

חבוא לרעלים

פרופ' עאוס ינון

מבוא

רעילות הרעלן, הקלות שבה ניתן לייצרו ויציבותו הם הקובעים את מידת התאמתו לשמש כנשק ביולוגי. כך, למשל, רעלן שהינו רעיל מאד, אך קשה לייצרו, או שאינו יציב כאוירוסול, לא יוכל לשמש כנשק ביולוגי, וההיפך, רעלן פחות רעיל, אך שקל לייצרו והינו יציב כאוירוסול, יכול להוות סיכון גדול כנשק ביולוגי. ככלל, מרבית הרעלים אינם מתאימים לל"ב בגלל אייציבותם באירוסול ו/או הקשיים בהפקתם. בטבלה 2 מופיעה רשימה של רעלים, מידת רעילותם ומקורם בטבע.

מנגנוני הפעולה של רעלים

מנגנון הפעולה של הרעלן אינו קשור בהכרח למקורו, לגודלו או למשקלו המולקולרי, והבנתו חיונית לפיתוח אמצעי מיגון וטיפול. ניתן לחלק את הרעלים לשתי קבוצות ע"פ מנגנוני הפעולה:

- רעלים הפוגעים במערכת העצבים, לרוב ההיקפית (neurotoxins). הנזק בד"כ זמני או חולף.

רעלים (טוקסינים) הינם חומרים המיוצרים ע"י חיידקים, צמחים או בעלי-חיים. התכונות הפיזיקליות ומנגנוני הפעולה שלהם קובעים את אופן השימוש בהם כנשק ביולוגי. במתאר מלחמתי, דרך ההרעלה המועדפת הינה שאיפת אוירוסול, ובמידה פחותה בליעת מזון או מים מורעלים. השפעת רוב הרעלים קשה יותר בספיגה ריאתית מאשר בספיגה דרך מערכת העיכול. מסכת אב"כ ומערכות טיהור ומיגון, שפותחו להגנה בפני לוחמה כימית, יעילים לרוב גם בפני רעלים.

תכונות של רעלים

רעלים נבדלים מחומרי לוחמה כימיים במספר תכונות, כשהעיקריות ביניהן הינן נדיפות וחדירה עורית. לרוב, רעלים אינם נדיפים ואינם חודרים את העור, בעוד שחומרים כימיים שונים הינם נדיפים, חודרים דרך העור ופוגעים בו. בטבלה 1 מוצגת השוואה בין התכונות העיקריות של רעלים וחומרים כימיים.

טבלה 1: השוואה בין רעלנים וחומרים כימיים

התכונה	רעלנים	חומרים כימיים
מקור	טבעי	סינתטי
ייצור	קשה, כמויות קטנות	כמות גדולה, תעשייתית
נדיפות (volatility)	בכלל לא	רובם מאד נדיפים
רעילות יחסית	רובם מאד רעילים	פחות רעילים מרוב הרעלנים
חדירה והשפעה עורית	בכלל לא	כן
שימוש	חוקי למטרות רפואיות	רק בשימוש כנשק
טעם וריח	אין טעם ואין ריח	חלקם יש טעם ו/או ריח
תסמיני הרעלה	מגוונים	מעט גיוון בתסמינים
יצירת נוגדנים לאחר חשיפה	לרוב	כמעט ואין
שימוש כנשק בלתי קונבנציונלי	אווירוסול	ענן/טיפות/אווירוסול

טבלה 2: השוואת רעילותם של רעלנים שונים, גם ביחס לחומרים כימיים

חומר לחימה ביולוגית	LD50 g/kg ¹	משקל מולקולרי ²	מקור
<i>Botulinum toxin</i>	0.001	150,000	חיידק
<i>Shiga toxin</i>	0.002	55,000	חיידק
<i>Tetanus toxin</i>	0.002	150,000	חיידק
<i>Diphtheria toxin</i>	0.10	62,000	חיידק
<i>Clostridium perfringens toxins</i>	0.1-0.5	35,000	חיידק
<i>Ricin</i>	3.0	64,000	צמח (קיקיון)
<i>Tetrodotoxin</i>	8.0	319	דג (puffer fish)
α -Tityustoxin	9.0	8,000	עקרב
VX	15.0	267	חומר כימי
<i>Staphylococcal Enterotoxin B</i>	27.0	28,494	חיידק
<i>Sarin (GB)</i>	100.0	140	חומר כימי
<i>T2-mycotoxin</i>	1,210.0	466	פטריה

1 LD50 g/kg: כמות החומר הדרוש להריגת 50% מהנחשפים.

2 לרוב יש יחס הפוך בין המשקל המולקולרי של חומר לבין רעילותו.

הרעלנים הרעילים ביותר הם חלבונים ממקור חיידקי. קשה להפיקם בכמויות גדולות יחסית לרעלנים ממקור צמחי, אך הם הרבה יותר רעילים. דוגמאות: רעלני בוטולינום – *botulinum* (7 רעלנים), הדיפטריה – *diphtheria*, הטטנוס – *tetanus* ו-*staphylococcal enterotoxin B*. רעלנים אלה ניתנים להפקה בכמויות מספיקות ולכן הם מהווים איום ל"ב פוטנציאלי.

- רעלנים הפוגעים בקרומים (membrane-damaging toxins), ולפיכך פוגעים ברקמות ובאיברים או הורסים אותם. נזק זה לרוב אינו הפיך.

מקור הרעלנים

ניתן לחלק את הרעלנים ע"פ מקורם בטבע:

- רעלנים ממקור חיידקי (Bacterial toxins) –

krait; (ג) חסימה עצבית פוסטסינפטית (curare-like) דוגמאות: רעלני האלמוגים, cobra; (ד) רעלנים שפוגעים בקרומים, כגון זה של Formosan cobra. בטבלה 3 מוצגים רעלנים שונים ע"פ מקורם ורעילותם.

למרות שקיימים מאות רעלנים, שילוב הרעילות, בעיית הפקת כמויות גבוהות ויציבות הרעלנים מגבילים מאוד את השימוש בהם כחומרים להשמדה המונית. מאידך גיסא, חומרים אלה הינם מועמדים "טובים" לטרור ביולוגי.

התגוננות

ניתן לחלק את ההתגוננות למספר מרכיבים:

1. **התגוננות פיזית:** מסכת אב"כ מקנה הגנה טובה, בתנאי שמתאימה לגמרי (בהתחשב בכמויות הקטנטנות של הרעלנים הקטלנים), ובתנאי שמרכיבים אותה לאורך כל תקופת החשיפה.
2. **אבחון בזמן אמת ואבחנה מبدלת:** בעוד שישנן שיטות אבחון מהירות לחומרים כימיים, הזיהוי והאבחון של התקפה ברעלן קשים הרבה יותר מסיבות שונות. אבחנה מبدלת חשובה שיש לבצע לעתים הינה הבדלה בין שאיפת בוטולינום (*botulinum*), אנטרוטוקסין סטפילוקוקאלי (*Staphylococcal enterotoxin*) וגז עצבים. ההבדלים העיקריים בין חשיפות לגורמים אלה מוצגים בפרק תסמונות קליניות.
3. **טיפול:** עיקר הטיפול הינו תומך. לרוב הרעלנים אין טיפול ספציפי, אך לחלקם קיים חיסון.

● **רעלנים ממקור ימי (Marine toxins)** – מופקים מחיות מסוימות או מחיידקים החיים במים. רעלנים אלה לרוב לא מאד רעילים ו/או יש קושי בהפקתם בכמויות גבוהות, ולכן מהווים איום ל"ב מופחת. דוגמא מפורסמת בקבוצה זו: *saxitoxin*, רעלן הפוגע במערכת העצבים (neurotoxin), המופק מפירות ים שונים. הרעלן חוסם תעלות סידן והינו הרבה יותר רעיל בשאיפה (מוות תוך דקות) מאשר בבליעה. בשלב זה לא ניתן לייצרו, ולכן אינו מהווה איום.

● **רעלנים ממקור פטריות (Fungal toxin)** – המיקוטוקסינים (*trichothecene mycotoxins*) הינם הדוגמא החשובה ביותר. בד"כ, הפצה באוירוסול אינה גורמת לתמותה, אך בניגוד לרעלנים אחרים, מיקוטוקסינים פוגעים בעור וגורמים לכוויות; שאיפת הרעלן גורמת גם לבחילה, להקאה, לחולשה ולירידה בלחץ הדם.

● **רעלנים ממקור צמחים (plant toxins)** – קל לייצר רעלנים אלה בכמויות גבוהות. דוגמא חשובה היא הריצין (*ricin*), המופק מצמח הקיקיון.

● **רעלנים ממקור חיות (animal venoms)** – את רוב הרעלנים האלה, כמובן, לא ניתן להפיק בכמויות גדולות. מאידך, חלקם ניתן היום לייצור באמצעות שיטות של ביולוגיה מולקולרית. מנגנוני הפעולה של רעלנים אלה כוללים: (א) חוסמי תעלות סידן (הרעלן של העקרב, ו־rattlesnake); (ב) חסימה עצבית פרהסינפטית (presynaptic phospholipase A2) דוגמא: banded

סה"כ	מספר הרעלנים בכל קבוצה			מקור הרעלן
	רעיל בינוני LD50 > 2.5 µg/kg	מאד רעיל LD50 = 0.025-2.5 µg/kg	רעיל ביותר LD50 < 0.025 µg/kg	
מעל 40	מעל 20	12	17	חיידקים
מעל 36	מעל 31	5		צמחים
מעל 26	מעל 26			פטריות
מעל 111	מעל 65	< 46		יצורים ימיים
מעל 124	מעל 116	8		נחשים
מעל 22	מעל 20	2		אצות (algae)
מעל 22	מעל 22			חרקים
מעל 5	מעל 5			דו-חיים
מעל 395	מעל 305	מעל 73	17	סה"כ

- consequences. JAMA, 1997; 278: 425-427.
3. Karsenty E, Shemer J, Alshech I, et al. Medical aspects of the Iraqi missile attacks on Israel. Isr J Med Sci, 1991; 27: 603-607.
 4. Biological toxins. In: Eitzen E, Pavlin J, Cieslak T, et al, eds. Medical management of biological casualties. 3rd ed. US Army Medical Research Institute of Infectious Diseases. Fort Detrick, Frederick, Maryland 1998; pp 84-113.
 1. Franz DR. Defense against toxin weapons. In: Zajtchuk R, ed. Textbook of Military Medicine: Medical Aspects of Chemical and Biological Warfare. Office of the surgeon general. 1997, pp 603-619.
 2. Holloway CC, Norwood AE, Fulerton CS, et al. The threat of biological weapons. Prophylaxis and mitigation of psychological and social