

**מסמך קונצנזוס טיפולי:
אפשרויות טיפול ברעילות כספית ומתכות
באוטיזם ובלקויות התפתחותיות נוספות**

פברואר 2005

**AUTISM RESEARCH INSTITUTE
4182 Adams Avenue
San Diego, California**

www.AutismResearchinstitute.com

Autism Research Institute 2005

כתב ויתור כללי

מסמך זה אינו מתיימר להיות מאמר ייעוץ רפואי. ייעודו של מסמך זה הוא חינוכי ואינפורמטיבי.

אם ברצונכם להמשיך ולחקור את הרעיונות המוצגים כאן, עליכם להתייעץ עם אנשי רפואה מוסמכים או עם מומחים רפואיים מקצועיים.

מיטב המאמצים נעשו על מנת להבטיח כי המידע הכלול במסמך זה ייצג בשלמות ובדיוק את דעתם המוסכמת של המשתתפים הרשומים מטה. אולם, אין בכונת המחברים, התורמים והארגון שהעניק חסותו - **המוסד לחקר האוטיזם** [The Autism Research Institute] - להיות מעורבים במתן ייעוץ או שירותים מקצועיים לקוראי מסמך זה. הרעיונות, ההליכים וההצעות הכלולים במסמך זה, אינם מתיימרים להוות תחליף להתייעצות עם רופא מקצועי ולפיקוח רפואי על כל פעילות, הליך או הצעה אשר עשויה להשפיע על בריאותכם. מחברי המסמך, המשתתפים או ארגון החסות לא ישאו באחריות לכל הפסד, פגיעה או פגיעה לכאורה העולה מכל מידע או הצעה במסמך זה.

-מסמך קונצנזוס טיפולי-

נייר עמדה זה מייצג את הגישות הנוכחיות של הרופאים והחוקרים החתומים מטה. **המוסד לחקר האוטיזם** יזם את תהליך הקונצנזוס בוועידה שהתכנסה למטרה זו בספטמבר 2003 בלוס-אנג'לס, קליפורניה. המשתתפים המשיכו בדיוניהם באמצעות הטלפון, פקס, דוא"ל ובמקרים מסוימים גם בדיונים בפגישות אישיות. בעמודים הבאים תמצאו את גרסת דו"ח הקונצנזוס של **המוסד לחקר אוטיזם** בנושא: דטוקסיפיקציה של כספית כדרך לטיפול באוטיזם.

החל מ-16 במרץ 2005, קיבלנו את אישורם של החוקרים אשר השתתפו בצוות החשיבה של **המוסד לחקר אוטיזם** בספטמבר 2004, בנושא דטוקסיפיקציה של כספית כדרך לטיפול באוטיזם. אנו מבינים כי מסמך זה הוא רק צעד אחד בתחילתו של מאמצינו לטווח הארוך לפתרון של בעיה חמורה ביותר. הדרך עוד ארוכה, ועלינו להמשיך וללמוד.

[רשימת שמות הרופאים החתומים מטה]

Nancy O'Hara, M.D. Wilton, Connecticut
Anju Usman, M.D. Naperville, Illinois
Stephen M. Edelson, Ph.D. Salem, Oregon
Andrew Levinson, M.D. Aventura, Florida
Susan Owens, M.S. Garland, Texas
Aristo Vojdani, Ph.D. Beverly Hills, California
James B. Adams, Ph.D. Tempe, Arizona
Stuart Freedendfeld, M.D. Stockton, New Jersey
Derrick Lonsdale, M.D. Westlake, Ohio
Paul Peirsel, M.D. Meadville, Pennsylvania
Sidney M. Baker, M.D. Sag Harbor, New York
David Geier and Mark Geier, M.D., Ph.D. Silver Spring, Maryland
Jaquelyn McCandless, M.D. Woodland Hills, California
David Quig, Ph.D. St. Charles, Illinois
Teresa Binstock Estes Park, Colorado
Allan Goldblatt, PA-C Woodbury, New York
Maureen H. McDonnell, R.N. Pennington, New Jersey
Lyn Redwood, R.N., C.R.N.P. Tyrone, Georgia

Kenneth Bock, M.D. Rhinebeck, New York
John Green, III M.D. Oregon City, Oregon
Mary Megson, M.D. Richmond, Virginia
Bernard Rimland, Ph.D. San Diego, California
Marvin Boris, M.D. Woodbury, New York
Boyd E. Haley, Ph.D. Lexington, Kentucky
Elizabeth Mumper, M.D. Lynchburg, Virginia
Cindy Schneider, M.D. Phoenix, Arizona
Stephanie Cave, M.D. Baton Rouge, Louisiana
Paul M. Hardy, M.D. Hingham, Massachusetts
James Neubrandner, M.D. Edison, New Jersey
Lauren W. Underwood, Ph.D. Diamondhead, Mississippi
Richard Deth, Ph.D. Boston, Massachusetts
S. Jill James, Ph.D. Little Rock, Arkansas

המוסד לחקר אוטיזם **"מחקר המביא לשינוי"**

מאז הקמתו, בשנת 1967, היה **המוסד לחקר אוטיזם**, The Autism Research Institution, [להלן: **ARI**] בחזית הקדמית של המחקר בגורמים ובטיפול באוטיזם. באותה תקופה, נחשב האוטיזם כהפרעה פסיכולוגית אשר נגרמה בשל דחיית הרגשית של האם את ילדה. ביטולה של תיאוריית "האשם את האם" נזקפת לזכותו של דוקטור ברנרד רימלנד [PhD Bernard Rimland], כמו גם הובלתו את מחקר האוטיזם למסלולו הנוכחי בחיפוש אחר תשובות בתחום הביו-רפואי. דוקטור רימלנד הוא מייסדם של **ARI** וגם של האגודה האמריקנית לאוטיזם [the Autism Society of America].

מיזם DAN! [Defeat Autism Now!] של **ARI**, אשר הושק בשנת 1995 כתגובה לשיעור ההתקדמות האיטי להדאיג שנעשה במחקר האוטיזם. לשם חיפוש תשובות? בקצב מואץ גייס **ARI** קבוצה של מדענים ורופאים פורצי דרך מרחבי העולם. נייר העמדה בנושא דטוקסיפיקציה של כספית באוטיזם הוא אחד מיוזמות רבות של **ARI / DAN!** המנותבות לקראת התגברות על האוטיזם במהירות האפשרית.

ARI תלוי בנדיבותם של ארגונים אזרחיים מודאגים. עזרתכם תקרב את היום בו אימת האוטיזם תיעלם בין דפי ההיסטוריה.

כל התרומות נחשבות כהוצאה מוכרת לצרכי מס.

סימנו של ארגוננו הוא: 95-2548452 Federal ID No. [3] organization. 501[c]

* Autism Research Institute * 4182 Adams Avenue, San Diego, CA 92116 *
www.AutismResearchInstitute.com
Fax: 619-563-6840

8 בפברואר 2005

הקדמה לעדכון בנושא דו"ח קונצנזוס טיפולי בדטוקסיפיקציה של כספית לשנת 2005

בשנים האחרונות נתגלו חילוקי דעות רבים בנוגע לתפקיד האפשרי שממלאת הכספית כגורם סיבתי במגיפה העולמית העכשווית של אוטיזם. נראה כי ההיבטים המשפטיים והמדעיים לא יישובוֹיִיפתרו בעתיד הקרוב, אולם ברגע זה ממש ישנם ילדים אוטיסטים רבים הזקוקים לעזרה עכשיו.

החל משנת 1967 בוחן הארגון לחקר האוטיזם מגוון של טיפולים ביו-רפואיים באוטיזם. גישה אחת לבחינת האפקטיביות של הטיפולים הביו-רפואיים אשר נוסו היא באמצעות דירוג שנעשה בידי הורי המטופלים עצמם. מעל ל-23,000 הורים ענו על השאלונים שלנו. מתוך 77 התערבויות ביו-רפואיות, דורגה יעילותן על ידי ההורים והוערכה כיעילה הרבה יותר בטיפול בדטוקסיפיקציה של כספית מכל תרופה, תוסף מזון או דיאטה מיוחדת. [Parent Ratings of Treatment www.AutismResearchInstitution.com]. הטיפול בדטוקסיפיקציה של כספית דורג כמועיל בידי 73% מההורים, הטיפול באמצעות דיאטת נטולת גלוטן־לקזאין דורגה במקום השני עם 63%. זהו ממצא בלתי רגיל ומעודד אשר אין להתעלם ממנו.

המוסד לחקר האוטיזם כינס לראשונה צוות חשיבה בנושא דטוקסיפיקציה של כספית בפברואר 2001, בדאלאס, כתגובה לצורך במידע כיצד ניתן לטפל בדרך הטובה ביותר ברעילות כספית. דו"ח הקונצנזוס פורסם במאי 2001 והופץ בהרחבה הן כחומר מודפס לקריאה והן באתר **המוסד לחקר האוטיזם**.

צוות חשיבה שני התכנס בספטמבר 2004, בלוס-אנג'לס, במטרה לבחון את ההתפתחויות האחרונות בטכנולוגיות דטוקסיפיקציה. דו"ח זה מציג את ממצאיו של צוות חשיבה זה.

ברצוני להביע את תודתי העמוקה למשתתפים בצוות החשיבה של DAN! בנושא דטוקסיפיקציה של כספית, אשר ניסיונם וחווות דעתם מופיעים בדו"ח זה. תודה מיוחדת לדוקטור ג'ים אדמס, על עבודתו הנהדרת בארגון ובאיסוף החומר לדו"ח לשנת 2005 של **קונצנזוס דטוקסיפיקציה של כספית בטיפול בילדים אוטיסטים**.

דוקטור ברנרד רימלנד, מנהל
המוסד לחקר אוטיזם

מסמך קונצנזוס טיפולי: אפשרויות טיפול ברעילות כספית ומתכות באוטיזם ובלקויות התפתחותיות אחרות

מטרה

במהלך השנים האחרונות, הלכו והצטברו הוכחות קליניות ומדעיות לכך שרוב הילדים האוטיסטים סובלים מרעילות של כספית ומתכות. בנוסף על כך, נתקבלו דיווחים רבים מרופאים ומהורים על כך שסילוק כספית ומתכות עשוי להועיל לילדים אוטיסטים, לעתים מתבטא השיפור בירידה משמעותית בתסמינים האוטיסטיים. נבדקו מגוון רחב של מחוללי דטוקסיפיקציה ושל פרוטוקולים, ומטרתו של מסמך זה הוא לדון בטיעונים בעד או נגד הטיפולים המוצעים השונים. **באופן כללי, עמדת הקונצנזוס שלנו היא שסילוק כספית ומתכות אחרות הוא אחד מהטיפולים המועילים ביותר באוטיזם ובלקויות התפתחותיות אחרות.** יש צורך בהמשך המחקר, אך כטיפול אפקטיבי הוא זמין כבר כיום. כל ילד הוא יחיד ומיוחד, ולכן דו"ח זה מציג קווים מנחים כלליים יותר מאשר המלצות ספציפיות.

הוכחות לרעילות כספית בילדים אוטיסטים

קיימות הוכחות מרחיקות לכת לכך שילדים אוטיסטים רבים סובלים מרעילות כספית. בקצרה ניתן לומר כי ההוכחות מצביעות על כך שילדים אוטיסטים רמות נמוכות של גלוטתיון וציסטאין [מרכיב בגלוטתיון], שהינו מנגנון הפעולה העיקרי לסילוק מתכות רעילות כגון כספית. ילדים אלה אף נטלו כמויות גבוהות של אנטיביוטיקה אשר הפחיתו במידה ניכרת את היעילות בסילוק הכספית. בשל יכולתם המוגבלת לסילוק הכספית, לילדים אלה רמה נמוכה של כספית בשיער תינוקי [רקמה חיצונית], רמה גבוהה של כספית בשיני חלב, והפרשת כספית מוגברת - בהשוואה לקבוצת הביקורת - כאשר נטלו DMSA. תסמיני אוטיזם דומים מאוד לאלה של רעילות כספית. מחקרים אפידמיולוגיים חלוקים בדעותיהם, אך כמה מחקרים שהתפרסמו מצאו קשר הדוק בין אוטיזם לבין תימרוסל הנמצא בתרכיבי חיסון. באופן כללי נראה כי רוב הילדים האוטיסטים סובלים מרעילות כספית ויכולו להפיק תועלת בטיפול דטוקסיפיקציה. [פרטים נוספים בנושא רעילות כספית נמצאים בנספח א', ובנספח ב' ניתן למצוא פרטים נוספים בנוגע להוכחות מוצקות בנוגע לרעילות בקרב ילדים אוטיסטים].

בדיקות לגילוי רעילות כספית/מתכות

קיימות מספר בדיקות לגילוי רעילות כספית. אנו סבורים כי בדיקות פרובוקציה [אתגריות] ובדיקות נוגדנים הן השיטות הטובות ביותר, אולם לעתים דרושים מספר טיפולי דטוקסיפיקציה לפני שיתרחש סילוק כספית/מתכות במידה משמעותית. בדיקות דם, שתן, ושיער **אינן** בדרך כלל הדרך הטובה ביותר לבדיקת חשיפה ינקותית לכספית, שהיא התקופה שבה אנו מאמינים שאירעה חשיפה ראשונית זו. דרכים אפשריות נוספות לבדיקת רעילות כספית מתוארות בנספח ג'.

דם: מרבית הרופאים מנוסים בבדיקה לנוכחות עופרת בדם. רוב החשיפות לעופרת קשורות בחשיפה כרונית ממושכת, לכן שיטה זו היא הגיונית לבדיקת הימצאות עופרת, על אף שלעופרת יש רק זמן מחצית-חיים קצר בדם. אולם, זו אינה שיטה טובה לבדיקת חשיפות קודמות, משום שלכספית ולמתכות אחרות יש זמן מחצית-חיים קצרה אף יותר [שבועות] בדם.

שיער ושתן: שיער ושתן הם אמצעים של הגוף לסילוקן של מתכות רעילות, והם מושפעים גם מרמת הגלוטתיון בגוף [השולט בסילוק]. שיער צומח בשיעור של 2.5 ס"מ בחודש, לכן אורך השיער מגדיר את פרק הזמן הממוצע לחשיפה. שתן הוא אמצעי לגילוי חשיפות שאירעו לאחרונה, בד"כ במהלך הימים האחרונים. רמות הגלוטתיון נמוכות בדרך כלל בקרב ילדים אוטיסטים וגורמות ליכולת נמוכה של סילוק רעלים, לכן רמת גלוטתיון מופחתת עשויה להסוות נטל כספית גבוה בגוף. בפועל, בדיקות שיער ושתן בדרך כלל **אינן** שיטות טובות לבדיקת רעילות כספית/מתכות בילדים אוטיסטים.

בדיקת פרובוקציה [provocation test]: השיטה הטובה ביותר לבדיקת רעילות כספית/מתכות, היא באמצעות שימוש בגורמי דטוקסיפיקציה ובנוסף לכך גם איסוף שתן או צואה- תלוי באופן הסילוק. בדיקה זו מגלה שתי עובדות חשובות: 1]. המתכת נמצאת בגוף. 2]. היא מוכיחה כי גורם הדטוקסיפיקציה יכול לסלקה.

אולם, בבדיקות אלה קיימת מגבלה עיקרית אחת: טווח ההתייחסות לשתן ולצואה באופן כללי כרוכה בהשוואה לאנשים שאינם נוטלים גורמים לדטוקסיפיקציה, לכן גם תהיה נטייה לתוצאות גבוהות גם בבדיקות לאדם נורמאלי. ועל כן איש רפואה מקצועי ומנוסה צריך לנתח בזהירות את התוצאות. [למעט חריגה אחת של בדיקת DMSA לילדים אשר לגביה קיים מידע מוגבל – ראה למטה].

מגבלה נוספת היא, שמינונים נמוכים של גורמי דטוקסיפיקציה עלולים להשפיע על סילוק המתכות במידה שאינה משמעותית. עובדה זו אינה מובנת במלואה, אולם נראה כי חלקו הראשון של המינון מנוטרל בידי הגוף, ולכן ייתכן שיהיה צורך במינונים גבוהים יותר לשם בדיקות אתגריות לעומת טיפולים ארוכי-טווח. מורכבות נוספת בבדיקות אתגריות היא שגורם הדטוקסיפיקציה עשוי להיות קשור בתחילה למתכת אחת, וכך סילוקה של מתכת זו עשויה להסוות את נוכחותן של מתכות אחרות. כספית עשוי להיקשר בחוזקה לרקמות גוף וניתן יהיה לסלקה רק כאשר יתקיים סילוק כמויות משמעותיות של מתכות רעילות אחרות. אם כך, אנו ממליצים על איסוף דוגמית של שתן נקי כבסיס להשוואה, איסוף דוגמית –לאחר מתן טיפול- למחרת באותה השעה, מאפשר להשוות ישירות את השפעות הפרובוקציה על הפרשת המתכת בשתן. ההשוואה עם השתן ללא הפרובוקציה אף מסייעת במקרה ולאדם יש רמות נמוכות של קריאטינין, משום שבדרך כלל מצביעה הבדיקה על כמות יחסית של רעלים לקריאטינין. בדרך כלל הקריאטינין נמצא ברמות נמוכות בדוגמיות שתן של ילדים אוטיסטים.

בדיקות אתגריות טיפוסיות

DMSA * [מינון 9]: מינון של 10 מ"ג לקילו, 3 פעמים ביום למשך 3 ימים. יש לרוקן את שלפוחית השתן ממש לפני מתן המנה האחרונה, ואז לבצע איסוף של כל השתן למשך 8-10 השעות הבאות.

לבדיקה זו יתרון, בכך שבראדסטריט ואחרים [Bradstreet et al. 1], הגדירו אותה כטווח התייחסות לילדים טיפוסיים, בהתבססות על מחקר של 18 ילדים בריאים מול 221 ילדים אוטיסטים. החוקרים דיווחו על רמות של 15.0+/-9 mcg Hg/g-creatinine, 1.29+/-1.54 mcg Hg/g-creatinine, ושל 0.46 mcg Cd/g-creatinine ושל 0.46 mcg Pb/g-creatinine, בילדים בריאים שנטלו DMSA. רמת סילוק הכספית בקרב ילדים אוטיסטים הייתה גבוהה פי 3 בממוצע לעומת ילדים בריאים.

שימוש אוראלי DMSA [מנה יחידה]: 20-25 מ"ג לק"ג משקל גוף ביום. יש לרוקן שלפוחית ואז ליטול DMSA ולבצע איסוף שתן במשך 6-10 השעות הבאות. [אין להשתמש ב-10 מ"ג לק"ג, משום שמחקר שנעשה בידי אדמס ואחרים {Adams et al.} לא מצא הבדל גדול בין 15 ילדים אוטיסטים לבין 15 ילדים בקבוצת ביקורת]. ישנם רופאים שאינם ממליצים על שימוש במנה יחידה במינון גבוה יותר בשל החשש לתופעות לוואי, והם מעדיפים שימוש בסדרה של מינונים נמוכים יותר, כפי שהוזכרו קודם.

שימוש רקטלי של DMSA [מנה יחידה]: 25 מ"ג לק"ג משקל גוף בפתיחה, איסוף שתן בבוקר למחרת בסיר המיועד לכך, ובשקיות לאיסוף שתן עבור ילדים שטרם נגמלו מחיתולים. זמן האיסוף נע בין 12 ל-24 שעות ותלוי בהעדפות הרופאים או בסדר היום של המשפחה. **DMPS:** ישנם רופאים ב-DAN! שהתנסו בשימוש ב-DMPS ומוצאים אותה כיעילה, ואילו רופאים אחרים ב-DAN! אינם משתמשים בה. לאלה התומכים בשימוש ב-DMPS המינונים הבאים הם המינונים המוצעים כמנות יחידות:

- שימוש אוראלי - [מנה יחידה]: 5-10 מ"ג לק"ג, מנה יחידה ואיסוף שתן ב-6-12 השעות הבאות. לילדים ניתן להשתמש בטווח המינון הנמוך ואילו למבוגרים ניתן להשתמש בטווח המינון הגבוה יותר בהתאם להמלצת הרופא.
- שימוש תוך ורידי - [מנה יחידה]: מינון של 3-5 מ"ג לק"ג, ואיסוף שתן ב-6-8 השעות הבאות.

- שימוש תת-עורי [מנה יחידה]: מינון של 3 מ"ג לק"ג ואיסוף שתי ב-24-12 השעות הבאות.
 - שימוש רקטלי [מנה יחידה]: 10 מ"ג לק"ג כאשר הפתילה נשמרת בגוף לפחות כ-45 דקות, ולאחריה איסוף שתי ב-12-8 השעות הבאות.
- קיימים דיווחים בלתי רשמיים על כך שנטילה משותפת של גלוטתיון ושל DMPS, עשויה להגביר סילוק מתכות רעילות באמצעות שתי, אם כי אין זה ודאי כרגע.

בדיקות לנוגדנים כנגד מתכות והפרוטאינים הקשורים בהם

עובדה ידועה היא בתחום האימונולוגיה כי מתכות יכולות להיקשר לחומצות אמינו שונות ולהפוך לאנטיגנים. מתכות מחמצנות את החלבונים, או שהן יוצרות טבעת של חלבון-מתכת באמצעות קשור מרובה נקודות למספר שרשרות של חומצות אמינו. בהתבסס על ריאקציות כימיות אלה, יש ביכולתן של מתכות להימצא בגוף במשך שנים ולהפעיל את תאי החיסון מסוג T באמצעות שינוי ספציפי של חלבון עצמי. {23}.

שינויים אלה של חלבונים עצמיים על ידי מתכות וכימיקלים אחרים עשויים להשפיע על ייצור נוגדנים נגד כימיקלים של הפטן [haptenic chemicals]. לדוגמה: כספית, קובאלט וניקל, וחלבונים עצמיים כמו המוגלובין ואלבומין. גילויים של נוגדני IgG, IgM וIgA נגד כימיקלים של הפטן מצביעים על חשיפה כרונית לרמות נמוכות של מתכות סביבתיות וגם על תגובה אוטואימונית אפשרית.

בנוסף, קיים תיעוד לכך ששני נוקלאופרוטאינים שונים: פיברילרין וכרומטין הם מטרות למתכות אשר ממריצות את ייצורם של נוגדנים עצמיים בבני אדם. {5}

בהתבסס על ממצאים אלה ניתן לאמוד ולתעד נוגדנים נגד כספית, פיברילרין וכרומטין באנשים שנחשפו למתכות.

ייצור נוגדנים נגד כספית, פיברילרין וכרומטין התרחש בקרב 5-10% מקבוצת הביקורת, אך בקרב ילדים אוטיסטים נמצא בשיעור של 30-50%. {6}. לשם בדיקת נוכחות כספית, פיברילרין וכרומטין יש צורך ב-0.5 מ"ל של סרום. [כתובת המעבדה: www.immuno-sci-lab.com].

טיפול מקדים לדטוקסיפיקציה

קודם להתחלת טיפול בדטוקסיפיקציה חשוב לטפל במספר נושאים הכוללים הפחתת חשיפה לרעלים, שיפור תזונה, נורמליזציה של רמות גלוטתיון, טיפול בזהומי מעיים ובדיקת תפקודי כבד\כליות וספירת דם.

[1] הפחתת חשיפה לרעלים: מאחר ומטרת הדטוקסיפיקציה היא להפחית את נטל הרעלים מהגוף, חשוב מאוד להפחית תחילה את החשיפה למתכות רעילות ככל האפשר. הדבר כולל:

* הימנעות מסתימות שיניים העשויות מכספית-כסף, שהן המקור העיקרי לנוכחות כספית בקרב אמריקנים. אם לילד יש סתימות מכספית ייתכן שיש צורך להסירן לפני תחילת הטיפול בדטוקסיפיקציה. הסרת הסתימות תעשה ע"י רופא שיניים מומחה המיומן בהסרה בטוחה של סתימות כאלה באמצעות צינור יניקה בעל עוצמה ובעזרת אמצעי זהירות נוספים. על אף השימוש באמצעי זהירות אלה תיתכן עלייה זמנית בחשיפה לכספית.

* הימנעות מאכילת דגים מסוימים, בעיקר דגים גדולים [דג-חרב, טונה] אשר בהם כמויות גדולות של כספית. [מותרת נטילת שמן דגים מזוקק, שכן הוא מכיל חומצות שומן חיוניות ואינו מכיל כמויות משמעותיות של כספית]. השמנים הבטוחים ביותר לשימוש הם אלה אשר עברו בדיקה לגילוי פוליכלוריןאט ביפניל [PCB- יסוד כימי רעיל] ורעלים אחרים המסיסים בשומן.

* מים מטוהרים: יש לבדוק את המים על ידי החברה המספקת את המתקן לטיהור המים, או לפעול להסרת כל המינרלים הרעילים [ובתוכם לצערנו גם אלה החיוניים].

* רצוי לאכול מזון אורגני או לחלופין לשטוף באופן מסיבי יותר את שטח הפנים של ירקות ופירות.
* יש להשתמש אך ורק בתרכיבי חיסון שאינם מכילים תימרוסל.

[2] **מצב תזונתי:** רוב הילדים האוטיסטים זקוקים לכמויות גבוהות יותר של ויטמינים, מינרלים וחומצות אמינו אחרות. עיקר דאגתנו היא ממחסור באבץ הנפוץ בד"כ בקרב ילדים אוטיסטים. מספר גורמי דטוקסיפיקציה עלולים לגרום לאובדן מינרלים חיוניים, לכן יש צורך במתן מינרלים נוספים. טיפול נוגד חמצון הוא חשוב לשם הפחתת הסטרס החמצוני בגוף, ולשם העלאת רמות הגלוצטתיון. הויטמינים העיקריים אותם יש להוסיף הם: ויטמין סי, ויטמין אי, ויטמין בי-6, אבץ וסלניום, בנוסף למגוון רחב של תוספי ויטמינים ומינרלים. ברוב המקרים יש להימנע ממתן תוספת של נחושת, משום שבד"כ היא נמצאת ברמות גבוהות בקרב ילדים אוטיסטים. הדיון בתוספי תזונה מופיע בשלב מאוחר יותר בדו"ח זה ואף במאמר: Biomedical Assessment Options for Children with Autism by Pangborn J and Baker SM.

[3] **גלוצטתיון:** גלוצטתיון ממלא מספר תפקידים חשובים בגוף, ובכללם היקשרות למתכות רעילות וסילוקן. רמות גלוצטתיון בדם, נמוכות ב-50% בקרב ילדים אוטיסטים, לכן חשוב להביא אותן לרמות נורמאליות לפני תחילת הטיפול בדטוקסיפיקציה. אחרת ידמה הדבר כריקון מים מספינה דולפת: אפשר לרוקן מים [רעלים], אך הם ידלפו חזרה אם לא יתוקנו ה"חורים" [מחסור בגלוצטתיון]. בדרך כלל, ריכוזי הגלוצטתיון גבוהים יותר בתוך תאים, לכן כדאי לבצע את בדיקת רמות הגלוצטתיון בתוך תאים אדומים. ניתן להעלות את רמות הגלוצטתיון בכמה דרכים:

[א]. באמצעות שימוש תת-עורי או תוך ורידי. צורה חדשה של ליפוצטיקל-גלוצטתיון נראית כמבטיחה. לא ברור אם אספקת החומר בצורה אוראלית יעילה בהעלאת רמות הגלוצטתיון בדם.

[ב]. מחקר שנערך על ידי ג'יימס ואחרים [James et al] [7], מצא כי 800 מיקרוגרם של חומצה פולית ו-1000 מ"ג של TMG העלו באופן חלקי את רמות הגלוצטתיון בילדים אוטיסטים, ותוספת של זריקות מתיל-בי-12 [75 מק"ג לקילו, פעמיים בשבוע] הביאה את רמות הגלוצטתיון לנורמאליות. שימו לב כי המינון של מתיל-בי-12 הוצע ע"י ד"ר נויברנדר [Neubrandner], והזרקתו לרקמות השומן של העכוז. [שימו לב כי ד"ר נויברנדר ממליץ כעת על מינון של 64.5 מק"ג לקילו בכל שלושה ימים] [8]. תוספת של ויטמין בי-6 [גורם משלים הכרחי] עשוי כנראה להעלות אותן אף יותר. תוספת של מתיונין עשויה להועיל אף היא, אך עליה להיעשות בזהירות מרבית לאחר מתן מתיל-בי-12 על מנת למנוע תגובות שליליות. [8]

[ג]. מחקר שנערך בתלמידי קולג' על ידי סי. ג'והנסטון [C. Johnston] מצא כי תוספת של 500 מ"ג ליום של ויטמין סי העלה את רמות הגלוצטתיון ב-50%. לא נמצאה כל תועלת בהעלאת כמות הוויטמין סי ל-1000 מ"ג.

[4] **חיידקי מעיים:** לפחות 50% מהילדים האוטיסטים סובלים מעצירות ו/או משלשולים, ומחקר של רוסנו [Rosseneu] מצא כי 95% מהילדים הללו סבלו מרמות גבוהות של חיידקי קולי ומבקטריות אחרות המייצרים כמויות גדולות של אנדוטוקסינים. הימצאותם של פטריות שמר מעוררת דאגה אף היא. מספר טיפולי דטוקסיפיקציה עשויים לגרום להופעתם של חיידקים או פטריות, במישרין באמצעות אספקת מזון או באמצעות גרימת סילוק מתכות רעילות אל המעיים, תופעה זו עשויה להוות בעיה בעיקר בשימוש אוראלי בחומצה אלפא ליפואית וב-NAC. בעיה נוספת עשויה להתעורר לעתים בשימוש אוראלי ב-DMSA, פחות מכך בשימוש אוראלי של DMPS, ולעתים רחוקות עשויה לגרום לבעיות בשימוש תת עורי של DMPS. דיון מפורט יותר בסוגיה זו ניתן למצוא בנספח ד'.

5]. ניטור כבד\כליות\ספירת דם לפני דטוקסיפיקציה ובמהלכה: יש חשיבות רבה לבדיקת תפקודי כליות [BUN creatinine], תפקודי כבד [SGOT, SGPT, GGT, ALT,], AST לפני שימוש בכמה ממסלקי הרעלים, כמו כן חשוב להמשיך ולנטר את תפקודי הכבד והכליות. במקביל, יש לבצע ספירת דם הכוללת ספירת טסיות לפני דטוקסיפיקציה, משום שלכמה מסלקי רעלים עלולה להיות השפעה רעה על תפקודי הכבד והכליות, על ספירת הטסיות ועל הלימפוציטים. פירוט נוסף בהמשך.

אפשרויות טיפול בדטוקסיפיקציה

יש לשקול טיפול בדטוקסיפיקציה רק לאחר שמוצו עד תום הטיפולים המקדימים שהוזכרו בפרק הקודם. מידע נוסף על כך ניתן למצוא בפרסום הבא:

Biomedical Assessment for Children with Autism and Related Problems,
By Pangborn, J and Baker, SM, published by the Autism Research
Institute.

קיימים מרכיבים רבים שניתן להשתמש בהם לטיפול בדטוקסיפיקציה, קיימות דרכים שונות לשימוש באותם מרכיבים [עירוני תוך-וריד, שימוש אוראלי, רקטלי, תת-עורי ושימוש בפתילות]. שלוש הגורמים העיקריים מביניהם בהם נדון הם: DMSA, DMPS, TTFD בהחלטה באיזה מהמרכיבים ברצונכם להשתמש יש לשקול את יעילותו, את רעילותו, את האפשרות לאובדן מינרלים חיוניים, השפעתו על חיידקי המעיים, מעמד החוקי ואת הניסיון הקליני.

אפשרות 1: DMSA:

מעמד חוקי: השימוש ב-DMSA באמצעות פתילות אושר ע"י מנהל המזון והתרופות האמריקני [FDA] לטיפול בהרעלת עופרת בילדים אשר להם רמת עופרת גבוהה. ניתן להשתמש בתרופה זו כמו בכל תרופה אשר אושרה לשימוש, ורופאים יכולים לרשום מרשם כמו לתרופה בשימוש שונה מהתווית היצרן ["off-label"]. ניתן לרכוש תרופה זו גם ללא מרשם, אך אנו ממליצים בכל פה ליטול תרופה זו רק בפיקוחו של רופא בעל ידע.

יעילות: הוכח כי יש ביכולתה של DMSA לסלק טווח רחב של מתכות רעילות, כולל עופרת, כספית, ארסן, כספית, בדיל, ניקל ואנטימון. מחקרים שנעשו בבעלי חיים הוכיחו כי DMSA יכולה להפחית ביעילות את רמות הכספית בכליות וברקמות רבות אחרות, אך כנראה שאין ביכולתה לחדור אל תוך תאים או לעבור את מחסום הדם-מוח [BBB]. מחקרים אחדים הראו כי אין ביכולתה של DMSA להפחית את רמות הכספית במוח של בעלי חיים.

ספיגה\סילוק: כאשר נוטלים DMSA דרך הפה, כ-20% מהחומר נספג בדם בתוך 2-4 שעות. {11}. תהליך הסילוק איטי הרבה יותר ואורך כיומיים. {12}. DMSA מופרש בעיקר בשתן כ-DMSA-ציסטאין דו-תגפורת.

בדיקות לפני השימוש ב-DMSA ובמהלכו:

* מכיוון ש-DMSA מופרש בעיקר בשתן, חשוב מאוד לבדוק תפקודי כליות מדי חודשיים-שלושה.

* שימוש ב-DMSA לטווח ארוך עשוי לגרום לדיכוי צמיחת תאי מח-עצם, לכן חשוב מאוד לבצע ספירת דם וספירת טסיות.

* DMSA עשוי לגרום לנזק בכבד, לכן חשוב לבדוק אנזימי כבד [ALT, AST, GGT].
* ידוע כי DMSA מכפיל כמעט את קצב הפרשת האבץ, לכן יש לבדוק את רמות האבץ לפני הטיפול ובמהלכו, כיוון שרמות האבץ נמוכות בד"כ בקרב ילדים אוטיסטים. אם

מתגלה מחסור באבץ, יש לספק תוספת על מנת לשמור על רמות נורמאליות. אם הרמות נשארות נמוכות לאחר מתן התוספת, ייתכן שיהיה צורך במתן מינונים גבוהים של אבץ [50-100 מ"ג].

* DMSA מגביר הפרשת נחושת {12}. בדרך כלל רמות הנחושת גבוהות בקרב ילדים אוטיסטים, לכן יש בטיפול תועלת רבה, אך יש לבדוק את רמות הנחושת לפני הטיפול ובמהלכו.

* DMSA אינו משפיע על סילוק של ברזל, סידן או מגנזיום. {12}

צורות שימוש ב-DMSA

שימוש אוראלי: שימוש אוראלי ב-DMSA היא הצורה הנפוצה ביותר. נראה כי אחוזי הספיגה הם כ-22%. {11} מגבלתה היחידה של צורת שימוש זו היא החמרה של תסמיני מע' העכול בקרב 10-20% מהילדים האוטיסטים, כנראה משום שהחומר שאינו נספג עשוי לשמש כמזון לבקטריות/שמרים של המעי.

שימוש תוך-ורידי: מינהל המזון והתרופות האמריקני לא אישר שימוש תוך ורידי של DMSA

ואין בשלב זה עבודות מחקר אמינות בנושא.

שימוש רקטלי: קיים ניסיון מועט בלבד בשימוש בפתילות רקטליות. נראה כי יש לפתילות יתרונות דומים לזו של שימוש אוראלי [ספיגה איטית יותר], אך הם נוטים לעודד במידה פחותה יותר את צמיחת חיידקי המעי. צורת שימוש זו לא אושרה על ידי מינהל המזון והתרופות האמריקני, אך רוקח יכול להרכיב באישורו של רופא.

במידה ומשתמשים בפתילות, ניתן להשתמש באותם זמני נטילה, אולם בשל תנועתיות המעי נטילה יומיומית קבועה עשויה לגרום לאי-נוחות בשל הצורך להשאיר את הפתילות בגוף למשך 30-45 דקות. אפשרות אחרת היא להחדיר את הפתילה כאשר הילד ישן.

קביעת הרכב המינון הנכון לטיפול דטוקסיפיקציה מושפעת גם מפרטי המטופל. הורים רבים נותנים לילדיהם פתילות במינון של 10 מ"ג לקילו, 3 פעמים ביום, אולם קיימות גם ראיות לכך שמנה יומית חד-פעמית אינה גורמת לתופעות לוואי ועשויה להתאים יותר לילדים אשר יש להם יציאות יותר מפעם אחת ביום.

בנוסף לכך, פתילות אינן יכולות להכיל יותר מ-500 מ"ג של DMSA, לכן יש להתאים מינון זמני חלוקה שונים לילדים בוגרים יותר. כמו בכל שימוש בתרופה רקטאלית, תתכן הופעת פריחה מקומית.

מינונים זמני חלוקה מומלצים:

המינון ל-DMSA בשימוש אוראלי צריך להיות במנות של 10 מ"ג לקילו משקל גוף, לא יעלה מעל 30- מ"ג/ג"גיום, והמנה המרבית היומית לא תעלה על 500 מ"ג לקילו [1500 מ"ג/גיום]. נמצא כי חריגה ממגבלות אלה גרמה במספר מקרים לתופעות לוואי ולרעילות.

מרבית הרופאים ממליצים על נטילת התרופה בכל 8 שעות, אך מספר רופאים ממליצים על נטילתה בזמנים תכופים יותר [אך באותה כמות יומית].

מחזורי טיפול טיפוסיים הם נטילת התרופה במשך 3 ימים, ולאחריהם הפסקה של 11 ימים. דרך זו מאפשרת קיום מחזורי טיפול נוחים של שבועיים. מחזורים אלה יכולים להימשך כמה חודשים עד אשר בסילוק השתן מתגלה כי הרמה ירדה לטווח ההתייחסות.

בשימוש רקטלי [פתילות] לא יעלה המינון על 25 מ"ג לקילו, פעם אחת ביום למשך 3 ימים ולאחר מכן הפסקה של 11 ימים.

בטיחות:

יש לפקח על רמות האבץ והנחושת בגוף, משום ש-DMSA מגביר במקצת את קצב הפרשתם. יש לספק תוספות אבץ במהלך הטיפול. קטלוג התרופות [Physician's Desk Reference] מדווח על תופעות הלוואי הבאות בעקבות נטילת DMSA במשך

19 יום: אי-נוחות בקיבה ובמעיים בקרב 12% מהמטופלים; כאבי גוף [5%]; עלייה בסרום טראנסאמינז [4%]; שיעול/כאבי גרון [4%]; פריחה [3%]; ישנוניות [1%]; גירוי בעיניים/אוזניים [1%]. שימוש ממושך עשוי לגרום לעלייה באנזימי הכבד ולירידה בייצור תאי מח עצם בקרב פחות מאחוז אחד מהמטופלים.

אולם, כאשר משתמשים ב-DMSA במסגרת לוח זמנים של נטילת תרופה במשך 3 ימים ולאחר מכן הפסקה של 11 יום, הסיכויים להופעת תופעות הלוואי הנ"ל בד"כ נמוכים. אם הסימפטומים הנ"ל חמורים דיים, הפחתה במינון התרופה תביא בד"כ להקלה בסימפטומים. לעתים מפתחים המטופלים במהלך הטיפול פריחה עורית חטטית [rash maculopapular], אין להתבלבל בין תופעה זו לבין תגובה אלרגית. [13]. במקרים מסוימים דווח כי במהלך הטיפול, או זמן קצר לאחריו חלה נסיגה זמנית בשפה ובהתנהגות ילדים אוטיסטים. הפחתה במינון התרופה עשוי לגרום לתסמינים הללו להיות מטרידים פחות. הניסיון הרפואי מראה כי ילדים, אשר חלה נסיגה במצבם בתחילת הטיפול, יסבלו מכך פחות ככל שיתקדמו הטיפולים.

תופעות לוואי רציניות כתוצאה משימוש ב-DMSA הן נדירות ביותר וכוללות: תגובה אלרגית, פירוק טוקסי של העור [Toxic epidermal necrolysis], האדמה רב-צורנית של העור [Stevens-Johnson Syndrome] [1]. כמו כן, עלולה להתרחש ירידה מסוכנת וחרוגה של תאים לבנים במחזור הדם [נויטרופניה] ונסיגה בספירת טסיות דם [טרומבוציטופניה]. [1]. אמנם הפחתה במינון עלולה להפחית מחומרת הנויטרופניה וטרומבוציטופניה, אך ירידה מסוכנת בספירת התאים מצריכה הפסקת הטיפול ופניה לרופא.

לא קיים דיווח על תגובה בין-תרופתית בין DMSA לבין אנטיביוטיקה המכילה גופרית. אם יש למטופל רקע של אלרגיה למרכיב אלקאלי של די-תיוול [למשל, DMPS, DMPA, Dimercaprol/BAL], הם אינם יכולים להיות מועמדים לטיפול ב-DMSA, תלוי בחומרת התגובה. אם התגובה הייתה מתונה או לא מוגדרת, בדיקה של מינון נמוך עשויה לפתור את הבעיה. פירוק טוקסי של העור ואודם רב-צורני של העור מתרחשים ללא דפוס ניתן לחיזוי והאטיולוגיה שלהם אינה ברורה דיה. שתי התגובות הללו עלולות להופיע לאחר הטיפול הראשוני או לאחר מספר חודשי טיפול. נתקבל דיווח כי שתי התגובות הללו הופיעו רק פעמים בודדות בהקשר לטיפול ב-DMSA על אף שעשרות אלפי ילדים נטלו את התרופה. האדמה רב-צורנית של העור [תסמונת סטיבנס-ג'והנסון] היא הפרעה דלקתית של העור ושל הריריות. תסמונת זו הינה תהליך חיסוני שנעשה ע"י לימפוציטים. מאפייניה הם פצעים בצורה הייחודית לה, כאבי גרון, כיבים בריריות וחום. תסמונת סטיבנס-ג'והנסון מופיעה בדרך כלל כשבוע לאחר תחילת הטיפול וברוב המקרים תיעלם מאליה עם הפסקת נטילת התרופה. עם זאת, היא עלולה לגרום לסיבוכים בעור ובריריות, אך בעזרת טיפול תומך תיעלם התסמונת בתוך מספר שבועות.

פירוק טוקסי של העור [TEN], היא התגובה החריפה ביותר לתרופה ועלולה להיות קטלנית במקרה שלא תזוהה. תחילתה היא ברוב המקרים אקוטית ומתאפיינת בנמק עורי ללא דלקת משמעותית בעור. הפתולוגיה שלה אינה מובנת דיה אך היא גם נפתרת מאליה ברגע שמעלימים את הגורמים המעוררים אותה. לא קיימים טיפולים ספציפיים מלבד טיפול תומך והקלה בתסמינים. אין הוראת נגד להמשך הטיפול ללא סיבה משכנעת. כמובן שתגובה אלרגית, פירוק טוקסי של העור, תסמונת סטיבנס-ג'והנסון הנם סיבה מובהקת להפסקת הטיפול.

יתרונות: רופאים רבים של DAN! דיווחו על סימנים לשיפור ניכר במצבם של ילדים אוטיסטים לאחר טיפול ב-DMSA, על אף שהסימנים לשיפור לוו לעתים בבעיות מעיים. בכללם ניתן לראות התקדמות מהירה ביכולת לשונית, אינטראקציה חברתית טובה יותר, שיפור בקשר עין וירידה בפעולות גירוי עצמי (STIMMING). ילדים עם בעיות מוטוריות חוו שיפור משמעותי בכוח ובקואורדינציה.

מחקר "פתוח" על טיפול ב-DMSA נערך ע"י א. הולמס [A. Holmes] {15}. במחקר זה נעשה שימוש באותו מינון המוצע במחקרנו [10 מ"ג לק"ג למשך 3 ימים ולאחר מכן הפסקה של 11 יום] לתקופה של לפחות 6 חודשים. קבוצת הגיל הצעירה ביותר [שנה עד 5 שנים] קיבלה החל מהחודש השלישי תוספת של חומצת אלפא-ליפואית, על מנת להגביר את קצב סילוק הרעלים. אלה הן תוצאות מחקר זה:

לא חל כל שיפור – 10%

שיפור קל – 15%

שיפור מתון – 39%

שיפור משמעותי – 36%

הגדרות:

- **אין כל שיפור**
- **שיפור קל:** חיבור של משפט בן מילה או שתיים, יכולת הבעה מילולית של רצונות
- **וצרכים,** אין יכולת לפתח שיחה.
- **שיפור מתון:** יש שיפור, קיים עיכוב בשפה אך יש שימוש במשפטים ומענה לשאלות.
- **שיפור משמעותי:** חינוך במסגרת לימודים רגילה, עיכוב מינימלי בשפה [אם בכלל], קשר עין ואינטראקציה חברתית נורמלים.

יתרונות תוספת חומצה אלפא-ליפואית היו פחותים בקרב ילדים גדולים יותר ובני-נוער. מספר רופאים אחרים דיווחו על תוצאות דומות. [Cave, Bradstreet, El-Dahr].

יתרונות חומרים נוגדי חמצון: DMSA הוא גם בעל השפעה נוגדת חמצון, יתכן כי חלק מיתרונותיו של DMSA הם משום שהוא משמש גם כחומר נוגד חמצון. מחקר שנעשה לאחרונה בידי ג'יימס ואחרים {7} מצא כי ילדים אוטיסטים היו בעלי יחס גבוה יותר של גלוטתיון מחומצן/לגלוטתיון מחוזר. מחקר של Chauan {16}, מצא כמות גבוהה של ח.שומן מחומצנות, ומסמך של McGinis {17} דן בפירוט רב יותר בנושא סטרס חמצוני בקרב ילדים אוטיסטים. בדרך כלל נראה כי סטרס חמצוני הוא נושא חשוב בקרב ילדים אוטיסטים, לכן השפעתו נוגדת החמצון של DMSA עשויה להיות חשובה.

אפשרות 2: DMPS:

מעמד חוקי: DMPS לא אושרה ע"י מנהל המזון והתרופות האמריקני. רופאים יכולים להרכיבה באופן אישי בעזרת רוקח, אך עליהם לידע את מטופליהם בנוגע מעמדו הניסויי בארצות הברית. כמו כן, עליהם לצרף לתיקו הרפואי של כל מטופל הנוטל DMPS מסמך המאשר את הסכמתו לכך. באירופה הוא מופץ בהרחבה כתרופה הניתנת ע"י מרשם, ובגרמניה היא נמכרת כתרופה ללא מרשם.

יעילות: DMPS היא תרכובת כימית אפקטיבית, הפועלת בעיקר נגד כספית אך גם נגד עופרת, קדמיום, כסף, בדיל וארסן. מחקרים שנערכו בבעלי חיים הראו ש-DMPS יכול להפחית את רמות הכספית בכליות וברוב האברים האחרים. מחקר שנערך בבעלי חיים לאחרונה ע"י פיינגרי ואחרים [Pinegree et al.] {18}, הצביע על כך ששימוש חוזר ונשנה בתרופה עשוי להפחית במתינות את רמת המתיל-כספית במוח, אך השפעתו על כספית אנאורגנית פחותה. [מחקרו של פיינגרי מצא כי DMPS מעלה תחילה את רמת הכספית במוח אם הנטל על הגוף הוא גבוה, כנראה באמצעות הובלתה מן הגוף אל המוח, הדבר קשור כנראה לתופעות לוואי חולפות. שימוש חוזר ונשנה מפחית בסופו של דבר את רמת הכספית במוח].

חילוף חומרים/סילוק: DMPS מתפרקת בגוף במהירות והופכת לדו-תגפורת [disulfide]. DMPS מופרשת קודם כל בשתן [84% ממנת עירוי הופרשה בשתן בתוך

96 שעות] {19}. כאשר ניתנת DMPS בעירוי, 12% ממנה מופרשת כתרופת האם, ו-88% מופרשת כדו-תגפורת. תרופת האם הופרשה במהירות [זמן מחצית חיים של 1.8 שעות], אך הדו-תגפורת הופרשה בקצב איטי הרבה יותר. בסיכומו של דבר, לתהליך הפרשת DMPS כולו היה זמן מחצית-חיים של 20 שעות. סילוק כספית מתרחש בהצלחה באמצעות הפרשת שתן ע"י שימוש בתרופת האם ונגזרותיה. כאשר היא ניטלת בצורה אוראלית, זמן מחצית-חיים לסילוק הוא 4.4 שעות ל-DMPS שלא עברה שינוי, ו-9.6 שעות כאשר היא עוברת שינוי. {20}. [כנראה שזמן מחצית-חיים בשימוש אוראלי קצר יותר, משום שנטילה דרך הפה מצריכה מעבר דרך הכבד, שם הוא מתפרק]. סילוק כספית קשור באופן הדוק [0.92] לסילוק DMPS שלא עברה שינוי, ומגיע לשיא בערך שעתיים לאחר הבליעה. זמן מחצית-חיים בשימוש תת-עורי אינו ידוע, אך כנראה שהוא מעט ארוך יותר מזה של שימוש באמצעות עירוי.

בדיקות לפני תחילת הטיפול:

מומלץ לערוך את הבדיקות הבאות לפני תחילת הטיפול ב-DMPS:

- ספירת דם כולל ספירת טסיות [CBC]
- פאנל מלא של בדיקות דם כימיות, כולל אנזימי כבד [טראנסאמינז].
- מספר רופאים ממליצים לערוך גם את הבדיקות הבאות:
- מינרלים בכדוריות דם אדומות [RBC]
- רמות סרום נחושת ואבץ [DMPS עלול לגרום לירידה ברמתם בדם]
- בדיקת ברזל

במהלך הטיפול, יש להמשיך ולעקוב אחרי ספירת דם, תפקודי כבד וירידה במינרלים בכל חודשיים-שלושה.

צורות שימוש ב-DMPS:

שימוש אוראלי: נראה כי אחוזי הספיגה באמצעות שימוש אוראלי הם 39%, אחוזים גבוהים בהרבה מאשר בטיפול ב-DMSA. {19}. נראה כי השימוש בצורתה האוראלית של התרופה גורם להרבה פחות בעיות של אי-נוחות במעיים לעומת DMSA. הסיבה לכך ככל הנראה היא בשל שימוש במינונים נמוכים הרבה יותר, הספיגה טובה יותר וכך מעט DMPS נותרת זמינה לחיידקי מעיים/שמרים. ניתן להרכיב כתרופת עיבור ילדים שאינם בולעים טבליות. לעתים מתלוננים ילדים הנוטלים DMPS על אי-נוחות בבטן ולא התכווציות, בעיקר בצורתה האוראלית. שימוש תוך-ורידתי: הסבירות לאי-נוחות בקיבה ובמעיים נמוכה יותר בשימוש תוך-ורידתי. מספר רופאים מ- **DAN!** מצאו כי השימוש ב-DMPS תוך-ורידתי הנו אפקטיבי ובטוח לטיפול בילדים אוטיסטיים. אולם מרבית רופאי **DAN!** אינם מנוסים בטיפול בשיטה זו, לכן דרושים מחקר וניסיון נוספים לפני ששיטת טיפול זו תזכה להמלצה לשימוש כללי.

שימוש מעבר-עורי: (TRANSDERMAL) לאחרונה נתקבלו דיווחים עדכניים מבוטאר [Buttar] {21} ורופאים אחרים הנוגעים ליתרונות השימוש המעבר-עורי. נטען כי שיטה זו הנה דרך קלה ולא פולשנית לטיפול דטוקסיפיקציה. נראה כי בשיטה זו יש פחות מקרים של תופעות לוואי בקיבה ובמעיים [כמו למשל גידול יתר בפתוגנים] בהשוואה לשימוש אוראלי. מספר רופאים קבעו כי לאחר החודש הראשון לטיפול תחול החמרה זמנית בהתנהגותם של רק שליש מהילדים שטופלו בשיטה זו. בדרך כלל ההחמרה תמשך כחודש בערך לפני שיחול שיפור. קיימות מספר נוסחות לתרכובות, והיתרונות היחסיים של הנוסחות השונות אינן ברורות כרגע.

מינונים וזמני חלוקה מומלצים:

שימוש אוראלי: המינונים הנפוצים הם 1-2 מ"ג לקילו משקל גוף, 3 פעמים ביום, סך כל המינון: 3-5 מ"ג לק"ג משקל גוף ביום. מחזורי הטיפול האופייניים הם נטילת התרופה

במשך 3 ימים, ובהמשך הפסקה של 11 יום היוצרים מחזורים נוחים של שבועיים. ניתן להמשיך במחזורי טיפול אלה במשך מספר חודשים עד לאחר קבלת רמות תקינות באסוף שתן.

שימוש מעבר-עורי: המינונים הנפוצים הם 1.5 מ"ג לק"ג משקל גוף- אחת ליומיים. במקרה של תופעות לוואי, ניתן להפחית במינון ל-1 מ"ג לקילו או להפסיק את הטיפול לחלוטין אם התופעות רציניות. ישנם רופאים הממליצים על מתן תוספת של מינרלים בלבד [במינון כפול מהרגיל] בימים שלא משתמשים ב-DMPS, על מנת להפיק תועלת מרבית מיעילות התרופה ועל מנת לצמצם אובדן מינרלים חיוניים. בדרך כלל משך הטיפול יכול לארוך מספר חודשים עד שנה.

שימוש רקטלי: המינונים הנהוגים הם 10 מ"ג לקילו, פעם ביום למשך 3 ימים ובהמשך הפסקה של 11 יום.

בטיחות:

הציטוט המובא לפניכם הוא מתוך הוראות השימוש של Heyl's Dimaval [DMPS]:

"לעתים יכולים מטופלים לפתח צמרמורות, חום או תגובה עורית. טבען של ריאקציות אלה הוא כנראה אלרגי, כמו למשל, גירוד או פריחה [exanthema], ריאקציות אלה נעלמות בדרך כלל ברגע שהטיפול מופסק. ריאקציות עוריות אלרגיות חמורות [למשל erythema exudativum multiforme או תסמונת סטיבן-ג'והנסון] נצפו במקרים בודדים בלבד.

כאשר נמשך הטיפול ב-DMPS תקופה ארוכה, היא עשויה להשפיע על מאזן המינרלים בגוף, בעיקר על רמות האבץ והנחושת. מתן DMPS מנייד את הכספית המצויה בגוף. במקרים מסוימים פעולה זו עלולה לעורר את הסימפטומים הקליניים של הרעלת הכספית.

בחילות או הקאות מופיעים לעתים רחוקות לאחר טיפול ב-DMPS. במקרים מסוימים עשויה רמת הטראנסמינאז לעלות".

אם כן, יש חשיבות למעקב אחרי רמות אבץ ונחושת, ולהוסיף אבץ וכנראה גם נחושת, אם הם ברמה נמוכה.

יתרונות:

כמה מרופאי DAN! ואף רופאים אחרים דיווחו על יתרונות השימוש ב-DMPS הן בצורה האוראלית והן בשימוש מעבר-עורי. רוב היתרונות הראויים לציון שבשימוש המעבר-עורי ניכרים בתחום החברתי ובתחום השפה. נראה כי DMPS בשימוש מעבר-עורי אפקטיבי יותר בסילוק כספית מאשר DMSA. באטאר [Buttar] טוען [במאמר שטרם פורסם] {21} כי בקרב 19 מתוך 31 מטופלים אשר השתמשו ב-DMPS בצורה מעבר-עורי עם גלוטתיון במשך לפחות שנה, בנוסף לטיפולים כמו דיאטה קפדנית, תוספות תזונתיות, תוספות מינרלים וטיפולים אנטי-פתוגנים, נעלמו כל התסמינים לאוטיזם.

אפשרות 3: TTFD [Thiamin Tetrahydrofurfuryl Disulfide]

מעמד חוקי: TTFD לא אושרה ע"י ה-FDA. רופאים יכולים להרכיבה עבור חולים בודדים באמצעות רוקח. ה-FDA העניקה אישור ל- D. Lonsdale לערוך ניסויים קליניים בבני אדם הנוטלים TTFD בשימוש מעבר-עורי.

יעילות: TTFD היא טבעת תיאזוליום דו-תגפורת פתוחה [נגזרת של תיאמין]. היא מחזרת על פני קרום התא וטבעת התיאזוליום נסגרת בתוך התא כדי לספק תיאמין חופשי. המרקפטן השלדי נשאר מחוץ לתא הופך קשור לאלבומין ועשוי ליצור כלציה חלשה למתכות המגיבות עם גפרית. (SHRM).

TTFD פעילה בעיקר בשל פוספורילציה של התיאמין החופשי התוך-תאי כדי ליצור פירופוספט [TPP] ותיאמין טריפוספט [TTP], לכן הוא מזרז אנרגיית מטבוליזם. מחקרים שנערכו על בעלי חיים מראים ש-TTFD גורמת לסילוק SHRM דרך המרה והשתן. כאשר ניתנה התרופה בצירוף עם כלטורים נוספים- הריכוז בשתן של מתכות אלה היה גבוה יותר יחד מאשר כל חומר בנפרד.

במחקר ניסיוני {22} חל שיפור קליני ב-8 מתוך 10 ילדים עם ASD אשר טופלו בפיתול TTFD ואצל כמה מהם הייתה עלייה משמעותית ברמת ה-SHRM בשתן.

בדיקות לפני תחילת הטיפול: מחסור ב-TTP נתגלה ע"י בדיקת פעילות טראנסקטולז בכדורית דם,

[TKA] והאפקט של הוספת TTP לריאקציה [TPPE]. הבדיקה אינה הכרחית לשימוש ב-TTFD כטיפול. במחקר ניסיוני שנערך בילדים עם ASD, רק ל-2 מתוך 10 ילדים היה מחסור ב-TTP בתחילה, ולא היווה מדד לתוצאת הטיפול. בדיקה זו אינה נותנת כל אינפורמציה על רמת ה-TTP, ניתן להתקשר למספר טלפון בארה"ב לשם קבלת מידע מעבדתי על TKA. [1-888-WSTLAKE].

צורות שימוש ב-TTFD:

הצורה המועדפת לשימוש אורלי ב-TTFD היא בנטילת גלולות מצופות, שכרגע אינן זמינות לרכישה בארה"ב. ניתן להרכיב TTFD וליטול אותה בקפסולות דרך הפה, בפיתול או בשימוש מעבר-עורי. עקב טעמה המר במיוחד של אבקת TTFD לא מומלץ על פתיחה וריקון של הקפסולה אם יש צורך להשתמש בה בצורה זו לילדים.

מינונים זמני חלוקה מומלצים: ניתן לספק 50 מ"ג פעם או פעמיים ביום לזמן בלתי מוגבל, כיוון שזוהי שיטה יעילה לאספקת ויטמין בי-1. אין הגדרת זמן לסיום הטיפול. **TTFD בשילוב עם גלוטתיון:** קיימים דיווחים עדכניים על כך שיעילותה של TTFD אף מתגברת כאשר היא ניתנת בשילוב עם גלוטתיון בשימוש תת-עורי. שילוב זה אף מגביר בצורה משמעותית את ריחה החריף של TTFD.

בטיחות: TTFD מתועדת כיוצאת דופן בבטיחותה לשימוש, גם כאשר ניתנה במינונים גבוהים יותר מהמינון התרפויטי בקרב בני אדם. מחקרים הראו שכאשר סופקה במינונים גבוהים לחיות הרות, השימוש בה לא פגע בעוברים. פתילות רקטליות עלולות לגרום לפריחה באזור האנאלי, אך היא נעלמת עם הפסקת הטיפול. בשימוש מעבר-עורי עשויים להופיע פריחות וגירויים מקומיים, ניתן לפתור זאת בקלות באמצעות שינוי מקום מריחת התרופה. נראה כי הסיבה לכך היא החומרים הלא פעילים בתהליך הכנת התרופה, ולא אפקט ישיר של TTFD. בקרב מטופלים מסוימים אשר נטלו TTFD בשימוש רקטלי או מעבר-עורי, נוצר ריח חריף. לא נרשמה תופעה דומה בטיפול בשימוש אוראלי. בדרך כלל נעלם ריח זה בהדרגה ככל שנמשך הטיפול ונראה שהוא קשור למטבוליזם המתרחש עם המרקפטן השלדי, וכנראה גם להפרשתן של מתכות רעילות. קבוצה פרוסתטית זו נחקרה היטב והיא אינה קשורה לרעילות כלשהי.

יתרונות: רבים מרופאי DAN! דיווחו על שיפור קליני בקרב מטופלים עם ASD אשר השתמשו ב-TTFD, בעיקר בעקבות שימוש בצורתה המעבר-עורית. לעתים חלה הרעה

בתחילת הטיפול, כפי שקורה לעתים כאשר ניתנים לילדים עם ASD תוספים תזונתיים, אך בהמשך הטיפול עשוי לחול שיפור. המחקר היחיד שפורסם הוא של Londale ואחרים {1}. מחקרים על שתן לפני ואחרי שימוש ב-TTFD, הצביעו על ריכוז גבוה של SHRM בשתן של חלק מהמשתתפים, עובדות אלה אף אושרו בתצפיות שנערכו בידי אחרים.

תוספות מינרלים

ילדים אוטיסטים סובלים בדרך כלל ממחסור במספר רב של מינרלים, זאת בשל תזונה דלה [לעתים בגלל העדפות מזון ייחודיות], ספיגה דלה ובשל גורמים נוספים שאינם ברורים. המחסור באבץ הוא הבולט ביותר. יש לספק תוספת אבץ לפני הטיפול, במהלכו ואף לאחר גמר הטיפול. כאשר מסופק אבץ ביחד עם DMSA, הם יהפכו לתרכובת אשר תיספג בצורה טובה יותר. {23,24}. מומלצת הוספה של אבץ פשוט במינון של 1-2 מ"ג לקילו משקל גוף ביום [המינון המרבי הוא: 50 מ"ג ליום, אלא אם כן צוין אחרת ע"י תוצאות מעבדה שהעידו על מחסור בולט]. יתכן כי יהיה צורך במינון גבוה יותר-יש לבדוק רמות אבץ בפלסמה, כדוריות דם אדומות או טסיות כסמנים לצורך מינונים גבוהים יותר.

ילדים אוטיסטים סובלים לעתים ממחסור בסלניום. יש לפעול בזהירות, משום שמינרל זה הוא בין הבודדים היכולים לגרום לרעילות משמעותית, אם הוא נמצא בכמויות גבוהות מהרגיל. במקרה שלא קיימות תוצאות מעבדה המצביעות על מחסור חמור יש להגביל את הוספת הסלניום למינון של 4 מק"ג לקילו משקל גוף ביום.

המינרלים העיקריים שיש בהם בדרך כלל מחסור אצל ילדים אוטיסטים הם: מגנזיום, מוליבדום, מנגן, ונדיום וכרום. ניתן לספק אותם כתוסף מולטי-מינרלי. יש להבטיח כי תוסף זה אינו מכיל נחושת, בד"כ ילדים אוטיסטים סובלים מעודף של מינרל זה ותוספת כזו עלולה להחמיר את המצב.

תוספת ויטמינים

על אף שהדעה הרווחת היא ש"האמריקני הממוצע" מקבל את כל הויטמינים והחומרים המזינים להם הוא זקוק באמצעות תזונה מאוזנת, קיימות מספר סיבות לכך שהמצב שונה בקרב ילדים אוטיסטים. ראשית, לעתים נדירות ניזונים ילדים אוטיסטים מתזונה מאוזנת. בדרך כלל הם מוכנים לאכול מספר מוגבל מאוד של דברי מאכל, ואלה כמעט ואינם כוללים את אבות המזון העיקריים. ייתכן כי הם סובלים מספיגה נמוכה של ויטמינים ומינרלים בשל פירוק מזון לקוי ודלקות בקיבה ובמעיים. מחקר שנערך על ידי Audhya בקרב 180 ילדים אוטיסטים וקבוצת ביקורת של 80 ילדים, מצא - כי לילדים אוטיסטים רבים היו רמות נמוכות של רוב הויטמינים ושל מספר מינרלים {60}. לעתים קרובות הם שרויים בסטרס חמצוני משמעותי {7}, ולכן יש צורך בשימוש במינונים גבוהים של חומרים נוגדי חמצון. לפיכך, מומלץ לספק לילדים אלה תוספות רחבות טווח של מולטי-ויטמינים מינרלים בנוסף לכמויות גבוהות של ויטמין סי.

ויטמין C: נוגד חמצון חשוב, ויטמין סי עשוי להיות מועיל ביותר לילדים אוטיסטים. מחקר כפול סמויות, מבוקר-פלצבו של ויטמין סי במינון גבוה [110 מ"ג לק"ג למשך 10 שבועות] מצא כי יש תועלת רבה במתן ויטמין סי. {25}. מכיוון שזהו ויטמין מסיס במים, יהיה זה נדיר להבחין ברעילות, על אף שיתכן הופעת גבישי חומצה אסקורבית בשתן [ופוטנציאל לאבנים בכליות] כתוצאה משימוש ממושך במינונים גבוהים במיוחד. (במתן תוך ורידי). תופעות הלוואי השכיחות יותר כתוצאה משימוש במינון גבוה של ויטמין סי [ובד"כ במינונים של מעל 2000 מ"ג ביום], הן אי-נוחות בדרכי העיכול ושלשולים. שימוש ברכיבים ממתנים בתכשיר הרפואי או באסטרים של ויטמין סי, יכולים להפחית

משמעותית את הופעתם של תופעות לוואי בקיבה ובמעיים, כמו גם חלוקה למנות. יש להתחיל בהוספת ויטמין סי במינון של 5-10 מ"ג לק"ג משקל גוף ביום ולהגדיל בהדרגה עד לרמה שהגוף יכול לשאת אותה בלי לפתח תופעות לוואי. יש מטופלים אשר יוכלו לשאת כמות כזו ולמעשה אף יזדקקו ליותר מאשר 50 מ"ג לקילו ביום.

ויטמין E: ויטמין נוסף מקבוצת הויטמינים נוגדי החמצון, ויטמין אי זוכה לאחרונה ליחסי ציבור טובים יותר מויטמין סי. מכיוון שהוא מסיס בשומן הוא יכול להצטבר אם ניטלת כמות מופרזת ממנו. מינון בטוח של 2-4 מ"ג לק"ג ביום [3-6 יחידות בינ"ל לקילו ביום] הוא בגדר התחום הבטוח. טוקפרולים מעורבים הנם התכשירים המועדפים. תוספי ויטמין אי רבים עשויים מפולי סויה ועלולים לגרום לבעיות בקרב ילדים הרגישים למוצרי סויה. מכיוון שויטמין אי חשוב במניעת חמצון של חומצות שומן, ייתכן שיהיה צורך במתן כמות נוספת, במקרה ומדובר בילד המקבל גם תוספות חומצות שומן חיוניות.

ויטמין B6: ויטמין בי-6 דרוש לשם ריאקציות אנזימטיות רבות, כולל ייצור ציסטאין, מרכיב בגלוטתיון. וויטמין בי-6 יכול להימצא כויטמין בי-6 [פירידוקסל, פירידוקסין], או פירידוקסל-5-פוספט [P5P]. מינונים של בערך 17 מ"ג לק"ג ביום של פירידוקסל HCl [עד 500-1000 מ"ג] נמצא כמועיל ל-50% מהילדים והמבוגרים הסובלים מאוטיזם. לעתים גם מינונים גבוהים יותר עשויים להועיל. באשר ל-P5P, בד"כ נהוג להשתמש ב-1\5 מהמינון בלבד. שימו לב לכך שרבים מתכשירי P5P מכילים תוספת נחושת למניעת הרס הרשתית בקרב אנשים הסובלים ממחסור בנחושת. מכיוון שילדים אוטיסטים סובלים מעודף בנחושת, יש לשים לב ולהשתמש בתכשירים נטולי נחושת.

תוספות אחרות

מלטונין: ההורמון המסייע לווסת את מחזור השינה/ערות. בנוסף לכך המלטונין הוא גם נוגד חמצון. המלטונין הוא יחסית ייחודי מבין נוגדי החמצון הטבעיים בכך שהוא נוגד-חמצון טרמינלי: ברגע שהוא מתחמצן אין אפשרות לחזרו. {26}. תכונה אופיינית זו של המלטונין, פירושה, כי הוא אינו יכול לקחת חלק במעגל ההרסני של שינוי בריאקטורים בו מרכיב מחומצן מחוזר באמצעות חמצון של מרכיב אחר. מחקר אחר גילה כי נזירונים מוגנים מפני הרס כספית על ידי רמות הורמונאליות של מלטונין. {27}. המלטונין גם מרוכז במיטוכונדריה ומגן עליהם מפני נזק חמצוני.

מלבד סגולותיו נוגדות החמצון, מלטונין אף מסייע לוויסות מחזור השינה/ערות, אשר בדרך כלל אינו מסודר בקרב ילדים אוטיסטים. שימוש לטווח ארוך במלטונין בקרב ילדים מאושפזים/חוסים במוסדות, ביסס את בטיחות השימוש בו. מינונים של עד 0.1 מ"ג לקילו משקל גוף בשעת השינה אמורים לסייע בטיפול בהפרעות שינה. רופאים מסוימים ציינו כי מינונים קטנים יותר של מלטונין [0.3 מ"ג למבוגרים] אפקטיביים דיים בטיפול בבעיות שינה, ועשויים להפחית בעיות של סיוטים וחרדות לילה. תכשיר מלטונין בשחרור אטי נמצא בפיתוח ועשוי לסייע לילדים אשר מתעוררים 4 עד 6 פעמים בלילה לאחר מתן מינון של מלטונין.

טאורין: טאורין היא חומצת אמינו מכילה גופרית החשובה בייצור מלחי מרה, ולכן, מהווה מרכיב חשוב בסילוק טבעי של רעלים ובספיגת שומנים וחומרים מסיסים בשומן. ישנם ילדים אוטיסטים הסובלים ממחסור בטאורין ועשויים להפיק תועלת בנטילת תוספת של 250-500 מ"ג ליום. המינון המומלץ המרבי הוא: 2 גרם ליום למבוגרים וילידים במשקל ובמידות מבוגרים.

גלוטתיון: הוא אבן יסוד במערכת התאית נוגדת החמצון, וילדים אוטיסטים סובלים בד"כ ממחסור בגלוטתיון. על אף שמחקרים שנערכו במכרסמים הראו ספיגה סיסטמית טובה

של גלוטתיון בשימוש אוראלי, שני מחקרים בבני אדם שבחנו ספיגה אוראלית, לא הראו כל ספיגה סיסטמית. בבני אדם נספג הגלולטתיון בשימוש אוראלי במהירות על ידי רירית הקיבה, עד למלוי המאגרים בה- ופירוק יתר הגלולטתיון למרכיביו השונים. דבר זה עשוי להסביר את הסיבה לכך שגלולטתיון בשימוש אוראלי מסייע לילדים אוטיסטים גם כאשר אין לכאורה ספיגה סיסטמית. בהנחה שתפקודי הקיבה לקויים בקרב ילדים אוטיסטים, גלולטתיון בשימוש אוראלי במינון של 250-500 מ"ג ביום עשוי להועיל להם בצורה משמעותית.

תוספות שיש לנהוג בהן בזהירות

חומצת אלפא-ליפואית: חומצת שומן דיתיון, חומצת אלפא-ליפואית היא גורם כלציה טבעי, אך היא גם נוגד-חמצון רב עצמה. בגרמניה היא נמצאת בשימוש נרחב לטיפול במחלת עצבים סוכרתית [diabetic neuropathy], עד כה נרשמו תוצאות מצוינות. {31}. סגולותיה נוגדות החמצון עשויות להועיל במיוחד לילדים אוטיסטים, כיוון שבקרב רבים מהם קיימת עדות ברורה למחסור בנוגדי חמצון.

חומצה אלפא-ליפואית היא תוצר של תאים אנושיים ולכן היא בעלת רעילות מזערית. במחקר בקרב מבוגרים, ניתנו מינונים של עד 25 מ"ג לק"ג משקל גוף ביום למשך מעל 3 שנים, ולא נתגלתה כל רעילות. {32}. קיים חשש תיאורטי מכך שחומצה אלפא-ליפואית עשויה להיקשר ל-DMSA ולהפחית מיעילותן של שני הגורמים הנ"ל, אך חשש זה טרם נצפה מבחינה קלינית. דאגה נוספת היא מכך שחומצה אלפא-ליפואית מפחיתה את סילוקה של מתיל-כספית באמצעות גלולטתיון, וזוהי הסיבה לכך שיש ליטול אותה יחד עם DMSA. בנוסף לכך, קיימת עדות לכך שחומצה אלפא-ליפואית מפחיתה סילוק נחושת. {33}. כיוון ש-DMSA מגביר סילוק נחושת [היא הייתה בשימוש בטיפול בהרעלת נחושת במחלת ויילסון {Wilson's disease}], בעיה זו לא תתעורר אם תשולב החומצה האלפא-ליפואית עם DMSA.

דאגה חמורה נובעת מניצולה המהיר של חומצה אלפא-ליפואית על ידי שמרים, עובדה העלולה להחמיר את גידול היתר של פטריות אלו. ניתן לצמצם את הסיכון שבגידול יתר של שמרים ע"י הקטנת המינון או באמצעות שימוש מעבר-עורי, על אף שספיגה באמצעות שימוש מעבר-עורי טרם נבחנה. תיעוד מוקדם על זהום פטרייתי במערכת העיכול הוא סיבה להתוויית נגד לשימוש בחומצה אלפא-ליפואית.

ציסטאין/ציסטין: כחומצות אמינו המכילות גופרית [ציסטין היא נגזרת של ציסטאין], עלולות שתי חומצות אלו להיקשר לכספית ולנייד אותה. כמו חומצה אלפא-ליפואית, ציסטאין וציסטין עלולות להחמיר את הרעלת הכספית באמצעות העברתה לרקמות אחרות. יתר על כן, עלולות ציסטין וציסטאין לשמש כמצע לתרבית לקנדידה ולגרומ להחמרה במצב של פטרת קנדידה במעיים.

אן-אצטיל-אל-ציסטאין: [NAC] N-Acetyl-L-Cystein, אין להשתמש ב-NAC כטיפול ראשוני או כאמצעי בלעדי, בכל מקרה שקיים חשד כי המטופל סובל מכמות משמעותית של כספית בגופו. כמו חומצה אלפא-ליפואית, ציסטאין וציסטין, גם NAC עלול להיקשר לכספית ולהעבירה אל קרומי התא. כמו מולקולת האם שלו, הציסטאין, NAC עלול לשמש כמצע לתרבית שמרים. מתן תוספת NAC לילדים אוטיסטים עלול להחמיר את מצבם, במידה והם סובלים מרמות גבוהות של ציסטאין.

לעתים מומלץ מתן NAC משום שהוא מגביר את רמות הגלולטתיון התוך-תאי {36,37}. מסיבה זו הוא עשוי להיות מועיל ביותר בטיפול במחסור בנוגדי חמצון הקיים בקרב ילדים אוטיסטים רבים. יש להשתמש ב-NAC בשילוב עם DMSA, או לאחר שהוחל בתהליך

דטוקסיפיקציה של כספית. בנוסף לכך, יש להשתמש בו בזהירות רבה בילדים עם רמות ציסטאין גבוהות.

אין לספק NAC בשימוש אוראלי, משום שהוא משמש כמזון לשמרים ועלול לגרום להחמרה בבעיות בקיבה ובמעיים. ניתן לספק אותו בצורה מעבר-עורית או דרך האף.

די-פניצילאמין [D-Penicillamine]:

די-פניצילאמין הוא חומצת אמינו דמוי ציסטאין [שונה במקצת במבנה הכימי] אשר לו מספר שימושים רפואיים. למשל, בטיפול במחלת ווילסון, בה סופק די-פניצילאמין, המוכר גם בשמו המסחרי "Cuprimine", כגורם כלציה לצמצום רמות נחושת בדם. {38}. בנוסף, הוא נמצא כמועיל במספר מקרים של דלקת פרקים שגרונתית [rheumatoid arthritis] בהם טיפולים אחרים היו לא יעילים. {39}. בציסטינוזיה [מחלה מטבולית], משתתף הדי-פניצילאמין בהמרת ציסטין לסולפידריל-דיסולפייד [דו-תגפורת]. {40}. פעולה זו משמשת לצמצום רמות הציסטין ע"י יצירת דו-גפרית ציסטאין-פניצילאמין שמהירות סילוקה בשתן גבוהה יותר מזו של ציסטאין. די-פניצילאמין נמצא בשימוש בטיפול בהרעלת מתכות כבדות כמו כספית ועופרת, ולזכותו נזקפת גם היכולת לסילוק ארסן. {42}.

אמנם די-פניצילאמין תורם רבות לסילוק כספית, עופרת, ונחושת, דבר המועיל ביותר לאוטיסטים רבים; אולם, הוא עלול להיות בעל השפעות מזיקות משמעותיות. ראשית, הוא מצמצם את רמות הציסטין בדם, ומלכתחילה בדרך כלל סובלים ילדים אוטיסטים ממחסור בציסטאין או מרמות נמוכות שלו. בתהליך זה, עלול די-פניצילאמין לצמצם את מאגרי הגלוצטין. שנית, הוא מנטרל את פעולתו של פירידוקסין. הוא מתרכב עם הוויטמין ומחליש את תפקודו של קו-אנזים של ויטמין ב-6 [כמו פירידוקסל 5 פוספט]. {43}. חמישים אחוז בקרוב מהסובלים מאוטיזם מפיקים תועלת מוויטמין ב-6 [עם מגנזיום] וזקוקים לתוספת ממנו. {44}. כתוצאה משימוש ב די-פניצילאמין עלולות להופיע תופעות לוואי פתולוגיות כמו: רגישויות [פריחה, חום], לויקופניה [מיעוט תאי דם לבנים], לימפאדנופתיה [הגדלת בלוטות הלימפה], פרוטאינוזיה [חלבון בשתן], סינדרום נפריטיק [דלקת כליות], גלומרולונפריטיס [דלקת פקעיות הכליה], כמו גם חוסר איזון חיסוני הנקרא Goodpasture's syndrome. {8}. הופעתן של תופעות הלוואי החמורות הן נדירות, ואילו בעיית הרגישויות היא שכיחה למדי [בקרב כשליש מהמטופלים]. ירידה בציסטאין ובפירידוקסין מתרחשת תמיד במידה כזו או אחרת. שימו לב לכך שהייצור המסחרי של די-פניצילאמין כולל תמיד לקטוז, {42}, אליו רגישים לפחות 60% מהאוטיסטים. לפיכך, די-פניצילאמין אינו נחשב כתוספת המועדפת על רופאים או על חוקרים ב-DAN.

השימוש ב- N-acetyl-D,L-penicillamine הוזכר כאלטרנטיבה רעילה פחות, ואולי אף אפקטיבית יותר לטיפול בסילוק כספית ומתכות כבדות רעילות אחרות. {45}. במשך תקופה מסוימת [שנות התשעים] היא הייתה בגדר "תרופה ניסיונית", אך לא הצטבר די ניסיון קליני כדי שיוחלט על השימוש בו לטיפול באוטיזם.

אצת כלורלה ואחרות [Chlorella/other algae]: תוארה לעתים קרובות כתרופה צמחית להרעלת כספית, נטען כי היא מסוגלת להיקשר למתכות כבדות. אולם במחקר שנערך לאחרונה ב- Southwest College of Naturopathic Medicine סופקו 10 מ"ג כלורלה ביום ל-15 אנשים עם סתימות עשויות כספית. לאחר 8 ימים לא נרשמה כל השפעה של אצת הכלורלה על סילוק כספית דרך הפרשות צואה או שתן, בהתבסס על השוואה לרמות שנרשמו לפני ואחרי השימוש בכלורלה. בשל כך איננו ממליצים על השימוש באצה זו.

אינדיקציות לסיום טיפול

יש להמשיך בטיפול לפחות עד שבאיסוף שתן ייראו רמות מתונות של מתכות רעילות. אם ניתן יהיה להבחין שהשיפור שחל בילדים אוטיסטים חל רק בעקבות סילוקן של מתכות רעילות, אפשר יהיה לסיים את הטיפול כאשר רמת הפרשת המתכות תגיע לחלק הנמוך של טווח ההתייחסות. כיוון שזהו אינו מנגנון הפעולה היחיד, החלטה לגבי סיום הטיפול צריכה להתבסס על ממצאים קליניים ומעבדתיים.

אינדיקציה בולטת לסיום הטיפול היא כאשר נפסק השיפור. סיימו את הטיפול כאשר הילד מגיע למצב של חוסר התקדמות ושימו לב לכל אינדיקציה לנסיגה במצבו. ייתכן שיהיו הורים או רופאים שירצו להמשיך בטיפול למשך מספר חודשים לאחר שלא חלה התקדמות נוספת, בתקווה שתחול התקדמות מועטה. לחלופין, ניתן להמתין מספר חודשים ואז להתחיל בטיפול מחדש, על בסיס ניסיוני.

סיבה נוספת לסיום טיפול היא במקרה שלא מבחינים בהתקדמות משמעותית במצב הילד במהלך הטיפול, או במקרה של רגרסיה. יש לזכור כי תיתכן רגרסיה מסוימת בקרב חלק גדול מבין הילדים האוטיסטים בתחילת טיפול הכלציה, אך בשלב מאוחר יותר יחול שיפור משמעותי. אם דיסבייזה של המעיים אינה מטופלת כראוי לפני תחילת הטיפול ב-DMSA, כל שיפור פוטנציאלי בעקבות השימוש ב-DMSA עלול להתבטל כאשר תחול החמרה בדיסבייזה של המעיים עקב החשיפה למצע מזון עשיר כ-DMSA.

בקרב מספר ילדים נראה שיפור משמעותי במהלך נטילת DMSA, כאשר מופסקת נטילת התרופה חלה רגרסיה לעתים אפילו במהלך "תקופת המנוחה" בכל מחזור טיפולים. יש לטפל בילדים אלה לפי כל מקרה לגופו, מאחר ועד עתה לא קיים מספיק ניסיון קליני למתן המלצות לפעולה.

צרכי מחקר עתידיים:

יש צורך במחקר נוסף בנושא טיפולים חדשים ומועילים יותר מאלה שיש בידנו כרגע. בנוגע לאפשרויות הטיפול הנוכחיות [DMSA, DMPS, TTFD] בניסויים קליניים פורמאליים לשם הערכת יעילותם היחסית של אפשרויות הטיפול, ולשם בדיקה מלאה של תופעות לוואי פוטנציאליות.

יש צורך בקבלת אישור של ה-FDA ל-DMPS ול-TTFD על מנת שרופאים ירגישו בנוח יותר עם השימוש בהן. תפקידם החשוב אולי יותר מכל של מחקרים אלה, הוא לשכנע רופאים ספקנים וגם הורים לשקול טיפול בדטוקסיפיקציה בילדים אוטיסטים.

הצהרת ויתור

1. יש להשתמש בטיפולים שתוארו בקווים כלליים במסמך זה רק בפיקוח רופא.
2. זהו אינו פרוטוקול "העומד בפני עצמו" ולפני תחילת יישומו יש לטפל במערכת העכול ובמחסורים תזונתיים.
3. טיפולים אלה לא בהכרח יביאו לשיפור במצבם של כל הילדים האוטיסטים, ואף עלולים להביא להחמרה משמעותית במצבם של אחרים. גם ילדים אשר מצבם ישתפר בסופו של דבר בעקבות הטיפולים, עלולים לחוות הידרדרות זמנית במהלכם.
4. התרופות והתוספים התזונתיים הנדונים במסמך זה, להוציא DMSA [Succimer, Chemat], אנטבייטיקה, תכשירים אנטי-פטריותיים אינם מאושרים ע"י מינהל המזון והתרופות האמריקני [USFDA]. DMSA מאושר כרגע לשימוש רק במקרים של הרעלת עופרת בילדים.
5. איכותם וטוהרם של התרופות והתוספים שאינם מאושרים ע"י FDA משתנים בהתאם לספקים השונים. כל אותם תרופות ותוספים תזונתיים שצוינו, מותרות לשימוש ע"י FDA, אך הדבר אינו מבטיח את בטיחותן, טוהרן או את יעילותן.
6. התיאוריות והמודלים הרפואיים שעליהם מתבססים הטיפולים הללו, אינם מקובלים בצורה שלמה בקרב הקהילה הרפואית, והן נחקרות במרץ רב ע"י מספר חוקרים. ההוכחה הקלינית התומכת בטיפולים אלה היא משכנעת, אך טרם התבצע מחקר מבוקר היטב; ההוכחות מבוססות כרגע ברובן על ניסיון קליני בלבד.

7. התיאוריות והטיפוליים הנדונים במסמך זה ניתנים לשינוי ללא הודעה במקרה שמידע קליני או מידע מחקרי משמעותי מצביע על צורך בשינוי.

הצהרת ויתור למטפלים רפואיים

1. ניסיון לטיפול דטוקסיפיקציה של כספית ומתכות כבדות אחרות לפני שנפתרות בעיות קיבה ומעיים ובעיות תזונתיות של המטופל, עלול להוות אכזבה לך ולמשפחת המטופל.
2. מינונם של התרופות והתוספים התזונתיים במסמך זה, הם בגבולות הנתמכים ע"י רוב חברי ועדת ביקורת עמיתים שהתפרסמה החל מדצמבר 2004. ניתן להרחיב את גבולות המקסימום רק במידה ויש סיבה טובה לכך.
3. כרגע אין אפשרות לחזות בדיוק מי מבין המטופלים יפיק תועלת מטיפולים אלה. ישנם מטופלים שלא חל כל שיפור במצבם על אף שנראו כמועמדים מושלמים, ואילו אחרים אשר נראו כמתאימים במידה מועטה, הראו שיפור בולט.
4. קבלת הסכמה בכתב מההורים בנוגע לשימוש בחומרים שלא אושרו ע"י ה-FDA מומלץ ביותר, על אף שאינו מחייב מבחינה משפטית.
5. הטיפול באוטיזם נמצא במצב של השתנות מתמדת.

כתב ויתור להורים ובני משפחה

1. משפחות רבות מטפלות בילדיהם האוטיסטים בשיטות טיפול הדומות לאלו המצוינות במסמך זה, ללא כל התערבות של רופא או מטפל אחר. העובדה שרובם בוחרים בדרך זו היא עדות לבטיחותן של תרופות ותוספים אלה. אולם ל-DMSA, ל-DMPS ולכמה מהתוספים התזונתיים יש מידה מסוימת של סיכון הנובעים מתופעות הלוואי שלהם. החיים באופן כללי הם סדרה של סיכונים, ניתן להפחית את הסיכון שבהופעתן של תופעות לוואי על ידי פיקוח רפואי זהיר במהלך הטיפול.
2. לא כל רופא מסוגל או מוכן לבצע את הטיפולים המתוארים במסמך זה. עליכם לנהל דיון כן ופתוח עם רופאכם לפני התחלת טיפולים אלה.
3. על אף מקרים מדווחים של "הצלחה פלאית" שמקורן בשמועות או באינטרנט, לא תמיד מצליחים טיפולים אלה להביא לשיפור במצבם של אוטיסטים. גם אצל אלו אשר חל שיפור במצבם, הוא עשוי להגיע באיטיות יחסית אם כי משמעותי.
4. באופן כללי, מטופלים צעירים מגיבים באופן מהיר יותר מאשר מטופלים מבוגרים, אך הדבר טרם נחקר בצורה נאותה.

נספח א': רקע על רעילות כספית

רעילות כספית

כספית היא חומר רעיל ביותר, ואפילו כמויות קטנות שלו [nanomolar] עלולות לגרום לנזק ניורולוגי ואחר.

הסיכום הבא פורסם על ידי ה-U.S Agency for Toxic Substances and Disease Registry [ATSDR] והוא עוסק בתסמינים להרעלת כספית בילדים: {47}

1. "כספית נחשבת לרעל התפתחותי. התסמינים שנתגלו אצל ילדים לאמהות שנחשפו לכספית הם ניורולוגיים במהותם והם נעים בטווח שבין עיכוב בהתפתחות מוטורית ולשונית לבין נזק מוחי חמור".
 2. "ילדים אלה נראים נורמאליים לכאורה עם היוולדם, אך בשלב מאוחר יותר עשויים להראות תופעות הנעות בטווח שבין קצב איטי בהגעה לאבני דרך התפתחותיות, כמו גיל הגעה לצעדים ראשונים או לביטוי מילים ראשונות, ועד לתופעות חמורות, הכוללות נזק מוחי עם פיגור שכלי, חוסר קואורדינציה, וחוסר יכולת תנועה".
 3. "תופעות חמורות אחרות שנראו בקרב ילדים אשר אמותיהם נחשפו לרמות רעילות מאוד של כספית במהלך הריון- כוללות עיוורון, התכווצות שרירים בלתי רצונית, פרכוסים חולשה בשרירים, וחוסר יכולת דיבור".
 4. "אולם, חשוב לזכור שחומרתן של תופעות אלו תלויה ברמת החשיפה לכספית ומשכה".
- סיכום זה דומה בצורה בולטת מאוד לתסמינים של אוטיזם.

שלוש סוכנויות פדראליות גיבשו גבולות "בטוחים" לחשיפה טוטאלית לכספית. הגבולות האלו הם:

0.1 מיקרוגרם כספית לקילוגרם משקל גוף ליום – נקבעו ע"י the Environmental Agency for [EPA] protection; 0.3 מ"ג לקילוגרם משקל גוף ליום – נקבעו ע"י Agency for Toxic Substances and Disease Registry [ATSDR]; 0.4 מ"ג לקילוגרם משקל גוף ליום – נקבעו ע"י the Food and Drug Administration [FDA]. לפיכך, לאדם מבוגר השוקל 70 ק"ג, חשיפה בטוחה טוטלית תהיה 7-28 מ"ג ליום.

בין השנים 1890-1950, סבלו אלפי ילדים בארה"ב ובמדינות מפותחות אחרות מאקורדיניה או "המחלה הורודה". {48}. הסימפטומים דמו מאוד לאלה של אוטיזם, פרט לכך שהיו יותר מקרים חמורים ו-20% מהילדים מתו. 60 שנה מאוחר יותר, נקבע כי הסיבה לכך הייתה שימוש באבקה לטיפול בכאבי צמיחת שיניים, שהמרכיב הפעיל שבה היה כלוריד כספיתי. [ג'יי אדאמס השיג דוגמיות בנות 50 שנה של האבקה ואישר שלמעשה חומר זה היה כספית-כלוריד, כפי שצוין על התווית]. הבספית-כלוריד היה אפקטיבי כאבקה לטיפול בכאבי צמיחת שיניים משום שהכספית היא ניורוטוקסית, והיא אלחשה או השמידה תאים בחניכיים. רק 1 מתוך 500 הילדים אשר נחשפו לאבקה זו נפגעו, יחס הדומה לשכיחות האוטיזם בימינו. כאשר הוסרה האבקה מן המדפים, ירדה לאפס שכיחותם של מקרים חדשים. נדרשו 60 שנה כדי לקשר בין המחלה לבין הכספית שהכילה האבקה משום שתסמינים של רעילות כספית מתרחשים בדרך כלל רק חודשיים שלושה לאחר החשיפה אליה.

מחלת האקורדיניה, הנובעת מרכיב הכספית באבקות שסופקו לילדים במחצית הראשונה של המאה העשרים, נראית דומה בצורה בולטת לקשר האפשרי שבין אוטיזם לבין תימרוסל, חומר הנמצא בתרכיבי חיסון לילדים במחצית השנייה של המאה העשרים. בעמודים הבאים נדון בנושא בפירוט.

עיתוי החשיפה הוא גורם מכריע קריטי של הרעילות. למשל, העובר המתפתח רגיש פי 5-10 לכספית, והמוח האנושי עובר תהליכי צמיחה והבשלה עצומים בשנה הראשונה לחיים. הכספית ידועה כחומר המפריע למנגנוני הצמיחה הללו. חשיפות המתרחשות במהלך "חלונות התפתחות" קריטיים הן מזיקות ביותר.

קיים שוני עצום בין אנשים בכושר הסבילות לכספית, וגורמים כמו מערך גנטי, גיל, מין ומצב בריאותי גם הם בעלי השפעה. בקרב בוגרים דווח על וריאציה פי 78 ובקרב תינוקות

וריאציה זו עשויה להגיע עד לפי 10,000. מטבוליזם וסילוק רעלים יכולים אף הן להשתנות במידה רבה. במחקרים שנערכו על בעלי חיים, לא נראתה הפרשת רעלים בקרב ילודים, אלא לאחר גמילה מחלב, ומשטר אכילה המבוסס על חלב הגביר את ספיגת המתכות במעיים. ייצור מיצי מרה בכמות הולמת נחוץ אף הוא לשם הפרשת הרעלים, ובד"כ אינם נמצאים בכמות מספקת בקרב תינוקות. גם הפלורה במעיים (חיידקים טובים) ממלאת תפקיד בפירוק הכספית לשם הפרשתה, לכן כתוצאה משימוש באנטיביוטיקה תופחת מידת הפרשת הכספית. מתח ומחלות ידועים כגורמים לירידה ברמות גלוטתיון, שיביאו לירידה בהפרשת הכספית.

חשיפה לכספית ברמות מסוכנות פוטנציאלית - הן נפוצות בארה"ב

שלושת המקורות העיקריים לחשיפה לכספית בקרב ילדים בארה"ב הנם: צריכת מאכלי ים ע"י האם, סתימות אמלגם של האם ותרכיבי חיסון לילדים.

צריכת מאכלי ים: דו"ח שנתקבל לאחרונה מ-EPA {49} מעריך כי לאחת מתוך שש נשים בארה"ב יש רמות כספית המעמידות את ילדיהן בסיכון גבוה לנזק ניורולוגי, כלומר – 300,000 ילדים בסיכון בכל שנה. נתונים אלה מתבססים על הערכות של רמות כספית בדם של 1709 נשים אשר השתתפו בסקר שנערך בשנים 1999-2000 ע"י NHANES. הם מצאו כי לנשים אשר צרכו דגים באופן קבוע [9 או יותר פעמים בחודש] הייתה כמות כספית בדם הגדולה פי 7 מזו של נשים שכלל לא צרכו דגים. בדומה ל-EPA, גם FDA פרסמו את מזכר הייעוץ שלהם לשנת 2004 בנוגע לדגים. המלצתם היא כי נשים הרות צריכות להימנע מאכילת דגים מסוימים [כריש ודג חרב], ולהגביל את צריכתם של סוגים אחרים. מנה במשקל 200 גרם של כריש או דג חרב, עשויה להכיל כ-200 מק"ג כספית.

סתימות אמלגם: חומר המילוי לסתימת שיניים הנפוץ ביותר בארה"ב הוא כספית-כסף אמלגם דנטאלי, המורכב מ-50% כספית. מחקרים רבים הראו כי סתימות אלו משחררות אדי כספית, וכי בערך 80% מאדים אלה נספגים בגוף. {50}. כמות הכספית הנספגת בגוף היא בטווח של 1-10 מק"ג ליום, תלוי במספר סתימות האמלגם הדנטאלי. {51,52,53}. כמות כזו של כספית כנראה אינה מזיקה לרוב בני האדם, אך היא מוסיפה לעומס הכללי על הגוף ומעלה את הסיכון לחשיפות נוספות.

תימרוסל בתרכיבי חיסון לילדים: הוא חומר משמר הנמצא בתרופות רבות כולל תרכיבי חיסונים לילדים. מוצרי גלובולין חיסוני מכילים 49.6% אתיל-כספית לפי משקל. ההיסטוריה של השימוש בתימרוסל בתרכיבי חיסון היא מורכבת. לראשונה נעשה שימוש בתימרוסל בשנות השלושים המאוחרות, וככל שעלה מספר החיסונים שניתנו לתינוקות, כך עלתה כמות התימרוסל שהוזרק. תימרוסל הוסר מתרכיבי חיסונים לבעלי חיים בתחילת שנות התשעים. כחלק מבחינה מתמשכת של מוצרים ביולוגיים, הכריז בשנת 1999 ה-FDA כי ייתכן שתינוקות אשר קיבלו תרכיבי חיסון משומרים בכספית נחשפו לרמות כספית מצטברות בכמות החורגת מקווי הבטיחות המנחים הפדראליים. בשנת 1999 המליצה ה-American Academy of Pediatric [AAP] שיש להסיר את התימרוסל מתרכיבי החיסונים לילדים {54}, ובשנת 2001 ביקשה [אך לא דרשה] ה-

FDA מיצרני תרכיבי החיסונים להסירו מתרכיבים לחיסוני ילדים. כיום, כמעט כל תרכיבי החיסונים לילדים אינם מכילים תימרוסל. בספטמבר 2004 נחקק במדינת קליפורניה חוק האוסר על שימוש בתימרוסל בתרכיבי חיסונים לילדים, מדינות נוספות בארה"ב חוקקו חוקים דומים.

תימרוסל הוא חומר משמר המבוסס על כספית [50%], אשר היה עד לאחרונה בשימוש בתרכיבי חיסונים לילדים. מספר דוגמות לתרכיבי חיסונים לילדים כוללים HepB [12.5 מק"ג], DTaP [25 מק"ג], HiB [25 מק"ג], ו-PCV [25 מק"ג]. התרכיב HepB ניתן עם הלידה, ובהנחה שהתינוק שוקל 3.4 ק"ג, גבול החשיפה ה"בטוח" על פי EPA הוא 0.34 מק"ג. אם כך, זריקה עם HepB חורגת מהגבולות ה"בטוחים" בפקטור של פי-36. תינוקות שנולדו במשקל נמוך יותר נמצאים בסיכון גבוה יותר, מכיוון שחיסונים הנם אחד מאותן תרופות נדירות בהן המינון אינו תלוי במשקל גוף או בגיל [מינון זהה ניתן הן למבוגרים והן לפגים]. תינוקות שחוסנו בכל החיסונים בשנות התשעים, קיבלו בערך 237.5 מק"ג של כספית במהלך 15 החודשים הראשונים לחייהם.

מעניין לציין כי השימוש בתימרוסל החל בשנות השלושים, שנים מעטות בלבד בטרם תיאר ד"ר ליאו קאנר [Dr. Leo Kanner] הפרעה נפשית חדשה אשר הייתה שונה "בצורה בולטת וייחודית מכל מחלה שעליה דווח עד כה". בשלבים המוקדמים לגילוייה, אובחנה המחלה בעיקר בקרב משפחות אמידות, אך בשנות השבעים הפכה לשכיחה במידה שווה בקרב כל השכבות הסוציו-אקונומיות. העלייה הניכרת בשכיחות המחלה מבחינה דמוגרפית הייתה מקבילה לעלייה בנגישות לחיסונים לכל הילדים באמצעות תוכנית אשר מומנה על ידי הרשויות הפדראליות. בשנות השמונים המאוחרות ובשנות התשעים המוקדמות שונתה תכנית החיסונים ונוספו לה חיסונים נגד צהבת מסוג בי ו-HiB. כל אחד מהתרכיבים החיסוניים הללו ניתן לתינוקות 3 פעמים במהלך 6 החודשים הראשונים לחייהם. הוספתם של חיסונים אלה לתכנית החיסונים שילשה באופן פוטנציאלי את חשיפתם לכספית, במידה שכל התרכיבים החיסוניים הללו הכילו תימרוסל.

במהלך שנות השמונים והתשעים המליצה האקדמיה למיילדות וגניקולוגיה [the Academy of Obstetrics and Gynecology] שטיפול מונע, יקבלו כל הנשים ההרות עם בעלות RH מינוס בדם בשבוע ה-28 להריון מנה של Rho-D גלובולין חיסוני. טיפול מונע הומלץ גם בכל הליך פולשני כמו בדיקת מי-שפיר, דגימת סיסי שליה או בכל מקרה של דימום במהלך ההריון. היות ובערך ל-15% מהאוכלוסייה יש RH מינוס, ונשים רבות בוחרות לדחות את לידת ילדן הראשון ומעדיפות לעבור הליכים פולשניים הנחוצים לזיהוי חריגות כרומוזומליות, עלתה בעשור האחרון גם החשיפה הטרום לידתית לכספית. במהלך אותה תקופת זמן, בשנות השמונים ובמיוחד בשנות התשעים, היינו עדים לעלייה עצומה במקרים של הפרעות אוטיזם רחבות טווח. רמות החשיפה ל-Anti Rho-D השתנו אף הן בצורה ניכרת מ-7.5 מק"ג ועד ל-65 מק"ג לכל מינון. לעתים סופקו במהלך ההריון מינונים כפולים.

הרעילות הפוטנציאלית של תימרוסל שבתרכיבי חיסון זכתה לתשומת לב רק לאחרונה, וקיימים מעט מאוד מחקרים בנושא השפעת תימרוסל על גורי חיות. הסכנה הפוטנציאלית מודגשת במחקר שנעשה ע"י Horning ואחרים {55}, מחקר זה בדק את השפעתה של הזרקת תימרוסל על גורי עכברים במינון ובתכנית מינונים המקביל לאלה הניתנים לתינוקות בגיל 2, 4, 6 ו-12 חודשים [בהתבסס על תכולת תימרוסל בתרכיבי החיסון של HepB, DTaP, HiB]. היא מצאה כי שני מינים של עכברים כלל לא הושפעו מתימרוסל, אך העכברים מהמין השלישי [מין הידוע כבעל נטיה לאוטואימוניות [Susceptible to autoimmunity] סבלו ממספר בעיות קשות שכללו: עיכוב בגדילה, ירידה בתנועה, תגובה מוגזמת לשינויים, והתפתחות אנורמאלית של ניורונים וסינפסות. מחקר חשוב ועדכני זה, טוען שכפי הנראה רוב התינוקות לא יושפעו מתימרוסל בריכוזים

הנמצאים בתרכיבי חיסון לילדים, אך ייתכן כי ישנה קבוצת תינוקות הפגיעים מבחינה גנטית ועלולים להיפגע מהמינונים המשמשים בתרכיבי חיסון לילדים. חשוב לציין כי בקרב משפחותיהם של ילדים אוטיסטים קיימות הפרעות חיסוניות, וייתכן שילדיהן של משפחות אלה יהיו רגישים יותר לתימרוסל.

רעילותו של תימרוסל

היות שקיים מידע מועט לגבי רעילותו של אתיל-כספית [הנמצא בתימרוסל], חלק גדול מהאומדן לגבי רעילותו מבוסס על מתיל-כספית. אולם במחקר שנערך ב-2004 ע"י Burbacher בקרב פרימאטים, נמצא כי לאתיל-כספית יש זמן מחצית-חיים קצר יותר בדם מזה של מתיל-כספית, המביא לידי ליחס מח/דם גבוה יותר, ומומר במהירות לכספית אנאורגנית, שהיא רעילה ועלולה להישאר במוח למשך שנים. מחקר שערך Pichicero ב-2002, שאמד את רמות הכספית בדם של תינוקות לאחר שנחשפו לתרכיבי חיסון המכילים תימרוסל, דיווח על רמה של 20.55 nmol/L בתינוק בן חודשיים, 5 ימים לאחר שקיבל 37.5 מק"ג בלבד [אך כנראה שרמת החשיפה הייתה גבוהה יותר לאחר הזריקה]. על פי מכתב לעורך שנכתב ע"י Dr. Neal Halsey, מינון של 62.5 מק"ג עשויה להגיע לשיא של רמת כספית בדם של 48.3 nmol/l . דיווח חדש מאת Burbacher בנוגע ליחס חלוקת מוח/דם, מצביע על כך שרמות הכספית במוח עלולות להיות 215.35 ng/g . בעקבות מחקרם של Baskin ואחרים משנת 2003, שתיעד נזק בדי.אן.איי, גירוי להפעלת אנזים caspase-3, נזק לגרעין התא ולמותם של תאים בנוירונים בתרבית של בני אדם בוגרים, ופיברובלסטים שנחשפו ל- mcg/l אתיל-כספית לאחר 6 שעות דגירה; האפשרות שתכניות החיסונים במהלך שנות התשעים הביאו לנזק ניורו-התפתחותי לתינוקות מסוימים נראית כמתקבלת על הדעת. במקביל, תיעד מחקר של Waly ואחרים משנת 2004, כי תימרוסל בריכוזים ננומולרים נמוכים, עיכב אינסולין פקטור-1 לצמיחה [IGF-1]; ומתילציה תלויית דופאמין בתאי ניורו-בלסטומה אנושיים, מרמז על פוטנציאל להפרעה בפיקוח פקטורי צמיחה נורמאלי ומתילציה. רמות חשיפה לתימרוסל במחקרים אלה, היו הרבה מתחת לרמות שתועדו בקרב תינוקות שנחשפו לתרכיבי חיסון המכילים תימרוסל. מחקר זה מספק הסבר מולקולארי לכך ששימוש מוגבר בתרכיבי חיסון עשוי לגרום לעלייה בשכיחות האוטיזם.

נספח ב': הוכחות לרעילות כספית באוטיזם

סימפטומים: בשנת 2001 פורסם מאמר מאת Bernard ואחרים {56}. במאמר חשוב זה דווח כי כל הקריטריונים הדיאגנוסטיים הנחוצים לאבחנת אוטיזם, אובחנו גם במקרים של הרעלות כספית. לדוגמה, רעילותם של מרכיבי הכספית מתבטאת בעיקר במערכת העצבים המרכזית, אם כי המערכת החיסונית ומערכת העיכול מושפעות אף הן. אותן חריגות במערכות אלה נמצאו גם בקרב ילדים אוטיסטים. הכספית גורמת לשיבוש כלל-מערכתי בגוף על ידי היתקשרות לגפרית הגורמת לתפקוד לקוי מקיף באנזימים, מנגוני הולכה ותבניות חלבוניות. לכן ביטוי קליני מערב מספר מערכות איברים עם מאפיינים ועוצמות שונים. כל זה נכון גם לגבי אוטיזם.

נראה כי ליכולת הסבילות לכספית יש מרכיב גנטי, וקיים תיעוד לכך שבנים מושפעים מכספית יותר מאשר בנות. כמו כן, יחס הבנים הסובלים מאוטיזם לעומת בנות הוא 4:1. רעילות כספית ידועה בכך שהיא גורמת ללקויות דיבור ושמיעה, לרבות קשיים בדיבור והבנת דיבור. אחד המאפיינים הבולטים באוטיזם הוא עיכוב בהתפתחות השפה. הפרעות סנסוריות הכוללות חוסר תחושה בפה, בידיים וברגליים; רגישות לרעשים, סלידה ממגע ותגובה מוגזמת או חוסר תגובה לכאב, הנם ביטויים לרעילות כספית. אותן הפרעות סנסוריות נפוצות גם בקרב ילדים אוטיסטים. החשיפה לכספית ידועה גם כגורמת לפגמים קוגניטיביים, קשיים ברעיונות אבסטרקטיים ודרישות מורכבות, חרדות והתנהגויות כפייתיות. סימפטומים אלה מתועדים ומוכרים היטב גם בקרב ילדים אוטיסטים.

כספית משבשת את הניורטרנסמיטרים דופאמין, גלוטמט ואצטילכולין. אותן חריגות נתגלו גם בקרב ילדים אוטיסטים. הכספית במח מכוונת אל תאי ה-Purkinje ולשכבה גרגרית של המוח הקטן כמו גם לאמיגדלה ולהיפוקמפוס. בשאר חלקי המוח הכספית אינה נקשרת. אותו דפוס פתולוגי נמצא גם במוחם של ילדים אוטיסטים. רעילות כספית גורמת נזק למערכת החיסונית ומפעילה תהליכים אוטואימוניים כולל שינויים בלויקוציטים Th2. תהליכים אוטואימוניים זהים מתרחשים גם באוטיזם. חשיפה לכספית מגבירה את יכולת הסבילות למינים מסוימים של וירוסים, העשויים להיות קשורים לעלייה בתפקודם של תאי natural killer בקרב קבוצה מסוימת של ילדים אוטיסטים. נתגלו ממצאים לזיהומים ויראליים כרוניים, כולל וירוס חצבת. הרעלת כספית עלולה לגרום להפרעות במערכת העיכול ולדיכוי אנזימי עיכול ופפטידים. ילדים אוטיסטים רבים סובלים מבעיות בקיבה ובמעיים ויש להם קושי בעיכולם של מוצרי חיטה וחלב.

לסיכום, מאמרם של Bernard ואחרים מצביע על כך שכל הסימפטומים המדווחים בספרות על אוטיזם, דווחו גם במאמר על רעילות כספית, ולהיפך. נראה כי מספר ילדים הסובלים מרעילות כספית יאובחנו כ"אוטיסטים". אבחון זה הוא פשוט תווית המצביעה על הפרעה התנהגותית/תקשורתית/חברתית שסיבתה אינה ידועה. נראה כי רעילות כספית היא הגורם למקרים רבים של "אוטיזם".

שיער תינוקות: Holmes ואחרים {57} מדדו את רמת הכספית בשיערם של ילדים אוטיסטים בהשוואה לקבוצת ביקורת של ילדים טיפוסיים. כל הילדים נולדו בין השנים 1988-1999 ודגימות משיערם נלקחו כשהיו בני שנה עד שנתיים. בשיערם של הילדים הבריאים הייתה רמת הכספית הממוצעת גבוהה פי 8. לילדים האוטיסטים הייתה חשיפה דומה או גבוהה יותר מהמקורות העיקריים לכספית [סתמימות דנטאליות, צריכת מאכלים, תימרוסל מתרכיבי החיסונים], לכן לא נבע ההבדל בשל החשיפה לכספית. היות ששיער הוא אמצעי לסילוק, נראה כי ההבדל נובע מיכולתם המוגבלת של הילדים האוטיסטים לסלק כספית. בנוסף לכך, נראה כי חומרת האוטיזם הייתה קשורה ביחס הפוך לרמת הכספית בשיער, רמז לכך שילדים עם אוטיזם חמור ברמתו, הם בעלי יכולת חלשה לסלק כספית.

מחקרם של Holmes ואחרים הועתק בידי Adams ואחרים {58} בסיועו של: the National Institutes of Environmental Health Sciences [NIEHS]. האנליזה

הראשונית שלהם מצאה כי לילדים אוטיסטים היו רמות נמוכות יותר של כספית בשיערם: 0.36 ppm לעומת 0.85 ppm בקבוצת הביקורת. אולם הם גילו כי ל-10% מהילדים האוטיסטים היו רמות גבוהות במיוחד של כספית בשיערם, עובדה המצביעה כנראה על חשיפה גבוהה. באופן כללי, תוצאותיהם הפרלימינאריות של Adams ועמיתיו נאמנות למחקרם של Holmes ואחרים, והן תומכות בהיפותזה שלילדים אוטיסטים יש יכולת מוגבלת לסילוק כספית.

רמות נמוכות של ציסטאין גלולטתיון: בדרך כלל מסולקת הכספית מן הגוף על ידי היקשרותה לגלולטתיון ובהמשך היא מופרשת עם המרה אל המעי הדק. במחקר שנערך ע"י Clarkson ואחרים התגלה כי לקופים צעירים יש רמה נמוכה של גלולטתיון הקשורה קשר הדוק ליכולתם לסלק כספית. יש יסוד להאמין כי עובדה זו נכונה גם לגבי תינוקות, כלומר – גם במקרה זה כמעט ולא יתרחש סילוק כספית במהלך 6 החודשים הראשונים לחייהם, וכנראה שיידרשו שנים כדי להגיע לייצור מלא של גלולטתיון. קיימים שלושה מחקרים אשר הראו בעקביות שלילדים אוטיסטים יש רמות ציסטאין נמוכות: {60} Audya et al, {59} Bradstreet et al, {7} James et al.]. הציסטאין מרכיב את הגלולטתיון, לכן רמות נמוכות של ציסטאין יביאו לרמות נמוכות של גלולטתיון. בשניים מהמחקרים האלה מדדו גם את רמת הגלולטתיון בפלסמה, ומצאו כי היה נמוך ב-50% לערך בקרב ילדים אוטיסטים-בהשוואה לקבוצת ביקורת של ילדים בריאים בני אותו גיל. מחקר אחר [James et al] {7}, מדד את התחמצנות הגלולטתיון ומצא כי לילדים אוטיסטים היה גלולטתיון מחומצן [לא פעיל] ברמה גבוהה יותר, קרוב לודאי עקב טרס חמצוני.

השפעתם של אנטיביוטיקה בשימוש אוראלי ומוצרי חלב על סילוק כספית: מחקר שנעשה בחולדות מצא כי אנטיביוטיקה בשימוש אוראלי ומוצרי חלב, צמצמו את שיעור סילוק המתיל-כספית. לחולדות נדרשות בדרך כלל 10 ימים לסלק מחצית מכמות הכספית אליה נחשפו, אך בחולדות שניזונו מחלב בלבד [רלוונטי לתינוקות יונקים], עלה זמן מחצית-החיים מ-10 ימים ל-30 יום. בקרב חולדות שקיבלו אנטיביוטיקה דרך הפה, עלה זמן מחצית-החיים מ-10 ימים ל-100 ימים. בקרב חולדות שניזונו מחלב בלבד וקיבלו אנטיביוטיקה דרך הפה, עלה זמן מחצית-החיים ל-300 ימים. בני אדם מפרישים כספית לאט יותר מאשר חולדות, לכן ההשפעות עשויות להיות רחבות יותר. הסיבה לצמצום קצב סילוק הכספית אינה ידועה, אך ייתכן שהסיבה היא שינויים בבקטריה במעיים. 90% מהכספית המופרשת בצואה היא אנאורגנית. חיידקים נוטים לעשות דה-מתילציה של כספית, ופטריית שמר היא בעלת יכולת לעשות מתילציה לכספית. Rosseneu ואחרים {9} הוכיחו כי לילדים אוטיסטים הסובלים משלשולים/עצירות כרוניים, יש חיידקי מעיים ברמות חריגות, לרבות כמויות הגבוהות פי 10,000 של חיידקי אי.קולי המייצרים רעלן פוטנטי.

מספר מחקרים מצאו כי ילדים אוטיסטים צרכו כמויות גדולות אנטיביוטיקה בתקופת ינקותם בהשוואה לילדים אחרים, בעיקר בשל דלקות אוזניים. עובדה זו מעציבה במיוחד משום שאנטיביוטיקה הניטלת דרך הפה כמעט ואינה מועילה במקרים של דלקות אוזניים [90% החלמה ללא שימוש באנטיביוטיקה לעומת 95% החלמה עם שימוש באנטיביוטיקה], והשימוש באנטיביוטיקה מגביר את הסיכון בהישנותן של דלקות אוזניים בעתיד.

בנוסף לצמצום בהפרשת כספית ושינויים בפלורה של המעיים, אנטיביוטיקה מעלה במידה רבה את רעילות התימרוסל בתאי המוח [Haley et al.]. {61}. בדרך כלל תינוקות הם בעלי יכולת מוגבלת לסילוק כספית, וילדים אוטיסטים יש יכולת נמוכה במיוחד לסלק כספית בשל רמות גלולטתיון נמוכות ושימוש מופרז באנטיביוטיקה. בנוסף לכך, אנטיביוטיקה מגבירה את רעילות הכספית.

עומס גבוה של כספית ומתכות גבוהות בגוף: שתן, דם, שיניים, שיער

נעשה שימוש במספר שיטות בדיקה על מנת למדוד את רמת הכספית ומתכות רעילות אחרות בקרב ילדים אוטיסטים. יש לפענח בזהירות כל שיטה, משום שהן מודדות חשיפה בזמנים שונים, אך באופן כללי מצאו הבדיקות הללו עומס גבוה של כספית ולעתים גם של מתכות רעילות אחרות.

DMSA provocation: מחקרם של Bradstreet ואחרים בדק את השפעת DMSA על 221 ילדים אוטיסטים בהשוואה ל-18 ילדים בקבוצת ביקורת. הם השתמשו במינון של 10 מ"ג לקילו משקל גוף, 3 מנות ביום, למשך 3 ימים, ואיסוף שתן לאחר המנה התשיעית. הם מצאו כי ילדים אוטיסטים הפרישו כמות כספית הגדולה פי 3 דרך השתן [שזוהי הדרך בה מופרש DMSA], אך רמות העופרת והקדמיום לא השתנו בצורה משמעותית. קרוב לוודאי כי DMSA provocation הנה אמצעי לבדיקתבחיפוט קודמות וגם כאלה שאירעו לאחרונה.

שיני תינוקות: דיווח מקדמי שנעשה ע"י Adams {62} השווה בין 14 ילדים אוטיסטים לבין 18 ילדים בקבוצת ביקורת, ומצא כי לילדים האוטיסטים היו רמות נורמאליות של אבץ, רמה מעט גבוהה של עופרת, וכמות הגדולה פי 3 של כספית בשיניהם. כיוון ששיני תינוקות נוצרות ברחם וצומחות בשנים הראשונות לחייהם, ניתן לגלות באמצעותן את מידת החשיפה בילדות. מחקרים אחרים הנוגעים לכספית ולעופרת, מצאו שרמות העופרת בשיניים הן בהתאמה גבוהה לסימפטומים של הרעלת עופרת.

דם: Audhya ואחרים {60} בדקו את רמתן של מתכות רעילות בתאי דם אדומים בקרב ילדים אוטיסטים בהשוואה לקבוצת ביקורת של ילדים בריאים, בגילם. הוא מצא רמה מוגברת של אלמנטים רעילים רבים, לרבות כספית. דם הוא אמת מידה לחשיפה שאירעה לאחרונה, ורמת מתכות כללית גבוהה משקפת רמות נמוכות של גלוטתיון. אולם מחקר של Ip ואחרים בנושא כספית בדם ובשיער, מצא רמות נורמאליות בקרב 82 ילדים אוטיסטים בהשוואה לקבוצת ביקורת של 55 ילדים. גילם הממוצע היה 7 שנים, ומכיוון שזמן מחצית-חיים בדם של כספית הוא מספר שבועות בלבד [לפני שהיא מגיעה לאיברים], זוהי אינה דרך טובה לבדיקת חשיפה מוקדמת במהלך התפתחות עוברית או בגיל הרך. {63}

שיער: מחקר שנערך לאחרונה על ידי Adams {64} השווה בין 51 ילדים אוטיסטים לבין 40 ילדים בריאים בגילים 3-15, גילה רמות נורמאליות של אלמנטים רעילים בשיערם. הדגימות נלקחו משיער בעורף שזה עתה צמח. שיער הוא אמת מידה לחשיפה שאירעה לאחרונה, קצב הצמיחה שלו הוא בערך 2.5 ס"מ בחודש. מחקר דומה של Ip ואחרים מצא אף הוא רמות נורמאליות של כספית בקרב 82 ילדים אוטיסטים מול קבוצת ביקורת של 55 ילדים. {63}. תוצאות אלה הן קשות לפענוח, אין ביכולתן להצביע על חריגויות בחשיפה לכספית או בסילוקה, או שהן יכולות להצביע על שילוב של עומס גבוה של מתכות ועל גלוטתיון נמוך המביא לרמת סילוק ממוצעת של מתכות רעילות אל השיער.

השפעת כספית על מסלולים מטבוליים

[הערה: זהו דיון מדעי בנושא מורכב, השורה התחתונה היא שכספית עלולה לפגוע במספר מסלולים מטבוליים לרבות סינתזה של מתיל-בי-12 וגלוטתיון, לכן נראה כי דטוקסיפיקציה של כספית עשויה להיות מועילה].

למתכות כבדות, כולל אתיל-כספית מתימרוסל יש השפעות רציניות על מסלולים מטבוליים הקשורים לחומצות אמינו המכילות גופרית [לדוגמה: מתיונין, אס-אדנוסילמתיונין, אס-אדנוסילהומוציסטאין, הומוציסטאין וציסטאין] ופפטידים מכילי גופרית [כמו גלוטתיון]. היכולת לנקות מתכות מן הגוף תלויה ברמתם של התיולים האלה, וריכוז הגלוטתיון במיוחד. רמות הגלוטתיון הנמוכות בקרב ילדים אוטיסטים, מעמידה אותם בסיכון גבוה יותר משום שרעילותן של מתכות כבדות מכוונת נגד כל מערכת התלויה בהן.

מחקרם של R. Deth ואחרים הראה כי מתכות כבדות- ותימרוסל- מדכאים בעוצמה את פעילות מתינון סינתז, המשתמש בקבוצות מתיל נגזרות חומצה פולית לשם המרת הומוציסטאין למתינון. עיכוב זה חוסם את יכולתו של פקטור- צמיחה דמוי אינסולין [IGF-1] ושל דופאמין להפעיל אנזים זה; באופן זה המתכות מפריעות לתפקיד המתילציה בהתפתחות ובמנגנון המולקולארי של הקשב והריכוז. לאחרונה הם גילו כי השפעתם המעכבת של המתכות מכוונת אל הסינתזה של מתילקובלאמין [מתיל בי-12] שמתנה בגלוטטיון, והדרוש לפעילות מתינון סינתז בתאים מסוגים מסוימים [למשל, לימפוציטים וכמה תאים נוירוניים]. מסיבה זו תושפע מאוד פונקציית המתילציה בתאים מסוימים ממתכות כבדות בעיקר בקרב אנשים שהרקע הגנטי שלהם הופך אותם לפגיעים יותר. אמנם יש צורך במחקרים נוספים, אך מחקריהם מציעים כי מתינון-סינתז עשוי להתקיים כאנזים קטום [truncated], וריאנט הדורש מתילקובלאמין בלבד. תאים המכילים אנזים מסוג זה בלבד הם הפגיעים ביותר למתכות כבדות.

יכולתו של מתילקובלאמין לשפר תסמינים רבים בקרב ילדים אוטיסטים רבים, מאשרת את חשיבותה של מתילציה תלויה חומצה פולית כמאפיין בולט בהפרעה האוטיסטית. בנוסף לכך, העובדה כי תימרוסל ומתכות כבדות פוגעות בעוצמה בסינתזת מתילקובלאמין מצביעה על כך שרעילותן של מתכות כבדות עשויה להיות גורם חשוב לאוטיזם. בתחום מסגרת זו, צמצום רמות המתכות המזיקות באמצעות טיפול כלאציה מייצג גישה להפעלתה מחדש של מתילציה היכולה לתמוך בהפרעות מטבוליות אחרות.

אפידמולוגיה של אוטיזם ותימרוסל בתרכיבי חיסון:

ישנה קורלציה היסטורית בין אוטיזם לבין תימרוסל בתרכיבי החיסון. בשנות השלושים המאוחרות נעשה לראשונה שימוש בתרכיבי חיסון לילדים המכילים תימרוסל, וזמן קצר לאחר מכן אובחנו מקרי האוטיזם הראשונים על ידי Kanner. ככל שעלה השימוש בתרכיבי החיסון המכילים תימרוסל, נטתה לעלות גם שכיחות האוטיזם. במספר מדינות [דנמרק למשל] בהן השימוש בתימרוסל אינו כה נפוץ, שיעור האוטיזם הוא נמוך יותר בהשוואה למדינות אשר בהן נעשה שימוש רב יותר בתימרוסל [ארה"ב].

ישנם תשעה מחקרים אפידמיולוגיים הקושרים בין תימרוסל בתרכיבי חיסון לבין אוטיזם. ארבעה מחקרים שונים שפורסמו על ידי Geiers {65,66,67} מצאו כי בקרב ילדים אשר קיבלו חיסונים המכילים תימרוסל היו הסיכויים להתפתחות אוטיזם גבוהים פי 2-6 משל ילדים אשר קיבלו חיסונים נטולי תימרוסל. ארבעה מחקרים שנעשו על ידי קבוצות הקשורות ליצרני חיסונים, לא מצאו את הזיקה בין המקרים, {68,69,70,71} ותוצאות מחקר אחד לא היו חד משמעיים {72}, אך מחקרים אלה הנם פגומים במידה מסוימת. שלושה מבין המחקרים השליליים נערכו במדינות בהן השימוש בתימרוסל נפוץ במידה מועטה בהשוואה לארה"ב, והיו בהן שיעורים נמוכים יותר של אוטיזם, על כן יהיה זה מוטעה להסיק מסקנות לגבי ארה"ב מתוצאות מחקרים אלה. אחד מהמחקרים שנערכו בארה"ב הצהיר בדיווח פנימי **למרכז לבקרת מחלות בארה"ב** [CDC] כי ילדים אשר קיבלו חיסונים המכילים תימרוסל היו בסיכון הגבוה פי 7-11 להתפתחות אוטיזם, אך הופעלה מניפולציה במידע עד שנעלם הסיכון היחסי. באופן כללי, אנו מאמינים כי מחקרים שנערכים על ידי סוכנויות ממשלתיות ויצרניות חיסונים הנם חשודים, ונחוצה הערכה עצמאית של בסיס הנתונים של **המרכז לבקרת מחלות**.

סיכום: לילדים אוטיסטים יש יכולת מוגבלת להפרשת כספית ומתכות רעילות אחרות, בעיקר בתקופת הינקות, המביא לעומס גבוה של כספית ומתכות רעילות אחרות בגוף, אשר הן כנראה הסיבה העיקרית להתפתחות אוטיזם בקרב רוב הילדים. סילוק מתכות רעילות אלו מגופם מביאה בדרך כלל לירידה בתסמיני האוטיזם, בעיקר בקרב ילדים צעירים.

נספח ג': בדיקות נוספות לקביעת רעילות כספית/מתכות

מלבד בדיקה ישירה להימצאותן של מתכות רעילות, ניתן לבדוק את השפעות הכספית ומתכות כבדות אחרות על פעילותם של מספר אנזימים, שכמה מהם - ניתן לבדוק בקלות. הבדיקה הנפוצה ביותר מביניהן היא זו של גלוקוז-6 פוספט דהידרוגנז [G6P dehydrogenase]; בדיקת פעילות של G6P עשויה לנוע בין נמוך לתקין במקרים של הרעלות כספית ומתכות כבדות. קיים דיווח אחד על מטופל עם המוליזה ומחסור אבסולוטי ב-G6P, אך היה שימוש נרחב ב-DMSA בקרב אוכלוסייה עם שכיחות גבוהה של מחסור ב-G6P ושל מחלת תאים חרמשיים - ללא בעיות נצפות של המוליזה. בדיקה שכיחה פחות היא גלוטתיון רדוקטאז, אשר גם הוא נמצא ברמות נמוכות במקרים של הרעלת מתכות רעילות {75}. רמות גלוטתיון נמוכות בתאי דם אדומים אינן ספציפיות לרעילות מתכות כבדות, אך הן עשויות לשמש כעובדה תומכת.

בדיקה זמינה נוספת היא חומצה פירובית בשתן או בדם. עשויות להיות מספר סיבות לעלייה בחומצה פירובית, אך כספית ידועה לשמחה כגורם המפריע למערכת דהידרוגנז פירובאט המיטוכונדרי, בה היא נקשרת אליה ומבטלת את פעילות קואנזים של חומצה ליפואית, כתוצאה מכך יש עלייה בחומצה הפירובית.

כספית ומתכות כבדות אחרות מפריעות לסינתזה של האם [heme], דבר המביא להפרשתם בשתן של אורופורפירין וקופרופורפירין. כספית אף גורמת לייצורו של פרה-קופרופורפירין העשוי להיחשב כסמן להרעלת כספית {76,77}. ניתן לבצע אנליזה של יורופורפירין וקופרופורפירין ברוב המעבדות הקליניות, לרבות אנליזה של פרה-קופרופורפירין, - אם כי בדיקה זו אינה זמינה ברוב המעבדות.

כספית ומתכות כבדות אחרות [כמו עופרת] עלולות לגרום להתנוונות מתקדמת של מיאלין עם התפתחותם של נוגדנים לחלבון מיאלין בסיסי [MBP] ושל פרוטאין [glial fibrillary acidic protein?] [GFAP] {78,79}. אמנם שינויים אלה אינם מעידים על הרעלת כספית, אך הם מצביעים על התנוונות מתמשכת של מערכת העצבים המרכזית.

ירידה כמותית או מחסור במערכות נוגדות חמצון תוך תאיים, נצפו בקרב ילדים אוטיסטים רבים. ממצא נפוץ נוסף הוא רמה נמוכה באופן חריג של גלוטתיון בכדורית דם אדומה. סיבות אפשריות למחסור בחומרים נוגדי חמצון אלו הן מגוונות, החל ממחסור מולד ועד לרעלנים; קיים תיעוד רב לכך שמתכות כבדות גורמות למחסור בנוגדי חמצון תוך תאיים. בין אם הסיבה לכך היא ייצור מועט מדי, ניצול מהיר מדי או שילוב של שתיהן. תמיכה חיצונית של נוגדי חמצון עשויה להועיל לרבים מילדים אלה. מכיוון ש-DMSA ותוספים רבים אחרים המשמשים לטיפול בהרעלת כספית ומתכות כבדות אחרות, הנם נוגדי חמצון רבי עוצמה, ייתכן שזהו מנגנון הפעילות בקרב ילדים מסוימים שמצבם משתפר, במיוחד אלה המראים פעילות סילוק נמוכה של מתכות רעילות.

קיימת אפשרות שטיפולים כמו סילוק מתכות או מתן נוגדי חמצון תוך תאיים אינם בהכרח

המנגנון האחראי לשיפור. במקרים כאלה ייתכן כי יהיה צורך בניסיון אמפירי של טיפול ב-DMSA. יש לערוך ניסיון זה לתקופת זמן מוגבלת ללא שינוי בטיפולים אחרים, כמו פיזיותרפיה, ריפוי בעיסוק, קלינאות תקשורת וכו'. במקרה שלא נראות תוצאות מוגדרות לאחר תקופה של 4-6 שבועות, יש להפסיק את הטיפול ולבדוק שוב אם התרחש שינוי כלשהו.

נספח ד': טיפול בדיסביוזה של המעיין

ילדים אוטיסטים רבים סובלים מפגיעה בפעילות המעיין, לרבות חריגויות בחדירות המעיין, פגמים או מחסור באנזימים ופלורת מעיין חריגה. רבים מגורמים אלה מופיעים ביחד, ולכן קשה לטפל בהם באופן פרטני. הסיבות לחריגות אלה הן מקור לחילוקי דעות; אך התיאוריות המובילות הן- תפקוד אנזימים לקוי מולד, תפקוד אנזימים לקוי משני בשל רעלנים [כספית למשל], נזק ויראלי, וצמיחה מוגברת של פטריית שמר. קיימות תיאוריות נוספות, אך העובדה שהן אינן מצוינות כאן אינה משקפת את מעלותיהן או חסרונותיהן.

מכיוון שכל ילד הוא יחיד במינו, כצעד ראשון יש לבדוק את הצואה כדי לקבוע מי מבין האורגניזמים הספציפיים מהווה רוב והאם קיים חוסר איזון או פלורה פתוגנית. תרבית צואה [או תרבית פטרייתית] מספקת מידע רב במאמץ קל יחסית ובעלות נמוכה. בדיקה מיקרוסקופית אף היא חשובה, כיוון שבקטריות מסוימות אינן מתרבות בקלות. ממצא שכיח בקרב מספר לא מבוטל של ילדים אוטיסטים, הוא צמיחה מוגברת של פטריית שמר, וגם מושבות של חיידקים מסוג קלוסטרידיום. בדגימת הצואה ניתן להבחין לעתים בראיות להימצאות קלוסטרידיום [אנטיגן ל-c.difficile] ניתן להבחין בו גם בבדיקת חומצת אורגנית בשתן. רמות גבוהות של DHPPA בשתן מעידות על צמיחה מוגברת של קלוסטרידיום. בקטריות חריגות אחרות שנמצאו כוללות את פסאדומנס ופתוגנים אחרים.

אולם תרבית צואה ובדיקות מיקרוסקופיות אינן אמינות במאה אחוז, לכן ייתכן שניסיון אבחנתי בטיפול אנטי-פטרייתי אחד או יותר יהיה מועיל.

ניסיון קליני הראה כי צעד חשוב ראשון לטיפול בדיסביוזה של המעיין הוא טיפול בעצירות קיימת. טיפול רגיל יסייע לצמצום העומס הפטרייתי ולא הבקטריאלי ויפחית את כמות הרעלנים הפנימיים ורעלני חוץ הנספגים מן המעיין.

שינויים בתזונה חשובים אף הם במהלך הטיפול בצמיחת יתר של פטריית שמר. צמצום ככל האפשר בצריכת פחמימות נמצא קשור להצלחות בטיפולים שנעשו, וגם בכמה מקרי דיסביוזה שנשנו.

לפחות מחקר אחד על קנדידה אלביקנס הראה שנוכחותם של הסוכרים- סוכרוז, גלוקוזה, פרוקטוזה, גלקטוזה או מלטוז- בתרבית, הגדיל בצורה משמעותית את כושר ההיצמדות של פטריית השמר - גורם מכריע בפתוגניות של הקנדידה. בנוסף לכך, הימצאות קנדידה בחלל המעיין, גם ללא חדירתה למוקוזת המעיין, עלולה להגביר את ספיגתם במעיין של סוכר ומים בחיות נסוי {81}

ניתן לטפל בצמיחת יתר של פטריית שמר בכמה דרכים: דרך עדינה אפשרית היא לספק לקטובצילוס [פרוביוטיקה] לשימוש דרך הפה. במקרה של צמיחת יתר מתונה, הלקטובצילוס יכול לשחזר פלורת מעיין נורמאלית, אשר בהמשך מדכא את הפטרייה ע"י תחרות עימה. מספר תכשירים צמחיים כמו שום נמצאים אף הם בשימוש לבלימת הפטרייה ואף עשויים לסייע ללקטובצילוס לחדש את אחיזתו. במקרה שאף לא אחת מהשיטות הללו מספיקה, יש צורך בתרופות אנטי פטרייתיות. תרופה אחת הנמצאת בשימוש נפוץ היא ניסטטין, זוהי אנטיביוטיקה המופקת מבקטריית סטרפטומיציס נורסי [Streptomyces noursei]. כאשר היא ניטלת דרך הפה היא אינה נספגת בהרחבה והיא נשארת במעיין, התרופה נותרת במקום בו עליה לפעול ומפחיתה השפעות לוואי סיסטמיות. המינון הרגיל הוא בדרך כלל 1-2 מיליון יחידות ביום, עם עדיפות למתן במנות מחולקות. יש ליטול את התרופה על בטן ריקה על מנת להגיע ליעילות מרבית. ייתכן שיהיה צורך להתחיל את הטיפול במנות של עד 10 מיליון יחידות ביום או יותר, על

מנת לסלק את הפטרייה. טיפולי תמיכה של מיליון או שניים יחידות ליום למשך כשנה נוספת הם נפוצים. תופעות הלוואי מוגבלות לבחילות ואי-נוחות במעיים ובקיבה, בד"כ רק כאשר מדובר במנות העולות על 5 מיליון יחידות ביום. מאחר והתרופה אינה נספגת, צבעה הצהוב עשוי לשנות את צבע הצואה, ועלולה להדאיג הורים שלא הוזהרו מכך לפני תחילת הטיפול.

יחד עם זאת, מכיוון שפטירות מסוימות פיתחו עמידות נגד ניסטטין, אמפוטריצין – בי יכולה לשמש כאלטרנטיבה יעילה, משום שאף היא תרופה אנטי-פטרייתית שלא ניתנת לספיגה.

לטיפול בצמיחת יתר פטרייתית עיקשת יותר, תרופות אנטי-פטרייתיות כמו, פלוקונאזול [Diflucan], איטראקונאזול [Sporanox], ו-קטוקונאזול [Nisoral] עשויות להיות מועילות ביותר. התרופות האנטי-פטרייתיות האזוליות פועלות על ידי דיכוי האנזים ציטוכרום P-450 המזרז את האלפא-מתילציה C-14 בייצורם של ארגוסטרולים. האנזים האנושי המקביל הוא הרבה פחות רגיש לדיכוי על ידי אזולים, אך הוא מושפע על ידם במידה מסוימת.

פעולת עיכוב זו עשויה להפוך למשמעותית מבחינה קלינית, כאשר היא ניתנת עם מרכיב אחר המתפרק באמצעות אותו אנזים. אינטראקציות תרופתיות ספציפיות התרחשו בשימוש של ריפמפין, קומאדין, פניטואין, ציקלוספורין, תיאופילין, היפוגליצמיקס בשימוש אוראלי, טרפנאדין, ציספריד ו-אסטמיזול.

שימו לב שהאזולים אף מצמצמים את רמת ההורמונים הסטרואידלים, בעיקר של קורטיזול וסטוסטרון. ייתכן כי הירידה ברמת הורמונים אלה יכולה לזקוף לזכותה שינה רגועה יותר, כפי שצוינה באנקדוטות על ידי הורים.

פלוקונאזול נספגת היטב בנטילה פומית ויש לה לכן גם השפעות סיסטמיות פוטנציאליות. אחת מההשפעות הסיסטמיות הללו היא חדירה אל הקריפטות העמוקות ביותר במעיים ושירוש כל פטרייה אשר מצאה לה שם מקלט. תגובות נגדיות שדווחו עליהן בקרב ילדים הנם: הקאות [5%], כאבי בטן [3%], בחילה [2%], ושלושולים [2%]. חריגויות מעבדתיות של עלייה בטראנסאמינזים ובפוספטים אלקליניים נראו בקרב 1.4% ילדים ללא ממצאים קליניים. מבוגרים הנמצאים בטיפול ממושך בפלוקונאזול דיווחו על כאבי ראש [1.9%] ופריחה עורית [1.8%]. כמו כן דווח על תגובות אנאפילקטיות נדירות בנוסף לתסמין Stevens-Johnson ול[TEN].

פלוקונאזול נמצא בשימוש גם בקרב ילדים צעירים מאוד [6 חודשים], לטיפול בפטרת של הלוע התחתון ושל הוושט. המינון המומלץ בתחילת הטיפול הוא של 6 מ"ג לק"ג משקל גוף ומנות של 3 מ"ג לקילו פעם ביום. ניתן להעלות את המינון היומי עד ל-12 מ"ג לקילו ביום, אך אין לעלות מעל למקסימום של 600 מ"ג ליום. משך הטיפול תלוי בממצאים הקליניים, אך צריך להימשך לפחות 24 יום. הטיפול הארוך ביותר בפלוקונאזול שדווח עליו נמשך 1,616 יום.

בטיפול בכל אחד מהתכשירים האנטי-פטרייתיים האזולים, תתכן פגיעה בתפקודי הכבד, אך בטיפול בפלוקונאזול נרשמו מספר הפגיעות הנמוך ביותר. עדיין יש לעקוב בזהירות אחר רמות טראנסמינאז בדם, בכל מקרה של טיפול הנמשך מעל 20-30 יום. [טיפול בגדילן מצוי {Syllibum Marianum}], עשוי להועיל מאוד במקרה של רמות אנזימי כבד גבוהות]. אין הבדלים משמעותיים בין תופעות הלוואי של התרופות השונות בסיווג זה, על אף שקיימים דיווחים על כך שפלוקונאזול ואיטראקונאזול גורמים לפחות תופעות לוואי מאשר קטוקונאזול. [82]. העמידות לאזול הופכת לבעיה, בעיקר בקרב מטופלים

אשר נמצאים בטיפול חוזר וממושך. בדרך כלל, אך לא בכל המקרים, עמידות לתרופת אזול אחת מובילה לעמידות לכל תרופות האזול. {83,84}.

כמו פטריית השמר, צמיחת יתר של קלוסטרודיום spp או פסבדומונז spp עשויה אף היא להיעלם עם נטילת לקטובצילוס. טיפול פומי בוונקומיצין עשוי להיות יעיל ביותר במקרים בהם טרם נעלמו חיידקים אלה. וונקומיצין אינו נספג באופן נורמאלי, ועל כן יש סיכון מינימאלי לתופעות לוואי סיסטמיות. קיים תכשיר פומי, וכן תכשיר בצורת אבקה לשימוש תוך-ורידי. המינון המומלץ הוא 40 מ"ג לק"ג ליום מחולק ל-3-4 מנות. המינון היומי המרבי לא יעלה על 2 גרם. משך הטיפול 7-10 ימים.

עם זאת, עקב שימוש נרחב באנטיביוטיקה, הן חיידקים והן פטריות שמר מפתחים בהדרגה עמידות לתרופות אלה, לכן תרבית צואה לחיידקים ולפטריות צריכות לכלול גם בדיקת רגישויות לאנטיביוטיקה מסוגים שונים.

מראי מקום

1. Bradstreet J., Geier DA, Kartzinell JJ, Adams JB, Geier MR, A Case-Control Study of Mercury Burden in Children with Autistic Spectrum Disorders, *J. Am. Phys. Surg* 8(3) 2003 76-79.
2. Griem P., et al.; Allergic and autoimmune reactions to xenobiotics: how do they arise? *Immunology Today* 19: 133-141, 1998.
3. Thierse H.J. et al.; Metal-protein complex-mediated transport and delivery of Ni²⁺ to TCR/MHC contact sites in nickel-specific human T-cell activation. *J. Immunology* 172: 1926-1934, 2004.
4. Vojdani A., et al.; Infections, toxic chemicals and dietary peptides binding to lymphocyte receptors and tissue enzymes are major instigators of autoimmunity in autism. *International J. Immunopathology and Pharmacology* 16: 189-199, 2003.
5. Takeuchi et al.; Analysis of the autoantibody response to fibrillar in human disease and murine models of autoimmunity. *J. Immunology* 154: 961-971, 1995.
6. Vodjani A, Immunosciences, private communication. 38.
7. James SJ, Cutler P, Melnyk S, Jernigan S, Janak L, Gaylor DW, Neubrandner JA. Metabolic biomarkers of increased oxidative stress and impaired methylation capacity in children with autism. *Am J Clin Nutr.* 2004 Dec;80(6):1611-7.
8. Neubrandner J, private communication.
9. Johnston CS, Meyer CG, Srilakshmi JC. Vitamin C elevates red blood cell glutathione in healthy adults. *Am J Clin Nutr.* 1993 Jul;58(1):103-5.
10. Rosseneu S, Presentation at Defeat Autism Now September 2004, San Diego, CA.
11. Aposhian HV, Maiorino RM, Dart RC, Perry DF. Urinary excretion of meso-2,3-dimercaptosuccinic acid in human subjects. *Clin Pharmacol Ther.* 1989 May;45(5):520-6.
12. Physicians Desk Reference, section on Succimer, 2004 edition.
13. Mann KV, Travers JD: Succimer, an oral lead chelator, *Clinical Pharmacology*, 1991 Dec; 10(12):914-22.
14. Jorgensen FM: Succimer: the first approved oral lead chelator, *American Family Physician*, 1993 Dec; 48(8):1495-1502.
15. A. Holmes, S. Cave, J. El-Dahr, Open Trial of Chelation of Children with Autism, presentation at the 2002 International Meeting for Autism Research.
16. Chauhan A, Chauhan V, Brown WT, Cohen I. Oxidative stress in autism: increased lipid peroxidation and reduced serum levels of ceruloplasmin and transferrin--the antioxidant proteins. *Life Sci.* 2004 Oct 8;75(21):2539-49.
17. McGinnis WR Oxidative stress in autism. *Altern Ther Health Med.* 2004 Nov-Dec;10(6):22-36; quiz 37, 92.
18. Pingree SD, Simmonds PL, Woods JS. Effects of 2,3-dimercapto-1-propanesulfonic acid (DMPS) on tissue and urine mercury levels following prolonged methylmercury exposure in rats. *Toxicol Sci.* 2001 Jun;61(2):224-33.
19. Hurlbut KM, Maiorino RM, Mayersohn M, Dart RC, Bruce DC, Aposhian HV Determination and metabolism of dithiol chelating agents. XVI: Pharmacokinetics of 2,3-dimercapto-1-propanesulfonate after intravenous administration to human volunteers. *J Pharmacol Exp Ther.* 1994 Feb;268(2):662-8.
20. Maiorino RM, Dart RC, Carter DE, Aposhian HV, Determination and Metabolism of Dithiol Chelating Agents. XII. Metabolism and Pharmacokinetics of Sodium 2,3-Dimercaptopropane-1-Sulfonate in Humans. *J. Pharm. Exp. Therapeutics* 1991 259:808-814.
21. Buttar RA, Autism: The Misdiagnosis of our Future Generations, US Congressional Subcommittee on Wellness and Human Rights, Washington, D.C., May 6 2004.
22. Lonsdale D, Shamberger R J, Audhya T. Treatment of autistic spectrum children with thiamine tetrahydrofurfuryl disulfide: a pilot study. *Neuroendocrinol Lett* 2002;23:303-308.
23. Fang X, Fernando Q: A comparative study of meso- and rac-2,3 dimercaptosuccinic acids and their zinc complexes in aqueous solution, *Chemical Research in Toxicology*, 1994 Nov-Dec; 7(6):770-8.
24. Flora SJ, Tandon SK: Beneficial effects of zinc supplementation during chelation treatment of lead intoxication in rats, *Toxicology*, 1990 Nov; 64(2):129-39.

25. Dolske MC, Spollen J, McKay S, Lancashire E, Tolbert L. A preliminary trial of ascorbic acid as supplemental therapy for autism. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1993 Sep;17(5):765-74.
26. Tan DX, *et al*: Significance of melatonin in antioxidative defense systems: reaction and products, *Biological Signals & Receptors* 2000 May-Aug;9(3-4):137-59.
27. Olivieri G, *et al*: Mercury induces cell cytotoxicity and oxidative stress and increases beta-amyloid secretion and tau phosphorylation in SHSY5Y neuroblastoma cells, *Journal of Neurochemistry* 2000 Jan;74(1):231-6.
28. Martin M, *et al*: Melatonin-induced increased activity of the respiratory chain complexes I and IV can prevent mitochondrial damage induced by ruthenium red *in vivo*, *Journal of Pineal Research*, 2000 May; 28(4):242-8.
29. Gordon N: The therapeutics of melatonin: a pediatric perspective, *Brain & Development* 2000 Jun;22(4):213-7.
30. Witschi A, *et al*: The systemic availability of oral glutathione, *European Journal of Clinical Pharmacology* 1992;43(6):667-9.
31. Ziegler C, *et al*: Alpha-lipoic acid in the treatment of diabetic neuropathy in Germany: current evidence from clinical trials, *Experimental & Clinical Endocrinology & Diabetes* 1999;107(7):421-30.
32. Ziegler C, *et al*: Alpha-lipoic acid in the treatment of diabetic neuropathy in Germany: current evidence from clinical trials, *Experimental & Clinical Endocrinology & Diabetes* 1999;107(7):421-30.
33. Gregus Z, *et al*: Effect of lipoic acid on biliary excretion of glutathione and metals, *Toxicology & Applied Pharmacology* 1992 May;114(1):88-96.
34. Smith DR, *et al*: Succimer and the urinary excretion of essential elements in a primate model of childhood lead exposure, *Toxicological Sciences* 2000 Apr;54(2):473-80.
35. Ding GS, Liang YY: Antidotal effects of dimercaptosuccinic acid, *Journal of Applied Toxicology*, 1991 Feb; 11(1):7-14.
36. Yim CY, *et al*: Use of N-acetylcysteine to increase intracellular glutathione during induction of antitumor responses by IL-2, *Journal of Immunology*, 1994 Jan 15; 152(12):5796-805.
37. Meyer A, Buhl R, Magnussen H: The effect of oral N-acetylcysteine on lung glutathione levels in idiopathic pulmonary fibrosis, *European Respiratory Journal*, 1994 Mar; 7(3):431-6.
38. Scheinberg H "Wilson's Disease" Chapt. 348 in Harrison's Principles of Internal Medicine" Isselbacher et al. eds, 13th Ed., McGraw-Hill (1994) 2090
39. Lipsky PE "Rheumatoid Arthritis" Chapt. 285 in Harrison's Principles of Internal Medicine Isselbacher et al. eds, 13th Ed., McGraw-Hill (1994) 1654
40. Rosenberg LE and Short EM "Inherited Defects of Membrane Transport" Chapt. 353 in Harrison's Principles of Internal Medicine Isselbacher et al. eds, 13th Ed., McGraw-Hill (1994) 2128
41. Graef JW "Heavy Metal Poisoning" Chapt 396 in Harrison's Principles of Internal Medicine Isselbacher et al. eds, 13th Ed., McGraw-Hill (1994) 2564, 65.
42. Drug Facts and Comparisons, Wolters Kluwer Health, St. Louis MO June 1991 714-717
43. Wilson JD "Vitamin Deficiency and Excess" Chapter 77 in Harrison's Principles of Internal Medicine op. cit. 475.
44. ARI Parent Response Tally, ARI Publication 34/August 2004 n=5495, 47% improved, 49% no effect, 4% worsened behavior.
45. Graef JW, "Heavy Metal Poisoning" Chapt 396 in Harrison's Principles of Internal Medicine Isselbacher et al. eds, 13th Ed., McGraw-Hill (1994) 2465.
46. D. Quig, Doctor's Data, private communication.
47. Toxicological Profile for Mercury, US Department of Health and Human Services, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 1999, section 1.6.
48. Dally A. The rise and fall of pink disease. *Soc Hist Med*. 1997 Aug;10(2):291-304.
49. Mahaffey KR, Clickner RP, Bocurow CC, Blood Organic Mercury and Dietary Mercury Intake: National Health and Nutrition Examination Survey, 1999 and 2000, *Env. Health Persp*. 112(5) 562-570.
50. J.G. Hursh, MG Cheian, JJ Vostal, R. Vander Mallie, Clearance of mercury vapor inhaled by human subjects. *Arch. Environ. Health* 31:302-309 (1976).
51. J.E. Patterson, B.G. Weissberg, P.J. Dennison. Mercury in human breath from dental amalgams. *J. Den. Res* 60 (1981) 1668-1671.
52. S. Langworth, K-G Kohlbeck, A. Akesson, *Sed. Dent J*. 12 (1988) 71-72.

53. A. Berglund Estimation by a 24-hour study of the daily dose of intra-oral mercury vapor inhaled after release from dental amalgam, *J. Dent Res* 69 (1990) 1646-1651.
54. Thimerosal in Vaccines—An Interim Report to Clinicians (RE9935), American Academy of Pediatrics Policy Statement, Volume 104. Number 3, September 1999, 570-574.
55. Hornig M, Chian D, Lipkin WI Neurotoxic effects of postnatal thimerosal are mouse strain dependent, *Mol. Psych.* (2004) 9(9):833-45.
56. Bernard S, Enayati A, Redwood L, Roger H, Binstock T. Autism: a novel form of mercury poisoning, *Med. Hypotheses* 56(4): 462-471, 2001.
57. Holmes AS, Blaxill MF and Haley BE (2003) 'Reduced Levels of Mercury in First Baby Haircuts of Autistic Children', *Int. J. Toxicology* 22(4) 277-285.
58. Adams JB, Mercury and Autism, Presentation at the July 2004 Annual Meeting of the Autism Society of America.
59. Bradstreet J, Geier DA, Harrison HH, Kartzinel JJ, Clark AD, Adams JB, Geier MR. An Evaluation of the Relationship between Thimerosal, Childhood Developmental Disorders and Biological Markers for Mercury Susceptibility, in submission.
60. Audhya T, Nutritional Abnormalities in children with Autism, May 2004 AutismOne Conference in Chicago, IL.
61. Haley B, Presentation at September 2004 DAN! Conference, San Diego, CA.
62. Adams JB, A Review of the Autism-Mercury Connection, Conference Proceedings of the Annual Meeting of the Autism Society of America, July 2004.
63. Ip P, Wong V, Ho M, Lee J, Wong W Mercury exposure in children with autistic spectrum disorder: case-control study. *J Child Neurol.* 2004 Jun;19(6):431-4.
64. Adams J.B., Holloway C.E., George F, Quig D., Toxic Metals and Essential Minerals in the Hair of Children with Autism and their Mothers, in submission.
65. Geier DA, Geier MR. An assessment of the impact of thimerosal on childhood neurodevelopmental disorders. *Pediatr Rehabil.* 2003 Apr-Jun;6(2):97-102.
66. Geier MR, Geier DA. Neurodevelopmental disorders after thimerosal-containing vaccines: a brief communication. *Exp Biol Med (Maywood).* 2003 Jun;228(6):660-4.
67. Geier M.R. and Geier D.A., Thimerosal in Childhood Vaccines, Neurodevelopment Disorders, and Heart Disease in the United States, *J. American Physicians Surgeons* 8(1) 6-11 2003.
68. Andrews N, Miller E, Grant A, Stowe J, Osborne V, Taylor B. Thimerosal exposure in infants and developmental disorders: a retrospective cohort study in the United Kingdom does not support a causal association. *Pediatrics.* 2004 Sep;114(3):584-91.
69. Hviid A, Stellfeld M, Wohlfahrt J, Melbye M. Association between thimerosal-containing vaccine and autism. *JAMA.* 2003 Oct 1;290(13):1763-6.
70. Madsen KM, Lauritsen MB, Pedersen CB, Thorsen P, Plesner AM, Andersen PH, Mortensen PB. Thimerosal and the occurrence of autism: negative ecological evidence from Danish population-based data. *Pediatrics.* 2003 Sep;112(3 Pt 1):604-6.
71. Stehr-Green P, Tull P, Stellfeld M, Mortenson PB, Simpson D. Autism and thimerosal-containing vaccines: lack of consistent evidence for an association. *Am J Prev Med.* 2003 Aug;25(2):101-6.
72. Verstraeten T, Davis RL, DeStefano F, Lieu TA, Rhodes PH, Black SB, Shinefield H, Chen RT. Safety of thimerosal-containing vaccines: a two-phased study of computerized health maintenance organization databases. *Pediatrics.* 2003 Nov;112(5):1039-48.
73. Zabinski Z: The activity of erythrocyte enzymes and basic indices of peripheral blood erythrocytes from workers chronically exposed to mercury vapors, *Toxicology & Industrial Health* 2000 Feb;16(2):58-64.
74. Gerr F, Frumkin H, Hodgins P: Hemolytic anemia following succimer administration in a glucose-6-phosphate dehydrogenase deficient patient, *Journal of Toxicology – Clinical Toxicology* 1994;32(5):569-75.
75. Zabinski Z: The activity of erythrocyte enzymes and basic indices of peripheral blood erythrocytes from workers chronically exposed to mercury vapors, *Toxicology & Industrial Health* 2000 Feb;16(2):58-64.
76. Woods JS, Fowler BA: Renal porphyrinuria during chronic methyl mercury exposure, *Journal of Laboratory & Clinical Medicine* 1977 Aug;90(2):266-72.
77. Woods JS: Altered porphyrin metabolism as a biomarker of mercury exposure and toxicity, *Canadian Journal of Physiology & Pharmacology* 1996 Feb;74(2):210-215.

78. Vinay SP, Raghun KG, Sood PP: Dose and duration related methylmercury deposition, glycosidase inhibition, myelin degeneration and chelation therapy, *Cellular and Molecular Biology*, 1990; 36(5):609-23.
79. Gong Z, Evans HL: Effect of chelation with meso-dimercaptosuccinic acid (DMSA) before and after the appearance of lead-induced neurotoxicity in the rat, *Toxicology & Applied Pharmacology*, 1997 Jan; 144(2):205-14.
80. McCourtie J, Douglas LJ: Relationship between cell surface composition of *Candida albicans* and adherence to acrylic after growth on different carbon sources, *Infection & Immunity* 1981 Jun; 32(3):1234-41.
81. Burke V, Gracey M: An experimental model of gastrointestinal candidiasis, *Journal of Medical Microbiology*, 1980 Feb; 13(1):103-10.
82. Jeske J, et al: Evaluation of therapeutic efficacy of ketoconazole and itraconazole in the treatment of alimentary tract candidiasis, *Medical Science Monitor*, 1999 5(1):141-145.
83. Metzger S, Hoffman H: Fluconazole-resistant *Candida* specimens from HIV-infected patients with recurrent *Candida* stomatitis: Crossresistance to itraconazole and ketoconazole, *Mycoses*, 1997 Supp. 40(1):56-63.
84. Velentin A, et al: Comparative resistance of *Candida albicans* clinical isolates to fluconazole and itraconazole in vitro and in vivo in a murine model, *Antimicrobial Agents & Chemotherapy*, 1996 40(6):1342-1345.