

רישום אלקטרואנצפלוגרם (EEG) תפקודי לאבחון רמות מודעות בחולים במצב צמח לאחר פגיעת מוח אנוקסית

תקציר:

עודד מאירון¹
יונתן דוד¹
אנאל דינוביץ'¹
ברוך מוסקוביץ'¹
אפרים יאול²

¹המרכז הקליני לחקר המוח, מרכז רפואי
הרצוג, ירושלים
²מחלקה סיעודית מורכבת, מרכז רפואי הרצוג

הקדמה: הערכות קליניות סטנדרטיות בחולים הלוקים בהפרעות מודעות חמורות, כגון חולים במצב צמח לאחר פגיעת מוח אנוקסית, מבוססות על תפיסתו ופרשנותו הסובייקטיביות של הקלינאי הבוחן את התגובות המוטוריות של החולה לגירויים תחושתיים. נודעת חשיבות קלינית לאבחון בין מצב צמח קבוע (PVS) לבין מצב מודעות מיקטי (מינימאלי) (MCS). יחד עם זאת, נתונים מצביעים על אי התאמה בין הבדיקה הקלינית לבין פעילות מוח מודעת, כך שמטופלים עם מודעות מיקטית מסווגים כנמצאים במצב קבוע של צמח.

מטרות: בדקנו האם בחלק מהחולים במצב צמח מודגמת בבדיקת EEG פעילות מוח תלוית גירוי-שמיעה (גירוי אודיטורי) הדומה יותר לזו של בריאים מזו של שאר החולים בקבוצה. בנוסף נבדק האם תגובות המוח קשורות לציוני ההערכות הקליניות של החולים.

שיטות: נבדקו חמישה חולי PVS. הערכות הקליניות-שיקומיות נאספו מכל חולה לאחר בדיקת EEG (Electroencephalography) תפקודי. במטלות ה-EEG התפקודי נבחנו יכולת הנבדקים להבחין בין צלילים באופן קדם-קשבי (Auditory event-related potentials) ותגובת מוחם להוראה מילולית (שינויים בעוצמת הפעילות בתדרי ספקטרום במוח בטווח האלפא/טטא) שביקשה מהנבדקים לפקוח או לעצום את עיניהם. להשוואה נאספו נתוני EEG מקבוצת בקרה של נבדקים בריאים.

תוצאות: קבוצת החולים הציגו פעילות מוח קדם-קשב שונה באופן מובהק מזו של קבוצת הבריאים. שינויים בעוצמת גלי התטא (הידועים כקשורים על לקידוד סמנטי) בהינתן ההוראה המילולית נמצאו קשורים במובהק לציונים הקליניים בסולם ה-Coma-recovery-scale (CRS-R) Revised. חולה אחד הציג פעילות מוח הדומה יותר לזו שנצפתה בקבוצת הבקרה של הנבדקים בריאים, ובהתאמה לאבחון MCS.

מסקנות: EEG תפקודי לאיתור רמות מודעות בחולים במצב צמח לאחר פגיעה אנוקסית עשוי לסייע באבחון הקליני בחולי PVS. מדידת שינויים אלקטרופיזיולוגיים בפעילות המוח הקשורה למודעות בבני אדם, עשויה לשפוך אור על תגובות מוח תלויות-גירוי שיאפשרו תקשורת אינטראקטיבית בין החולה במצב צמח לבין סביבתו.

מילות מפתח:

מצב צמח (וג'טטיבי) קבוע (PVS); מצב הכרה מיקטי (מינימאלי) (MCS); פוטנציאל חשמלי תלוי אירוע (ERP); שינוי מתח שלילי תלוי-גירוי שמיעתי חריג (MMN); גידול תלוי-אירוע בעוצמת גלי התטא (Theta ERS)

:KEY WORDS Pervasive vegetative state (PVS); Minimally conscious state (MCS); Event-related potentials (ERP); Mismatch negativity (MMN); Theta event-related synchronization (Theta ERS).

הקדמה

ולא מראה סימנים חיצוניים למודעות. לפיכך, ההגדרה המדויקת יותר של מצבי צמח שונים היא ערות ללא מודעות [1-3].

על פי הפרסומים בספרות, 52% מהחולים הלוקים בפגיעת מוח מחבלה מוגדרים במצב צמח זמני. חולים אלה עשויים לחזור למודעות מלאה במוקדם או במאוחר, ולעיתים מצבם כצמח עלול להימשך שנים, ולעיתים קרובות ללא החלמה כלל [1,2]. לרוב חולים במצב של תרדמת (Coma) לוקים בנזק למוח הנגרם מפגיעה קשה למוח כגון אנוקסיה (Anoxia). בחולים אחרים עשויים הגורמים להיות פגיעות וסקולריות או מטבוליות [1]. כמו כן, המטופלים מגיעים לרוב למצב קבוע של צמח כתוצאה מאנוקסיה לאחר אוטם שריר הלב ("התקף לב") או אירוע מוח (Stroke) [3].

מצב צמח מוגדר כקבוע (Permanent Vegetative State - PVS) אם הוא נמשך לפחות כחודש עד שלושה חודשים [4,2]. אם החולה במצב צמח מתחיל להגיב באופן מיקטי (מינימאלי) לגירויים

כפי שמפורסם בספרות הרפואית, רוב פגיעות המוח האנוקסיות (עקב אי הספקת חמצן למוח) מסתיימות באבחון תרדמת (Coma) [1]. לכאורה, מצבם של פגועי מוח אלה מתאפיין בחוסר תקשורת עם הסביבה החיצונית וללא תגובות מוטוריות-מודעות, מטופלים אילו נראים לכאורה במצב של שינה עמוקה וללא הכרה. אנשים המצויים במצב קומה (Coma) שרויים במצב מתמשך המאופיין בעיניים סגורות, באי-תגובה ובהיעדר מעגלי שינה [1,2]. אם אדם השרוי בתרדמת קלינית לא נפטר תוך 3-4 שבועות לאחר הפגיעה האנוקסית, אזי מוחלפת האבחנה של תרדמת למצב צמח (וג'טטיבי) [2]. מצב של צמח (Vegetative state) מוגדר קלינית כערות ללא תגובה, מצב הכולל לעיתים עיניים פקוחות כך שהמטופל נראה ער לסביבתו, אך אינו מגיב לגירויים חיצוניים

כשינוי פוטנציאל החשמלי-שלילי שנוצר בסביבות 120 אלפיות השנייה הראשונות (לאחר השמעת הגירוי) באלקטרודה קדמית מרכזית Fz [1]. בפרדיגמת MMN ניתן לבדוק את יכולת החולה להבדיל באופן קדם-קשב (בלתי מודע) בין גירויי שמיעה [11]. בהערכת מצבי מודעות בחולים במצב צמח בעקבות פגיעה אנוקסית, בדקנו בנוסף למדד ה-MMN הקדם-מצחי (אלקטרודה פרונטאלית, Fz) גם שינויים גלובליים במוח (מכל 32 האלקטרודות) תלויי-אירוע בעוצמת גלי מוח Event-related (synchronization/desynchronization) בטווח האלפא (8-12 Hz) ובטווח התטא (4-8 Hz) בהינתן הוראה שמיעתית-מילולית, כדי לבדוק האם ייתכנו מצבי תודעה גבוהים הקשורים להבנה של השפה ולתפקודים מוחיים-מוטוריים [6,7]. יתרה מזאת, בדקנו האם מדדי ה-EEG יציביו על רמות מודעות שונות בתוך קבוצת ה-PVS, והאם ערכי מדדים אילו קשורים למצבם הקליני של החולה ולהערכה הקלינית-היפותטית של הקלינאי.

מטרות

במחקר הנוכחי בחנו את היקף משרעת (אמפליטודת) ה-MMN ובמהלך הזמן את השינוי המרבי בפוטנציאל השלילי במשרעת ה-MMN, כדי לאתר רמת מודעות קדם-קשב בחולים המוגדרים כחולי PVS עקב פגיעה אנוקסית, אשר לא ניתן לבצע אבחנה מבודלת ביניהם (כגון MCS לעומת PVS) על פי הכלים הקליניים המקובלים (כגון GCS ו-CRS-R). בנוסף, בחנו את השינויים בעוצמת גלי תטא ואלפא כדי לבדוק את יכולתם הסמויה לעיבוד גירויים מילוליים בסביבתם [6]. בהתאם לספרות המחקר, השערת המחקר המרכזית היא כי 20% מחולי PVS יציגו פעילות של המוח המשקפת מצב תודעה גבוה יותר ואבחנה מבודלת בין MCS ל-PVS.

שיטות מחקר

החולים שנבדקו כללו חמישה גברים בגילים שבין 45-67 שנים (טבלה 1). החולים היו במצב של צמח (ערוות ללא מודעות/תגובה) בעקבות פגיעת מוח אנוקסית חמורה במהלך חייהם הבוגרים. כל החולים לקו בגורמי סיכון מרובים למחלות קרדיוסקולאריות

חיצוניים, הוא מאובחן קלינית במצב של "מינימום הכרה" [2,5]. מינימום הכרה, Minimally Conscious State (MSC) מוגדר כמצב העשוי להכיל "איים של מודעות", ואדם הנמצא במצב זה עשוי להציג ההתנהגויות המרמזות על מודעות מיקטית כגון קיבעונות חזותיים (פיקסציות וזיזואליות), מעקב עיניים, תגובות מותנות-גירוי, תגובות רגשיות, תגובה לכאב ואף להגיב באופן מותאם להוראות מילוליות [3,5]. האבחנה המבודלת בין שני המצבים (צמח-קבוע או מינימום הכרה) מתבצעת היום באמצעות אבחונים סטנדרטיים כגון סולם גלסגו להערכת תפקוד-שיקום במצבי תרדמת (GCS-Glasgow coma scale). סולם גלגו מבוסס על תגובות מוטוריות של העיניים והגוף, על תגובות מילוליות ותזוזות אישונים. כלי זה עשוי לסייע גם בניבוי הפוטנציאל השיקומי של המטופל [1].

כלי אבחון סטנדרטי נוסף הוא The Coma Recovery Scale-revised (CRS-R). סולם ההערכה CRS-R עשויה לעזור לקלינאים לבצע אבחנה מבודלת בין הפרעות מודעות שונות (Consciousness - DOC) ובין רמות מודעות שונות [3,5]. יחד עם זאת, להערכת סטנדרטיות אלו על בסיס סולמות כגון GCS ו-CRS-R יש חסרונות רבים, בעיקר משום שהן מבוססות על תפיסתו ופרשנותו הסובייקטיבית של הבוחן. למרות החשיבות הרבה לאבחנה מבודלת בין מצב צמח קבוע (PVS) לבין מודעות מיקטית (מינימאלית) (MCS), נתונים ממחקרים שונים מצביעים על אי התאמה בין הבדיקה הקלינית לבין פעילות מוח "מודעת", כך שמתופלים עם מודעות מיקטית מסווגים כשרויים במצב של צמח וההיפך [5,6]. אי ההתאמה בין הבדיקה הסובייקטיבית-קלינית למצב מוחו של החולה נפוצה ובאה לידי ביטוי באבחנה שגויה שאינה מבדילה בין PVS ל-MCS, והסיכוי לאבחנה שגויה עומד על 37%-43% [7,8].

פוטנציאל חשמלי תלוי-אירוע (event-related potential - ERP) מסוג Mismatch Negativity (MN), שהוא אחד ממדדי ה-EEG המהימנים ביותר בספרות המדעית ומשקף תפקודי קידוד-שמיעה (אודיטורי) קדם-קשב, תואר לראשונה על ידי Näätänen בשנת 1978 [10]. במהלך השנים, נמצא כי מדד ה-MMN ומדדי EEG אחרים המשקפים תגובה ספציפית של המוח לגירויים, עשויים לשקף רמות מודעות שונות בנבדקים במצב צמח קבוע לעומת נבדקים עם מודעות מיקטית הנמצאים במצב של ערוות ללא תגובה [1,9,3]. היקף משרעת (אמפליטודת) ה-MMN מוגדר

טבלה 1:

מאפיינים קליניים של החולים

CT_damage	Norton	Time after EEG	Time since injury	Sus_D	CRS-R	GCS	Age	Patient
Glob_BG	.40	303.00	1531	PVS	3.00	7	47	P1
NA	.41	427.00	3288	PVS	2.00	6	59	P2
Glob_pBS_CE	.40	304.00	189	MCS	3.00	8	57	P3
Loc_pBG	.35	126.00	2699	PVS	3.00	7	49	P4
CE	.40	81.00	925	MCS	3.00	8	67	P5
	.3920 (.02)	248.2 (142.28)	1926.4 (1019.04)	1.4 (.054)	2.8 (.044)	7.20 (.03)	55.80 (8.07)	Mean (SD)

מקרא: GCS= Glasgow coma scale, CRS-R = The Coma Recovery Scale-revise, MCS= PVS = Persistent vegetative state, Minimal conscious state, Time since injury = מספר הימים בין הפגיעה האנוקסית לבין בדיקת ה-EEG Time after EEG = הזמן בין בדיקת ה-EEG לבין ההערכות הקליניות; Norton = מדד נורטון לסיכון לפצעי לחץ; CT_damage = מצבי ה-CT לגבי מיקום פגיעת המוח האנוקסית, Glob_BG = פגיעה גלובלית הכוללת את הגרעינים הבזאליים; NA = נתונים לא זמינים, Glob_pBS = פגיעה גלובלית עם פגיעה חלקית בגזע המוח, Loc_pBG = פגיעה לוקלית חלקית בגרעינים הבזאליים; BG = גרעינים בזאליים, BS = גזע המוח; Loc = פגיעה מקומית; Glob = פגיעה כלל אזורית גלובלית סימטרית; CE = בצקת מוחית ללא ממצא מוח מוקדי (Mean (SD) = ממוצע (סטטיית תקן). בשורה העליונה מתוארים המשתנים (משמאל לימין): קוד חולה, גיל, ציון כולל ב-GCS, ציון כולל ב-CRS-R, אבחון משוער (Sus_D), משך זמן מהפגיעה האנוקסית לרישום EEG, משך הזמן מרישום ה-EEG עד ההערכה הקלינית, ציון סולם נורטון בקבלתם למחלקה, פיענוח CT של הפגיעה המוחית האנוקסית (CT_damage). הטור השמאלי בטבלה מציין את קוד החולים שנבדקו. ניתן לראות כי החולה P2 מציג את הציונים הקליניים-שיקומיים הנמוכים ביותר (בסולמות של GCS ו-CRS-R).

הבקרה של הבריאים $[t(8) = 1.607, p = .146]$. כל הנתונים האלקטרופיזיולוגיים שנועדו לניתוח הסופי הציגו פיזור נתונים נורמאלי על פי *Kolmogorov-Smirnov test*. מעבר לכל ששת המדדים האלקטרופיזיולוגיים, רק גודל משרעת ה-MMN ומשך הזמן של משרעת הטון החריג, הבדילו באופן מובהק בין קבוצת החולים לקבוצת הבריאים (תרשים 1 א'). באשר להיקף משרעת ה-MMN, הציגו החולים שינוי בעוצמת המשרעת השלילית (של הטון החריג) הקטן בהרבה, ובאופן מובהק $[t(8) = 2.67, p = .028]$ מהשינוי במשרעת בקבוצת הבריאים (תרשים 1 ב'). משך הזמן של השינוי המרבי במשרעת הטון החריג היה קצר יותר באופן מובהק $[t(8) = -5.651, p < .001]$ ממשך הזמן שנמדד בקבוצת הבריאים (תרשים 1 ב').

בשתי קבוצות המחקר לא נמצא קשר מובהק בין גילאי הנבדקים והמדדים המוחיים-אלקטרופיזיולוגיים. לא נמצאו קשרים מובהקים בין השינויים בעוצמת גלי האלפה, או גודל משרעת ה-MMN לבין המדדים הקליניים או הדמוגרפיים (טבלה 1) בקבוצת החולים. לעומת זאת, בקבוצת החולים נמצא קשר מובהק בין הצינונים הקליניים של סולם ה-CRS-R לבין שינויים בעוצמת המשרעת של גלי תטא. בהינתן ההוראה המילולית לעצום את העיניים, נמצא כי גודל השינוי בעוצמת גלי התטא קשור באופן מובהק עם ציוני ההערכות הקליניות פי סולם ה-CRS-R $(r = -.908, p = .033)$. בהינתן ההוראה המילולית לפקוח את העיניים, נמצא כי השינוי בעוצמת גלי התטא קשור באופן מובהק עם ציוני ההערכות הקליניות על פי סולם ה-CRS-R $(r = .016, p = .944)$. ניתן לזהות בבירור (תרשים 2 א'), כי החולה P2 מייצג את הפעילות החריגה ביותר יחסית לשאר החולים. בנוסף, בחלקו התחתון של תרשים 2 א', ניתן לראות כי משך הזמן של משרעת הטון החריג אצל החולה P2 הוא גם הקצר ביותר ביחס לשאר הנבדקים.

לעומת זאת, החולה P5 הציג את השינוי השלילי הגדול ביותר במשרעת ה-MMN, כפי שצפוי בתגובה תקינה. יחד עם זאת, נמצא כי משך הזמן של משרעת הטון החריג בחולה P5 הוא לקוי והקרוב ביותר למשך זמן של משרעת הטון החריג בחולה P2. החולה P2 (תרשים 2 ב') הציג את התגובה החריגה ביותר בעוצמת גלי התטא. עוצמת גלי התטא בהינתן ההוראה לפקוח או לעצום את העיניים בחולה P2 נמצאה גדולה פי ארבעה ויותר מעוצמת גלי התטא בשאר הנבדקים, ונמצאה כחריגה ביותר בהשוואה לקבוצת הבריאים. לעומת זאת, השינוי בעוצמת גלי התטא בחולה P5 נמצא נורמאלי יחסית (בערך $8 \mu V^2$) ותואם את טווח התגובות בקבוצת הבריאים. החולה P5 הוא היחיד מהחולים שנבדקו שעוצמת השינוי בגלי התטא תואמת את טווח עוצמת התטא של הבריאים גם בעת פקחת העיניים וגם בעת עצירתם (תרשים 2 ב'). ניתן (תרשים 3 א') לראות את הפיזור הטופוגרפי על פני הקרקפת של העוצמה המוחלטת המרבית הממוצעת של גלי התטא בקבוצת הבריאים לעומת קבוצת החולים, בהינתן הוראת השמע לעצימת או לפקחת העיניים. עבור ניתוח זה השתמשנו בטווח תדרים מוקטן בתוך טווח התדרים של תטא (4-8 Hz) שהציג עלייה ברורה בעוצמת גלי התטא, כלומר, סינכרוניזציה תלויה אירוע בגלי תטא [6]. ניתן לראות (בתרשים 3 א') פיזור טופוגרפי רחב על פני הקרקפת בסינכרוניזציה של גלי התטא באזורים קדם מצחיים וקדמיים בקרב הבריאים לעומת פעילות קטנה ומוגבלת בקבוצת החולים בזמן עצירת העיניים. לעומת קבוצת הבריאים, בקבוצת החולים לא נמצאה סינכרוניזציה בטווח גלי התטא באזורים אחוריים אוקסיפיטליים בזמן סגירת העיניים. בזמן פתיחת העיניים (תרשים 3 א'), ניתן לראות בקבוצת

(יתר לחץ דם, שומנים בדם, עישון כבד, ופעילות גופנית נייחת) ולמחלת לב איסכמית. כל החולים היו לאחר אנוקסיה שהתרחשה על רקע מחלת לב איסכמית חדה (ארבעה חולים) וחנק (בחולה אחד). בכלם בוצעה החיאה מלאה (הנשמה ועיסויים). בהמשך הם הונשמו, ובוצעו פיוס קנה (טרכיאוסטומיה) וצנרת להזנה דרך הקיבה (PEG). בנוסף, נמדדו המשתנים הבאים (טבלה 1): גיל; משך הזמן בין הפגיעה במוח לבין ביצוע ה-EEG; משך הזמן בין ביצוע ה-EEG וההערכה הקלינית; ציוני סולמות ה-GCS ו-CRS (להערכה קלינית-שיקומית); משתנים קליניים להערכת המצב הרפואי בקבלתם למחלקה (מדד נורטון לסיכון לפצעי לחץ); האבחנה המשוערת (MCS לעומת PVS); וטומוגרפיה מחשבית (CT) של המוח לאחר האירוע האנוקסי של ארבעה מתוך חמשת הנבדקים (לא אותר פיענוח ה-CT של חולה אחד). כדי שתתאפשר השוואת נתונים אלקטרו פיזיולוגיים מהמוח לקבוצת בקרה, נתוני EEG נאספו מחמישה גברים בריאים בין הגילים 22-60 שנים, ללא רקע נירולוגי או פסיכיאטרי. משרעת ה-MMN (ופעילות גלי המוח בזמן מנוחה) של הנבדקים הבריאים פורשה כתקינה על ידי אלקטרופיזיולוג מנוסה. כל הנתונים נאספו באישור ועדת הלסינקי במרכז הרפואי הרצוג, ירושלים.

נתוני ה-EEG נרשמו על ידי מגבר הכולל 32 ערוצים (ANT, Netherlands) המחובר לכובע אלסטי הכולל 32 אלקטרודות רושמות (WaveGuard 32, ANT-Neuro, USA) המוצמדות לקרקפת. האלקטרודות מייצגות על פי מערכת ה-10-20 הבינלאומית מיקומים טופוגרפיים שונים בקליפת המוח [8, 9]. ההתנגדות החשמלית בזמן ההקלטה עמדה על פחות מ-5 kΩ. בזמן ההקלטה הפעילות החשמלית סוננה לטווח תדירות של 0.16-100 Hz במהירות דגימה דיגיטלית של 512 Hz. הפעילות החשמלית הממוצעת של כל 32 האלקטרודות הייתה נקודת השוואה של פעילות חשמלית עבור כל אלקטרודה בנפרד (Averaged reference) בזמן ההקלטה. רעש חשמלי של 50 Hz הנובע מפעילות חשמלית סביבתית נוקה אוטומטית מרישום ה-EEG. אלקטרודת AFz שימשה (בזמן ההקלטה) כקו הארקה. בזמן ההקלטה נשמרו כל הנתונים בדיסק הקשיח של מחשב נייד (Lenovo IBM) לניתוח נתונים מאוחר יותר. שיטות הניקוי והניתוח של נתוני ה-EEG נעשו לפי הליכים מקובלים וסטנדרטים המתוארים בספרות [2, 10, 12], באמצעות תוכנה לניתוח אותות בשם Matlab (R2015b, MathWorks, MA, USA).

מטלת ה-MMN: הוצגה מטלת ERP של שמיעה (אודי טורית) שאורכה 5 דקות וכוללת 496 צלילים או גירויי שמע ושניים עד שלושה גירויים קבועים אקראיים נוספים (347-350 צלילים קבועים/זהים 146-150 חריגים) – הגירויים הועברו באמצעות אוזניות דו-צדדיות בתוך אוזן הנבדק. פירוט מעמיק יותר של גירויי מטלת ה-MMN ניתן למצוא במחקרים דומים שנחקרה בהם מודעות בבני אדם [2, 3, 10].

מטלת EEG לבדיקת שינויים בעוצמת גלי אלפא (8-12 Hz) ותטא (4-8 Hz) להוראה מילולית: אורך המטלה היה 5 דקות בקירוב. נאמר לנבדקים כי הם יתבקשו לפתוח או לסגור את העיניים בהינתן הוראה מילולית באוזניות לפני תחילת המטלה. כל 10 שניות נשמעה באוזניות הוראה "לפתוח" או "לסגור" את העיניים (עוצמת ווליום של 70 דציבלים). ההוראות לנבדקים במצב צמח היו זהות להוראות שקיבלו הנבדקים הבריאים בקבוצת הבקרה.

תוצאות

כל הנכללים בניסוי היו גברים בין הגילים 20-67 שנים, והגילים של קבוצת החולים לא היו שונים באופן מובהק מהגילים בקבוצת

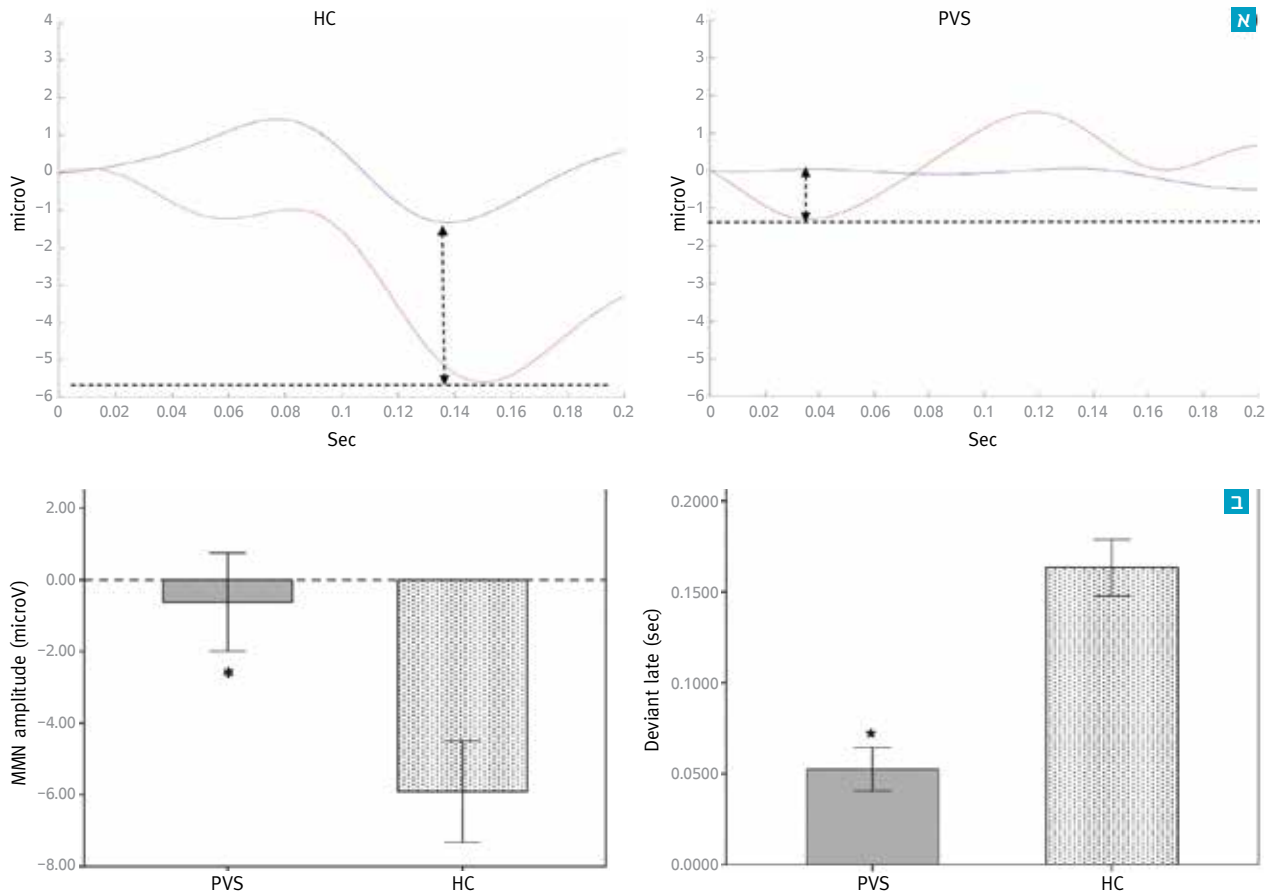
(בתרשים 3 ב') כי רק גודל משרעת ה־MMN איפשרה להבחין בבירור בין שני תת־הקבוצות, כך שקבוצת ה־MCS נמצאת בטווח ערכים אחר מקבוצת ה־PVC וכמעט אין חפיפה בין הקבוצות אלו. לעומת זאת (כפי שמודגם בתרשים 3 ב') קיימת חפיפה גדולה (בין 80% ל־90%) בין שני תת־קבוצות אלו בטווח הציונים הקליניים. החולה, P5, אשר הציג את הערכים האלקטרופיזיולוגיים הדומים ביותר לקבוצת הבריאים, נכלל בקבוצת MCS המשווערת. החולה P2, שהשתייך לתת־הקבוצה PVS, הציג את ערכי המוח החרגים ביותר בהשוואה לשאר החולים ובהשוואה לקבוצת הבקרה. למעשה, החולה P2 הוא החולה היחיד שנפטר 10 חודשים לאחר הקלטת ה־EEG. ניתן לראות (בתרשימים 2 א' ו־2 ב') כי החולה P5 עשוי להתאים למצב תודעתי של MCS, וכי עיבוד השמיעה

הבריאים סינכרוניזציה מרבית של גלי התטא באזור קדמי ובאזור אחורי־ימני של קליפת המוח החזותית (הקורטקס הוויזואלי־אוקסיפיטלי). לעומת זאת, בקבוצת החולים ניתן לראות פעילות תטא קדמית מצומצמת יותר (ובעוצמה נמוכה יותר) יחד עם פעילות תטא ימנית טמפורלית חלשה, ומעט מאוד פעילות תטא באזורים אוקסיפיטליים־פריאטלים שמאליים.

מאחר שנמצאו הבדלים מובהקים לעומת קבוצת הבריאים במדדי ה־MMN בלבד, בדקנו עד כמה ניתן לבצע אבחנה מובדלת בקבוצת החולים בין אבחנה משוערת של PVS לעומת MCS בהינתן שני מדדי ה־MMN שנאספו לעומת מדדי הסולמות הקליניים CRS-R ו־GCS. בטבלה 1 מודגם הסיווג לקבוצות המייצגות את ההערכה האבחונית המשוערת בקבוצת החולים. ניתן לראות

תרשים 1:

(א) בתרשים זה מודגם השינוי הממוצע בגודל האמפליטודה השלילית של הטון החרגי (קו אדום) לעומת שינוי שלילי באמפליטודה של הטון הקבוע (קו כחול) בחלון זמן של 200 אלפיות שני אחרי השמעת הגירוי באלקטרודה קדמית מרכזית Fz. צידו הימני של התרשים מציג את השינוי הממוצע בקבוצת החולים (PVS) וצדו השמאלי של התרשים מציג את השינוי הממוצע של קבוצת הבקרה של הבריאים (HC). החץ המקווקו מסמן את הפער בגודל האמפליטודה השלילית של הטון החרגי לעומת הטון הקבוע, הפער באמפליטודה הינו הערך של אמפליטודת ה־MMN. הקו המקווקו התחתון מסמן את האפליטודת השלילית הממוצעת המירבית שך כל קבוצה. ניתן לראות כי בקבוצת החולים השינוי באפליטודת החרגי קטן פי ארבע משינוי בקבוצת הבריאים וכי משך הזמן עד קבלת האמפליטודה המירבית של הטון החרגי קצר יותר מזה של הבריאים. ציר ה־X מציג את משך הזמן בשניות וציר ה־Y מציג את השינויים במיקרווולטים. (ב) בתרשים מתואר ממוצע גודל אמפליטודת ה־MMN (משמאל) ומשך הזמן (מימין) שבו אמפליטודת הטון החרגי מגיעה לשינוי מתח מירבי בקבוצת החולים (PVS) לעומת קבוצת הבריאים (HC). הכוכבית (!) מסמלת כי ההבדל מובהק בין שני הקבוצות בגודל אמפליטודת ה־MMN ($p = .028$) ובמשך הזמן שבו אמפליטודת הטון החרגי מגיעה לשינוי מתח מירבי ($p < .001$). התרומה העיקרית למוצע השינוי במתח אמפליטודת ה־MMN בקבוצת החולים נבע בעיקר מהחולה P5 (3 תרשים), והאבחנה המשוערת שלו היא מודעות מינימלית (MCS). ציר ה־Y בתרשים השמאלי מציג את השינויים ביחידות מיקרווולט, ציר ה־Y בתרשים הימני מציג את משך הזמן בשניות.



את עוצמת הלקות בתודעה (הקשורה באופן ישיר לחומרה הפתופיזיולוגית) בקרב נבדקים פגועי מוח (תרשים 3) וגם לעומת נבדקים בריאים (תרשים 1 א'). ממצאי המחקר הנוכחי מעניקים תמיכה אמפירית למחקרים קודמים [1, 7], שגילו כי לפחות 19% מהחולים המוגדרים כ-PVS מציגים פעילות מודעת של המוח בקליפת המוח (קורטקס) הקדמי, וכי השינוי במתח השלילי בעקבות הטון החרגי במשרעת ה-MMN עשוי להבדיל באופן ברור בין רמות מודעות (לעומת הסולמות הקליניים)

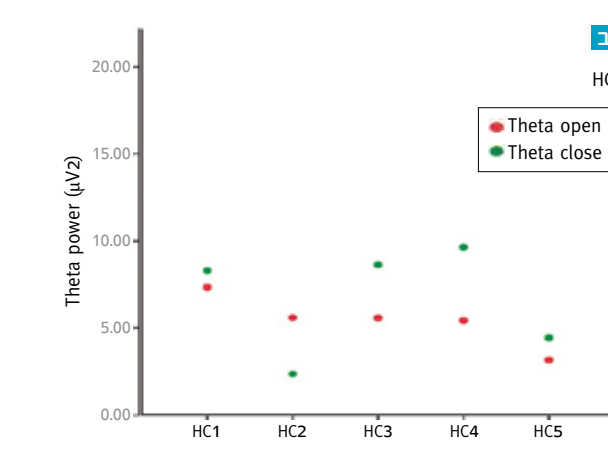
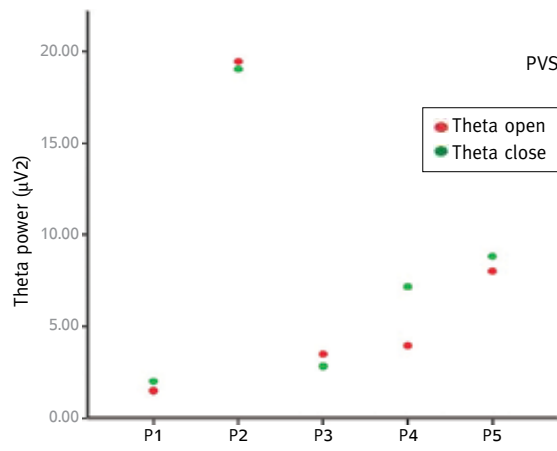
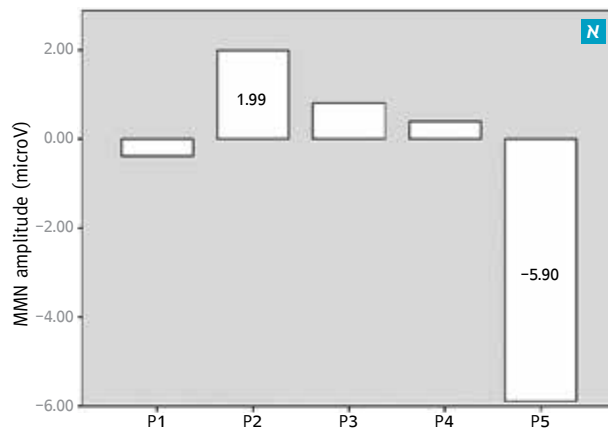
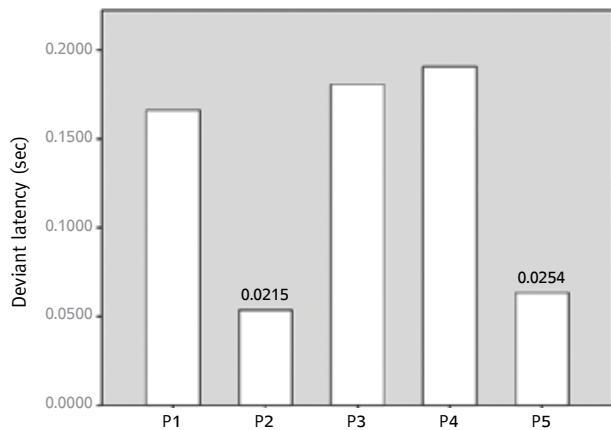
קדם-הקשב שלו הציג תגובת מוח תקינה באופן חלקי (תרשים 2 א'), והסינכרוניזציה בגלי טטא לגירוי שמיעתי-מילולי הייתה בטווח התקין (תרשים 2 ב').

דיון

לנוכח הממצאים הללו, ניתן לקבוע כי גודל משרעת ה-MMN (המייצגת עיבוד שמיעה ראשוני קדם קשב), עשויה לבטא

תרשים 2:

בתרשים זה מודגם פיזור התוצאות במטלת ה-MMN בקבוצת החולים. (א) בחלק העליון מצד ימין מוצגים ערכי גודל אמפליטודת ה-MMN הממוצע של כל חולה ובחלק העליון מצד שמאל מוצגים ערכי משך הזמן הממוצע שלקח לאמפליטודת הטון החרגי להגיע לשינוי מתח מירבי בכל חולה. ציר ה-Y בחלק העליון הימני מציג את אמפליטודת ה-MMN ביחידות מיקרווולט, וציר ה-Y מצד שמאל מציג את משכי הזמן להשגת שינוי מתח מירבי בהינתן הטון החרגי בשניות. בחלק העליון של התרשים ניתן לראות כי החולה P5 הציג שינוי מתח שלילי גדול (בדומה לבריאים) יותר בהרבה משאר החולים ואילו החולה P2 מציג את התוצאה ההפוכה והחריגה ביותר הבאה לידי ביטוי בשינוי מתח חיובי גדול ביותר. חשוב לציין כי החולה P2 מייצג את רמת המודעות הנמוכה ביותר לפי גודל האמפליטודה לעומת חולה P5 המציג את רמת המודעות הגבוהה ביותר. בחלק התחתון ניתן לראות כי החולים P2 ו-P5 מציגים את משכי הזמן הנמוכים ביותר (וראה ערכים בתוך העמודות) לעומת שלושת החולים האחרים המציגים משכי זמן ארוכים יותר (בדומה לבריאים). בתרשים זה ניתן לראות בבירור כי החולה P2 מציג את הפעילות האלקרופיזיולוגית (באיזור קורטיקלי-קדמי, אלקטרודה Fz) החריגה ביותר במטלת ה-MMN; (ב) בתרשים מודגם פיזור ערכי השינוי האבסולוטי הממוצע בעוצמת גלי הטטה בכל אזורי קליפת המוח (32 אלקטרודות) בחלון זמן של 3 שניות לאחר הוראה מילולית לסגירת/פתיחת עיניים בקבוצת החולים (PVS) לעומת קבוצת הבריאים (HC) בחלק העליון של התרשים. ציר Y מציג את השינוי המוחלט באמפליטודת גלי הטטה (H2) הנקודות האדומות מציינות את עוצמת השינוי האסולוטי בגלי הטטה לאחר ההוראה "לפתוח" עיניים ונקודות הירוקות מציינות את עוצמת תטה המוחלטת לאחר ההוראה "לסגור" עיניים. ציר ה-X מציג את חמשת הנבדקים בתוך קבוצת החולים (P1 עד P5) ובתוך קבוצת הבריאים (HC1 עד HC5). ניתן לראות כי ערכי השינוי בעוצמת הטטה של החולה P5 הם הגבוהים ביותר (בטווח הצינונים של הבריאים), ואף מראים את אותו הדפוס כאשר בפתיחת העיניים עוצמת הטטה גדולה מאשר בזמן סגירת העיניים. הנבדק הבריאי HC2 הציג שינוי חריג (נמוך יחסית) בעוצמת תטה, ככל הנראה כתוצאה מעייפות יתר או חוסר ריכוז בזמן סגירת העיניים, יחד עם זאת תגובתו לפתיחת העיניים נראית תקינה. ניתן לראות כי החולה P2 הציג את השינוי החרגי ביותר והגדול ביותר ביחס לממוצע בקבוצת החולים ולעומת הממוצע בקבוצת הבריאים



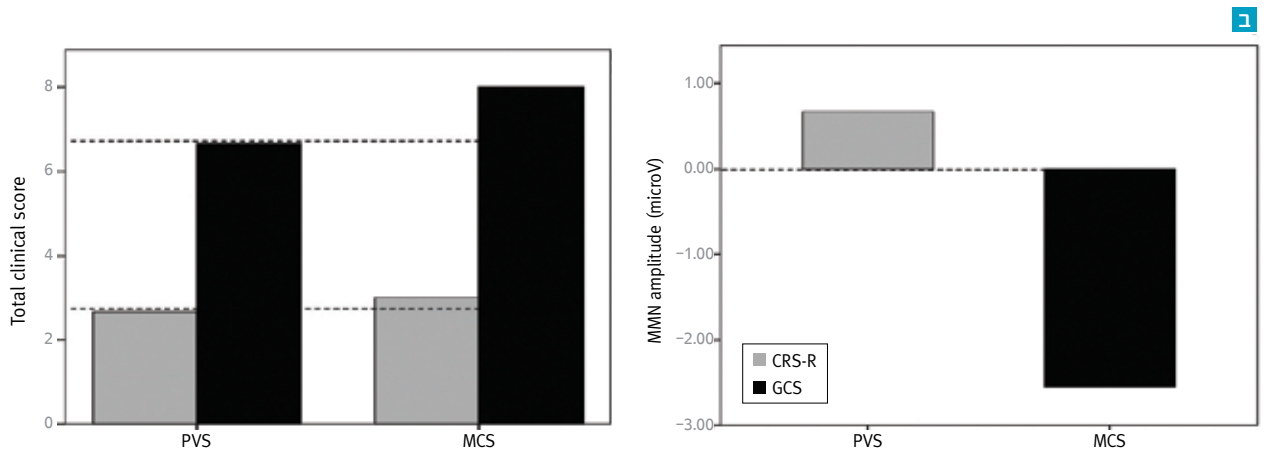
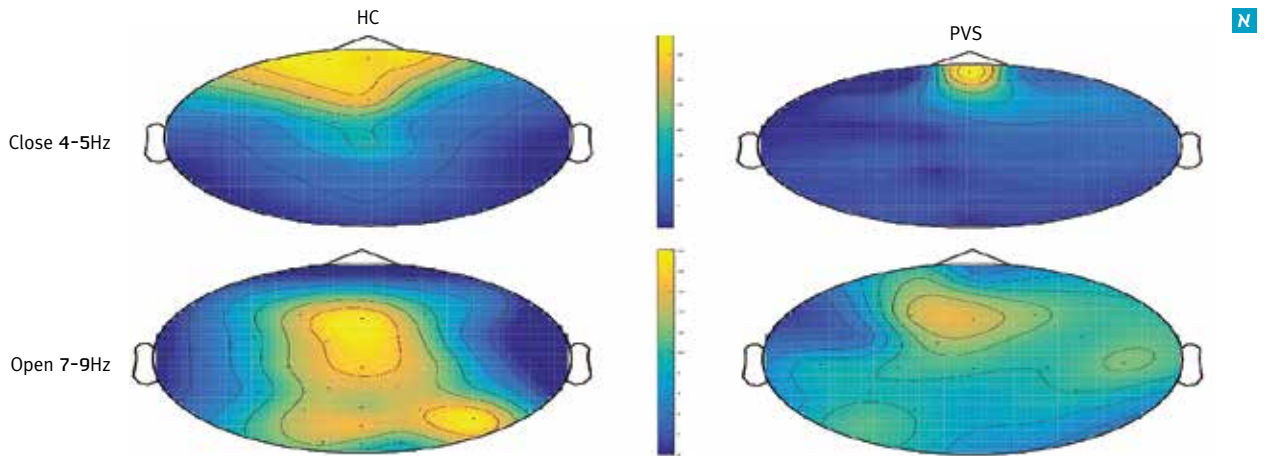
מדדי עוצמת התדרים בטווח (בספקטרום) (גלי תטא) בזמן עצימת או פקחת עיניים.

בנוסף, למרות שגילינו קשר מובהק בין עוצמת גלי התטא לבין הציונים הקליניים בסולם ה-CRS-R, חשוב לשחזר ממצא זה עם מדגם גדול יותר. השימוש במדדי מוח המעידים על פעילות מוח "מודעת" הקשורה לרמות מודעות גבוהות יותר (כגון הבנה מילולית) היא חיונית באבחון הימצאותם של תהליכי עיבוד במוח

בחולים במצב צמח לאחר פגיעת מוח אנוקסית. תוצאות המחקר מצביעות על יתרון אבחוני ברור בשימוש מטלות EEG הרושמות פעילות חשמלית של המוח התלויה בגירוי שמע על פני הסולמות הקליניים ובהשוואה למדד מוח גלובליים הקשורים לקידוד סמנטי [6]. למרות המדגם הקטן של החולים, נמצא כי התגובות האלקטרופיזיולוגיות במטלת ה-MMN מבדילות באופן מובהק בין קבוצת החולים לקבוצת הבקרה של הנבדקים הבריאים לעומת

תרשים 3:

(א) מפות ראש טופוגרפיות ממוצעות של קבוצת החולים (PVS) לעומת קבוצת הבריאים (HC) המתארות שינויים מוחלטים בעוצמת גלי התטה על פני הקרקפת במצב של סגירת עיניים (חלק עליון) לעומת מצב של פתיחת עיניים (חלק תחתון). ככל שהצבע יותר צהוב העוצמה של גלי התטה גדלה וככל שהצבע יותר כחול עוצמת גלי התטה קטנה. במצב של סגירת עיניים מוצגים השינויים בטווח הגלים הנמוך של תטה (4-5 Hz) ובמצב של פתיחת עיניים מוצגים השינויים בטווח הגלים הגבוהה של תטה (7-8 Hz). ניתן לראות כי הגידול בעוצמת גלי התטה בזמן סגירת עיניים מרוכז באונה הפרונטלי על פני חמישה אלקטרודות קדמיות עם נטייה להמיספרה השמאלית לעומת החולים שהגידול בעוצמת התטה מצומצם מאוד מבחינה מרחבית - מעל אלקטרודה אחת בלבד וללא נטייה המספריאלית; (ב) התרשים מתאר הבדלים בין ממוצע הציון של הסקאלות הקליניות (צד שמאל) וממוצע אמפליטודת ה-MMN (צד ימין) בין תת-קבוצה (n=2) של חולים בעלי אבחון משוער של מצב הכרתי מינימלי (MCS) לעומת כאלה (n=3) בעלי אבחון משוער של מצב וגטיבי קבוע (PVS). בחלקו השמאלי של התרשים ניתן לראות שממוצע ציוניהם הקליניים של שני תת-קבוצות אלו דומה גם בסקאלה של ה-CRS-R (עמודות אפורות) וגם בסקאלת GCS (עמודות שחורות). בחלקו הימני של התרשים ניתן לראות כי ממוצע גודל אמפליטודת ה-MMN בקבוצת ה-MCS מייצג שינוי מתח שלילי המאשר את קיום המרכיב האלקטרופיזיולוגי (אמנם חלש יחסית לבריאים) בזיהוי הטון החריג, לעומת זאת בקבוצת ה-PVS אין שינוי מתח שלילי (ולא חיובי), ולמעשה לא קיימת תגובת ה-MMN. ציר ה-Y בחלקו השמאלי של התרשים מתאר את ערכי הציון הכולל הממוצע של תת-קבוצות החולים בסקאלות הקליניות, ציר ה-Y בחלקו הימני של התרשים מתאר את גודל השינוי הממוצע במיקרוולטים וכיוון השינוי במתח (+/-) בהינתן הטון החריג. הקו המקווקו בתרשים השמאלי מסמן את הציון הממוצע של תת-קבוצה PVS לעומת תת-קבוצה MCS. הקו המקווקו בחלק הימני של התרשים מבדיל בין שינוי מתח שלילי (קיומו של מרכיב ה-MMN) לעומת שינוי מתח חיובי (ללא קיום מרכיב ה-MMN) באמפליטודה הממוצעת של תת-קבוצות



המחקר הנוכחי תומכים בהשערת המחקר המרכזית, ואף מציגים ממצאים חדשים המראים קשר מובהק והדוק בין פעילות קדמית של המוח בטווח התדרים של תטא (בהינתן הוראה מילולית פשוטה) לבין מצבם הקליני של חולים במצב צמח עם פגיעות מוחיות אנוקסיות. אפיון מדויק של תגובות המוח המעידות על עיבוד הכרחי המוביל למודעות בבני אדם, עשוי להוביל לפיתוח של ממשק מוח-מחשב (Brain-Computer Interface-BCI). מטרתו של ממשק כזה היא לאתר את תגובות המוח ולתרגמן ליחידות תקשורת ברורות, המציגות בפני הקלינאי ומשפחתו של המטופל את תגובתו הסמויה של המטופל, ולאפשר תקשורת בסיסית בין המטופל לבין סביבתו המיידית [13,7].

מחבר מכותב: עודד מאירון

מרכז רפואי הרצוג, רחוב גבעת שאול, ת.ד. 3900, ירושלים 91035
 טלפון: 02-5316856, פקס: 02-6540856
 דוא"ל: oded@herzoghospital.org

שלא ניתן לאתר באמצעות הערכות התנהגות, כפי שנעשה עם הסולמות הקליניים הסטנדרטיים כיום. מאידך, שימוש במטלת EEG תפקודית האורכת כחמש דקות עשוי להיות רגיש יותר מהסולמות הסטנדרטיים המקובלים לבדיקת רמת המודעות של החולה האנוקסי השרוי במצב של צמח.

לסיכום

השיטות שפורטו במאמר זה לאיתור מודעות בחולים במצב צמח לאחר פגיעה אנוקסית, עשויות לשפר משמעותית את ההערכה האבחונית בחולי PVS, בעיקר משום שמערכת ה-EEG היא ניידת, בלתי פולשנית, מהווה מדד ישיר של פעילות קורטיקלית, והבדיקה יכולה להתבצע לצד מיטת החולה. מציאת שינויים מוחיים-חשמליים תלויי-גירוי אלו המתרחשים תחת אלקטרודות ספציפיות עשויים לשפוך אור על טיפולים חדשים המאפשרים תקשורת בין החולה לסביבתו החיצונית [7]. ממצאי

ביבליוגרפיה

- Morlet D & Fischer C, MMN and novelty P3 in coma and other altered states of consciousness: A review. *Brain Topogr*, 2014; 27(4):467-479.
- Wijnen VJ, Van Boxtel GJ, Eilander HJ & De Gelder B, Mismatch negativity predicts recovery from the vegetative state. *Clinical neurophysiology*, 2007; 118(3):597-605.
- Fischer C, Luauté J & Morlet D, Event-related potentials (MMN and novelty P3) in permanent vegetative or minimally conscious states. *Clinical neurophysiology* 2010; 121(7):1032-1042.
- Kotchoubey B, Lang S, Mezger G & al, Information processing in severe disorders of consciousness: Vegetative state and minimally conscious state. *Clin Neurophysiology* 2005; 116:2441-2453.
- Schorr B, Schlee W, Arndt M & al, Stability of auditory event-related potentials in coma. *research J Neurol*, 2015; 262(2):307-315.
- Fellinger R, Klimesch W, Schnakers C & al, Cognitive processes in disorders of consciousness as revealed by EEG time-frequency analyses *Clinical neurophysiology* 2011; 122(11):2177-2184.
- Cruse D, Chennu S, Fernández-Espejo D & al, Detecting Awareness in the Vegetative State: Electroencephalographic Evidence for Attempted Movements to Command *PLoS One*, 2012; 7(11):1-9.
- Fingelkurts AA, Fingelkurts AA, Bagnato S & al, Life or death: prognostic value of a resting EEG with regards to survival in patients in vegetative and minimally conscious states *PLoS One*, 2011; 6(10):e25967.
- Logi F, Pasqualetti P & Tomaiuolo F, Predict recovery of consciousness in post-acute severe brain injury: the role of EEG reactivity. *Brain Inj* 2011; 25(10):972-979.
- Light GA & Braff DL, Stability of mismatch negativity deficits and their relationship to functional impairments in chronic schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 2005; 162(9):1741-1743.
- Bekinschtein TA, Stanislas D, Rohaut A B & al, Neural signature of the conscious processing of auditory regularities. *PNAS* 2009; 106(5):1672-1677
- Bickel S, Dias EC, Epstein ML & Javitt DC, Expectancy-related modulations of neural oscillations in continuous performance tasks *Neuroimage*, 2012; 62(3):1867-1876.
- Lulé D, Noirhomme Q, Kleih SC & al, Gosseries O, Vanhauwenhuysse A, Schnakers C, Thonard M. Probing command following in patients with disorders of consciousness using a brain-computer interface. *Clinical Neurophysiology*, 2013; 124(1):101-106.

כרוניקה

זהירות בשימוש בחומר החיסוי טריכלוזאן



כי בעכברים שנחשפו בדרך הפה לטריכלוזאן, התפתחו דלקות במעינים והופיעו תאים סרטניים. כמו כן נמצא, כי החומר הפחית את מספר זני החיידקים המאכלסים את הקיבה. עקב חשיבותם של החיידקים במערכת העיכול והשפעות הלואאי שנמצאו, מומלץ שלא להשתמש במשחות שיניים המכילות חומר זה (Newsweek) (June 22,2018;40).

איתן ישראלי

טריכלוזאן הוא חומר ממגר חיידקים אשר מוסף לסבונים, לחומרי ניקוי, לצעצועים, למשחות שיניים ולמוצרים נוספים. החומר אומנם יעיל בחיסול חיידקים, אך יש עדויות לכך שהוא עלול לפגוע בפעילות הורמונים, להגביר מצבי אלרגיה, לגרום גירויים בעור ואף ליצור הפרעות בבלוטת התריס. עקב ממצאים אלה, הכריזו רשויות הבריאות בארה"ב על טריכלוזאן כ"מזהם המעורר דאגה גוברת". במחקר נוסף מאוניברסיטת מסצ'וסטס על ידי יאנג וחב' נמצא,