בפרט לאור היקפו הרחב של המאמר (5 טבלאות מפורטות, 200 מקורות) — ואינו תחליף לקריאת המאמר המלא, במיוחד לפני יישום קליני של המלצות טיפול (כגון בחירת אנטיפסיכוטיקה, מעבר לקלחפין, או פרוטוקולי ניטור). נתון ה-Impact Factor אותר באמצעות חיפוש רשת חיצוני ולא מתוך המאמר עצמו — מומלץ לאמת נתון זה בעצמכם טרם הצגתו הלאה. אין להסתמך על מסמך זה כמקור בלעדי להחלטות קליניות, אקדמיות או פרסומיות.