

נירופסיכיאטריה ורפואה חישובית

תקציר:

הדגם הרפואי הקלאסי מתבסס על שיחה בין רופא למטופל (אנמנזה), בדיקה גופנית, ניתוח הנתונים על ידי הרופא ואימוותם בעזרת בדיקות, והצעת תכנית טיפולית בהתאם. בנירופסיכיאטריה הדגם מוגבל אף יותר, שכן הבדיקה הגופנית היא הבנייה של מרכיבי תשואל בעיקרה, והבדיקות מטרתן המרכזית היא שלילת הפרעות מבניות. המהפכה החישובית המתגלגלת מיום ליום טרם השכיחה לשנות באופן משמעותי מבנה זה. ואכן, פיתוחים שונים בתחומים של חישוביות, למידה, אינטרנט, עיבוד תמונה, חומרה ועוד מתעתדים לשנות את התהליך על בוריו. במאמר קצר זה נסקור תהליך זה של רפואה חישובית ונדגים כיצד מאפשרת הרפואה החישובית גישות חדשניות בתחום הכאב ובתחום התפקוד הקוגניטיבי.

שחר ארזי

המעבדה לנירופסיכיאטריה חישובית, המחלקה לנירולוגיה, מרכז רפואי אוניברסיטאי הדסה עין כרם המחלקה למדעי המוח הרפואיים, הפקולטה לרפואה של הדסה והאוניברסיטה העברית בירושלים

המהפכה החישובית; רפואה מחשבתית; רפואה דיגיטלית; בדיקת דימות תפקודית; אלגוריתמיקה. Computational Revolution; Digital health; Functional Neuroimaging; Algorithms

מילות מפתח:
:KEY WORDS

- העיקרון המחקרי: גישה מקורית וחדשנית לבעיות המחקר הכרחית ל"פיצוח" הבעיה;
- חישוביות: יישום של אלגוריתמיקה ושיטות חישוביות מתאימות, בפרט מתחומי למידת מכונה [2,3].

אלו מובילים לחשיבות נוספות:

- אנו פותרים בעיות שעולות מתוך הצורך הרפואי (Med-pull) ולא מנסים להתאים את הטכנולוגיה הקיימת לצרכים רפואיים אקראיים (tech-push).
- אנו אוספים נתונים איכותיים ומתייגים את חלקו היטב על מנת לאפשר למידה מפוקחת ומתוכה למידה כללית
- אנו מבקשים מחד גיסא להכליל מתוך העבודה שלנו לחשיבות חדשות על המוח ואופן פעולתו, כמו גם כישלונותיו במצבי מחלה. מאידך גיסא אנו רוצים להגיע למסקנות מדויקות ברמת המטופל הבודד.
- עולם הרפואה החישובית מלא באותו הדבר – רשומות רפואיות, שאיפות "להחליף את הרופא", הנגשת מידע, אפליקציות רפואיות לטלפון. אנו מבקשים למנף את המפגש בין רפואה, מחקר וחישוביות במקום אחד [5].

המינוף המפגש בין רפואה, מחקר וחישוביות

רובנו המכריע סובלים או נסבול מכאבי גב בעתיד. רבים מופנים לניתוח, ומחציתם אינם מפיקים מכך כל תועלת. לכאורה יש בדיקה מצוינת לפני ניתוח גב – תהודה מגנטית (MRI) של עמוד השידרה. הבעיה היא שהיעילות של MRI לחיזוי תוצאות ניתוח היא 61%, כלומר 11% מעל צ'אנס, לא הרבה מעל הטלת מטבע. סברנו שמקור הבעיה הוא בכך שהבדיקה מתבצעת בגב, בעוד שהכאבים נרשמים במקום אחר: במוח. Saadon-Grosman וחב' [6] תיעדו מטופלים המועמדים לניתוח באמצעות MRI תפקודי, תוך שהם עוברים גירוי תחושת מראש ועד כף רגל. בדקנו את כל הסידורים האפשריים של ארגון ייצוג תחושה במוח בתגובה לגירוי, מחשב יכול לעבור על כולם ולבדקם בקלות. מצאנו שכשיש הפרעה בהולכה של הסיגנל התחושת מייביר התחושה דרך עמוד השדרה למוח, ישנה הפרעה בסידור של הייצוגים, הפרעה שניתן לכמת אותה (תמונה 1). בדקנו שוב את המטופלים לאחר

הקדמה

כל אחד מאתנו מחזיק בכיסו מכונת חישוב משוכללת שמסוגלת הן לאלגוריתמיקה גבוהה, הן לעיבוד נתונים תמונות וסיגנלים, כמו גם אגירת מידע, חיבור ל"ענן" של מידע ושל חישוב, ועוד הרבה פעולות (כמו צילום וידאו, ניווט, קניות, ייצוג מפות) שעד לא מכבר היו נחלתם של שלל מכשירים נפרדים וגדולים. מכונות חישוב אלו מסוגלות לשמש גם לשיחות טלפון ועל כן אנו מכנים אותן "טלפון חכם". אך זוהי היום פעולה משנית בלבד. אנו חיים בעידן שבו המידע זמין, יכולות החישוב מגיעות מדי יום לשיאים חדשים, למידת מכונה מובילה לשיפורים מתמידים ולהישגים כמו מכונת אוטונומית, ואלו מתפתחים בצעדי ענק מיום ליום. מאידך, הרפואה נמצאת מאחור בהתקדמות הזו. יש לנו מכשירים אבחוניים נפלאים והמחשבים מעורבים בכל חיינו הרפואיים אבל דגם העבודה הוא עדיין אותו דגם של רופא שולחן וחולה.

דברים אלו אמורים לגבי כלל הרפואה אך ביותר לגבי תחום הנירופסיכיאטריה. העולם הרפואי מתבסס ברובו על הדגם הרפואי. בדגם זה ההשתדלות המרכזית היא להבין את הבעיה הרפואית על ידי הקשבה למטופל והתבוננות בו, תוך ניסיונות לשייך את התובנות העולות לכשל ידוע במערכת מסוימת. לאחר מכן נבדק המטופל על ידי הרופא בעזרת חושיו תוך ניסיון לתיקוף האפשרויות וחידודן. לאחר מכן מתבצעות בדיקות ביולוגיות, בדיקות דימות, בדיקות גנטיות או אחרות לתיקוף נוסף אובייקטיבי ומדיד. הפסיכיאטריה ברובה ורבים מן התפקודים הנירולוגיים הגבוהים אינם מציינים לדגם זה, אלא לדגם תיאורי. תיאורו של המטופל באוזני הרופא היושב מולו מתורגם למסכת מסוימת של קריטריונים, ואלו האחרונים מתורגמים לאבחון וקביעת טיפול [1].

כדי להתמודד עם הפער הזה בין היכולות המתקדמות במהירות של הטכנולוגיה, לדגם ולקצב של העולם הרפואי בכלל, והנירופסיכיאטריה בפרט, הקמנו בשנת 2012 את המעבדה לנירופסיכיאטריה חישובית באגף המוח בהדסה. למעבדה שלושה עקרונות מרכזיים:

- העיקרון הרפואי: יש שפע מידע בעולם שניתן לנתח אבל הוא מבוזר, וכדי לתת משמעות, חשוב שהמידע יהיה אמין ולפחות בחלקו מתויג היטב;

סקירות

הניתוח ואחריו (בדומה להטלת מום בחיה, רק הפוך, ועם יכולת תיאורית), יכולנו להגיע להבנה. הסידור המוחי של ההומונקולוס מגלם בתוכו רעיון חישובי שעל פיו תאי עצב שיש סיכוי גבוה יותר שייגיבו יחדיו לאותו הגירוי פועלים בסמיכות זמנים. עתה לאחר שהוכחנו את העיקרון בדגם ראשוני של תחושה אנו יכולים לבדוק אותו גם בפונקציות גבוהות יותר.

נושא מרכזי הנחקר במעבדה הוא זיכרון והפרעות זיכרון. הפרעה משמעותית בתחום זה היא מחלת אלצהיימר. אבחנת מחלת אלצהיימר היום נעשית בעיקר על ידי מבחנים ניורופסיכולוגיים ורושם קליני. הקריטריונים כוללים אבחון שיטיון (דמנטיה) המבוסס על מבחנים קצרים כמו המינימנטל ופגיעה מבוססת יותר בעוד שתי פונקציות קוגניטיביות, אחת מהן זיכרון. ממילא אבחון מחלת אלצהיימר איננו מדויק ומוביל לאבחון מאוחר. על כן, גם טיפולים מתאימים אינם מפותחים, שכן המחלה ניכרת רק בשלבים שבהם הטיפול המהותי כבר אינו מועיל.

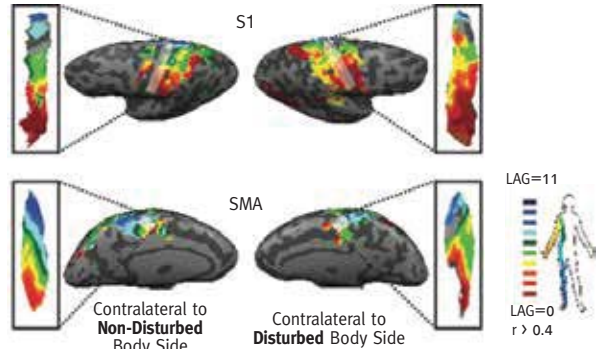
לאחרונה גילינו במעבדה מערכת חדשה – מערכת האוריינטציה. מערכת זו אחראית לקשר את ה"אני החווה" עם העולם שמסביבו, אנשים בו וזיכרונות. להדגיש: בעוד שהייצוגים של הללו נחקרו לעומק בספרות הניורוגניטיבית, הקשר בין הייצוגים ל"אני" החווה ומעבד אותם עדיין איננו ברור. בעבודת דמות תפקודי (fMRI) במכשיר רגיש ביותר של 7 טסלה מצאו Paar וחב' [7] את בסיס המוח של מערכת האוריינטציה ואת הסדר הפנימי שלה.

בכל נבדק נמצאה תבנית במספר אזורים במוח שבהם אחראי האזור האחורי ביותר במוח לעיבוד ייצוגי מרחב, מיד לפניו ייצוג של אנשים בסביבה ומלפנים ייצוגי אירועים בזמן (תמונה 2). המערכת שמצאנו הזכירה מאוד מערכת ידועה אחרת במוח – רשת ברירת המחדל (Default mode network), הידועה כאחראית למחשבות של האני על עצמו – זיכרונות, תכנונים ומערכות יחסים [8].

הנחנו כי מערכת האוריינטציה פגומה בחולי מחלת אלצהיימר. ההנחה התבססה הן על תצפית קלינית, הן על רצון לאחד את הקריטריונים השונים למחלה, והן על עדויות ניורואנטומיות שהראו חפיפה בין המערכת האוריינטציה לאזורים הנפגעים במחלת אלצהיימר. לכן, המערכת נבדקה בחולי אלצהיימר, והודגם כיצד המבחן שאנו עורכים לזיהוי המערכת מאפשר לאבחן חולי אלצהיימר בשלב מוקדם הרבה יותר מהמצוי כיום. יתרה מכך, באמצעות טכניקה של תסוגה לוגיסטית ניתן לחשב לא רק את הציון של החולה במבחן, אלא גם לקבוע את ההסתברות בדיוק של 94% באיזה שלב של המחלה הוא נמצא.

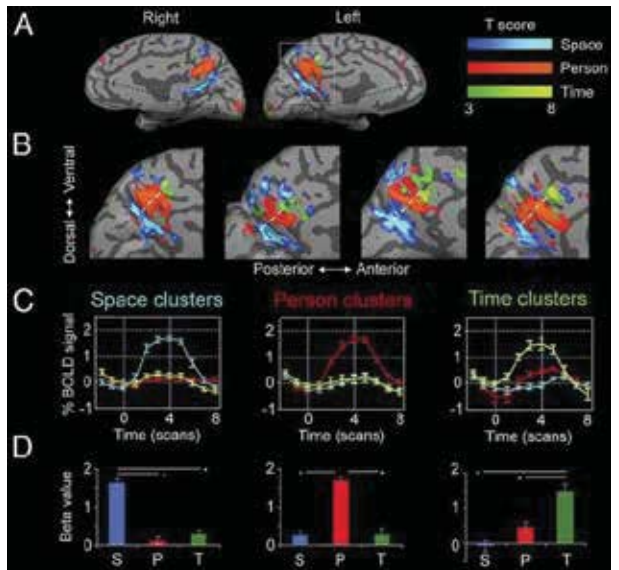
תמונה 1:

יצוג איכותני של "גרדיאנט" בפצינט עם הפרעה ע"ש בראון-סקרד. התמונה מראה מפות קורלציה בתגובה לגרוי תחושתי מתמשך של מטופל עם ירידה בתחושה בחצי-הגוף השמאלי על רקע של תסמונת בראון-סקרד. ר' האופי ההמשכי של הגרדיאנטים בצד הנגדי (קונטרלטרלי) לנגע לעומת חוסר ההמשכיות בצד הנגע (איפסילטרלי). גרדיאנטים ניכרים בקליפת המוח התחושתית הראשונית ובאזור המוטורי המסייע (SMA) (מתוך גרוסמן-סעדון וחב' 2015).



תמונה 2:

מערכת האוריינטציה. ר' הסידור הקבוע במערכת כפי שהיא ניכרת בפרה-יקואוס בין התחום המרחבי מאחור, כחול) התחום הבין אישי/חברתי (אמצע, אדום) ותחום הזמן (מלפנים, ירוק)



הניתוח וראינו שההפרעה חזרה למצב התקין [6]. מצאנו אם כן מדד מספרי פשוט שיכול להודיענו האם יש קשר בין הפרעה בגב לתלונות המטופל.

המאמר לא התפרסם בעיתון רפואי אלא בעיתון מדעי חשוב – PNAS. הסיבה לכך היא שלעבודה יש ערך מדעי לא פחות. שאלת המחקר היא: כיצד מיוצג מידע חושי במוח? לפי חשיבה הלקוחה מתחום התקשורת, הנחנו כי הסידור הידוע של ההומונקולוס המוחי (ייצוג הגוף במספר אזורים במוח) הוא למעשה סידור שמבחינה אנרגטית הוא חסכוני יותר. במצבי דחק, המוח מוותר על החיסכון באנרגיה ומבזר את עיבוד המידע. וכאן בעזרת הדגם האנושי שהשתמשנו בו (מטופלים), אשר יכולנו לבדוק

לסיכום

עידן המהפכה החישובית ומהפיכת המידע נוגע כמעט בכל אופן של חיינו. עולם הרפואה מטיבו שמרני זהיר, ועל כן מהפכה זו מאחרת במעבר מעולם שמסתייע במחשבות לעולם

מחבר מכותב: שחר ארזי

המעבדה לנירופסיכיאריה חישובית
המחלקה לנירולוגיה, מרכז רפואי אוניברסיטאי הדסה עין כרם
ת.ד. 12000, 91200, ירושלים
טלפון: 02-6776940, פקס: 02-6776624
דוא"ל: shahar.arzy@ekmd.huji.ac.il

שבו למחשבות יש גם יכולת אוטונומית. כך או כך, הרפואה החישובית היא אחד היסודות הבסיסיים של רפואת העתיד, וכשם שתחום ההיי-טק מציע את מדינת ישראל ואת העולם קדימה בתחומים רבים, שומה עלינו לאפשר זאת ברפואה בכלל ובנירופסיכיאריה בפרט, כפי שאנו משתדלים לעשות זאת בהדסה [10].

ביבליוגרפיה

1. Arzy S & Danziger S, **Neuropsychiatry in the occidental world: Past, Present, and Future.** J Neuropsych Clin Neurosci, 2014; 26:392-5.
2. Shalev-Shwartz S & Ben-David S, **Understanding Machine Learning: From Theory to Algorithms.** Cambridge university press.
3. Peer M, Nitzan M, Goldberg I & al, **Reversible functional disintegration of the episodic memory network during transient global amnesia.** Ann Neurol, 2014; 75:634-43.
4. Bullmore E & Sporns O, **The economy of brain network organisation.** Nat Rev Neurosci, 2012; 13:336-49.
5. Watcher R, **The Digital Doctor: Hope, Hype, and Harm at the Dawn of Medicine's Computer Age,** 2015, McGraw-Hill Education.
6. Saadon-Grosman N, Tal Z, Itshayek E & al, **Discontinuity of Cortical Gradients reflects sensory impairment** Proc Natl Acad Sci U S A, Epub ahead of publication.
7. Peer M, Salomon R, Goldberg I & al, **Brain system for mental orientation in space, time, and person.** Proc Natl Acad Sci U S A, 2015; 112: 11072-7.
8. Buckner RL, Andrews-Hanna JR & Schacter DL, **The brain's default network: anatomy, function and relevance to disease.** Ann N Y Acad Sci, 2008;1124:1-38.
9. Vinogradov S, **The golden age of computational psychiatry is within sight.** Nat Human Behav, 2017; 1: 0047.
10. Redish AD & Gordon JA, (Eds). **Computational Psychiatry: New Perspectives on Mental Illness** (MIT Press, 2016).

כרוניקה

השפעת המיקרוביום במעי על סוכרת מסוג 2



התרבות החיידקים יוצרי החומצות הללו. ברות זו השרתה שינויים בכל המיקרוביום של המעי, והייתה קשורה עם רמות מוגברות של פפטיד 1 דמוי גלוקן, הפחתה ברמות האצטילציה של המוגלובין ושיפור בבקרה על רמת הגלוקוזה בדם.

חומצות שומן בעלות שרשרת קצרה (SCFA) משמשות מקור אנרגיה לאפיתל המעי, שאף מעביר אותות המבקרים דלקת ותיאבון. חסר SCFA במעי הוא אחד הגורמים לסוכרת מסוג 2, וידוע כי חלק מחיידקי המעי מייצרים חומצות אלה. **זאוו וחב' (Science 2018;359:1151)** מצאו במטופלים הלוקים בסוכרת מסוג 2, כי צריכת ברות עשירה בסיבים שיפרה את

איתן ישראלי

כרוניקה

בטריטוריות הצרפתיות גרם נגיף הזיקה לשבעה אחוזי מומים מלידה



בכל המאפיינים, התסמינים היו נפוצים יותר אם ההדבקה בנגיף התרחשה בשליש הראשון להריון. החוקרים מציינים כי הפרעות ראייה היו בשיעורים של 12.7%, 3.6% ו-5.3%, בהתאמה לשליש ההריון הראשון, שני ושלישי. החוקרים אינם מספקים הסבר מלא מדוע שיעורי המומים מלידה נמוכים יותר בטריטוריות הצרפתיות מאשר בברזיל. מכל מקום הם קובעים כי יש להוסיף נגיף זה לרשימת הנגיפים גורמי מומי לידה, דוגמת אדמת, נגיף ציטומגלו (CMV) ואחרים. החוקרים ממליצים על בדיקות סרולוגיות בתחילת ההריון באזורים אנדמיים ועל ביצוע בדיקות על-שמע תכופות אם נקבעה אבחנה של הדבקה בנגיף.

התפרצות נגיף זיקה גרמה בברזיל למומים מלידה בכ-40% מההריונות, ובארה"ב השיעור היה 5%-10%. **הוואן וחב' (N Engl J Med 2018; 378:985)** בחרו לבדוק מה היו שיעורי המומים מלידה בטריטוריות הצרפתיות באמריקה, בגינאה הצרפתית, בגואדאלופה ובמרטיניק. המעקב החל בשנת 2016, ונכללו בו נשים הרות שהציגו תסמינים של מחלת זיקה עם זיהוי מולקולארי מעבדתי. נאספו נתונים מ-546 הריונות, שהניבו 555 ילודים, מהם 527 חיים. תופעות עצביות או הפרעות בעיניים שהיו קשורות עם הדבקה בזיקה אובחנו ב-39% עובריים ותינוקות (7.0%). זעירות הראש נמצאה ב-5.8%, מהם תשעה (1.6%) במצב קשה, וב-17% תינוקות (3.1) נקבע כי הם לקו בתסמונת זיקה מלידה.

איתן ישראלי