

יישומים קליניים פוטנציאליים ל-Resting-State-fMRI בנוירולוגיה

תקציר:

דימות תפקודי במנוחה באמצעות תהודה מגנטית (Resting-State Functional Magnetic Resonance Imaging rs-fMRI) מאפשר לבחון באופן לא פולשני את תפקוד המוח בעת מנוחה, בהסתמך על רמות החמצון של הדם במוח. שיטה זו מאפשרת לבחון את הקישוריות במוח, המשתקפת במיתאם בשינויים ברמות החמצון בין אזורי מוח קרובים ומרוחקים, מיתאם שהוא גבוה יותר בין אזורים שביניהם ישנם קישורים מבניים. האפשרות לזהות רשתות תפקודיות, ולאפיין את טבע הקישוריות בין הרשתות ובתוכן, מהווה בסיס לפיתוח יישומים קליניים שימושיים, הרלוונטיים במיוחד למחלות נוירולוגיות ונירופסיכיאטריות, בהן הארגון ברמת הרשת נפגע או משתנה. במאמר זה אתאר את השיטה, אסקור ממצאים שהתגלו באמצעותה ואדגים את הפוטנציאל הגלום בה דרך בחינת ממצאי מחקרים במחלת אלצהיימר.

רותם פז

המכון לנוירולוגיה קוגניטיבית, המרכז הרפואי רמב"ם, חיפה
המעבדה לארגון מערכות מוח בבריאות ומחלה, המחלקה למדעי המוח, הפקולטה לרפואה, הטכניון

תהודה מגנטית; דימות תפקודי במנוחה; קישוריות במוח; רשתות במוח; אלצהיימר.

Resting state Fmri; rs-Fmri; functional connectivity; Brain networks; Alzheimer's Disease

מילות מפתח:
KEY WORDS

הקדמה

דימות תפקודי בתהודה מגנטית (Functional Magnetic Resonance Imaging fMRI) היא שיטה לא פולשנית המאפשרת לבחון את תפקוד המוח בזמן פעילות (task-based fMRI) או בזמן מנוחה (Resting-state fMRI או task-free fMRI). שיטה זו מנצלת את התכונות הפארא-מגנטיות של המוגלובין לא מחומצן (deoxygenated hemoglobin) שריכוזו מופחת ע"י זרימת דם הנושא המוגלובין מחומצן לאזורי מוח פעילים. ההבדל בין רמות החמצון של הדם באזורים השונים במוח מאפשר להפיק מדד תפקודי הנקרא (בהתאם למהותו) אות ה-BOLD, Blood Oxygenation Level Dependent. אות זה מאפשר לכמת בצורה עקיפה את פעילות המוח באזור מסוים בעת ביצוע מטלה או בזמן מנוחה. מדידת תנודות עצמוניות באות ה-BOLD עת מנוחה נקראת Resting-state fMRI (להלן: rs-fMRI), והיא מאפשרת לבחון את הקישוריות המוחית, דהיינו את המיתאם בין אזורי מוח מרוחקים במצב מנוחה. אחד הממצאים העקביים בשיטה זו הוא שאזורים בעלי מאפיינים תפקודיים דומים וקישוריות אנטומית מובהקת (למשל, הקורטקס המוטורי הימני והשמאלי) מראים תנודות מתואמות באות ה-BOLD, אפילו בתנאי מנוחה [1,2].

הפופולריות ביותר היא החלוקה של Yeo וחב' [3]. חלוקה זו נסמכת על אלגוריתם מסווג אשר השתמש בסריקות rs-fMRI של 500 נכללים בין הגילים 20-35 שנים וכפה עליהן להתחלק לרשתות מצומדות מבחינה תפקודית. בסופו של תהליך זה, נמצא באמצעות האלגוריתם, כי הפתרון היציב ביותר הוא של שבע רשתות או של 17 רשתות. בשלב הבא, האלגוריתם המסווג הופעל שנית על מדגם נוסף של 500 נבדקים והתוצאה נשארה על כנה. בשלב האחרון איחדו החוקרים את הסריקות של 1,000 הנבדקים על מנת לייצר חלוקה מיטבית של קליפת המוח (הקורטקס) האנושי שתהווה מעין אטלס למחקרים עתידיים. לפי חלוקה זו יש שבע רשתות במוח כדלהלן: רשת הראייה, הרשת הסומטו-מוטורית, רשת הקשב הדורסלית, רשת הקשב הוונטרלית (כוללת את רשת ה"בולטות" והרשת הסינגולר-אופרקולר בחלוקות אחרות) המעורבת בזיהוי ומיפוי של קלטים בולטים מהעולם החיצוני ובניטור מתמשך של מטלות קוגניטיביות [4], הרשת הלימבית המעורבת בתגובות דחק וויסות רגשי [5], רשת הבקרה הפרונטו-פריאטלית המעורבת במגוון רחב של מטלות ע"י אתחול וויסות של תפקודי בקרה וניטור קוגניטיביים [4], ורשת "ברירת המחדל" המעורבת בתהליכים מנטליים ביחס לעצמי: אינטרוספקציה, זיכרון אפיזודי של העצמי בעבר, תכנון וניבוי העתיד [6]. כל רשת כוללת אזורי מוח שונים כמתואר בתרשים 1, כאשר ישנן רשתות מקומיות המוגבלות לקורטקס המוטורי והסנסורי, ורשתות ממושטות יותר של אזורים אסוציאטיביים.

rs-fMRI לעומת Task-based fMRI

בדומה לכל שיטה הנמצאת בחיתוליה, בשנים הראשונות בהן התפתחה שיטת ה-rs-fMRI הייתה ספקנות רבה באשר להיותה תופעה של ממש המייצגת פעילות עצבית ולא

כל מערך (set) של אזורים בעלי מאפיינים תפקודיים דומים המראה סנכרון של ה-BOLD מכונה רשת. ניתן לזהות רשתות תפקודיות כגון: הרשת המוטורית, הראייתית, השמיעתית, השפתית, רשת הקשב הדורסלית, רשת הקשב הוונטרלית, רשת ה"בולטות" (Salience Network), ורשת "ברירת המחדל" (Default Mode Network, DMN). יש מספר חלוקות מקובלות של הקורטקס לרשתות בספרות המחקר, ולמרבה הצער השדה לא משתמש בנומנקלטורה אחידה או בחלוקה מספרית אחת ויחידה עבור הרשתות במוח. עם זאת, אחת החלוקות

השיטה עדיין מועטים. task-based fMRI נמצא גם הוא בשימוש קליני מוגבל, לרוב על מנת לזהות אזורים הקשורים לתפקודי השפה, הראייה, התנועה והזיכרון בפרט מסוים טרום ניתוח מוח, על מנת לאפשר תכנון ניתוח שישמר את התפקודים הללו. עתה, ארצה לסקור את סוגי היישומים הקליניים העתידיים של rs-fMRI שהמחקר הנוכחי מצביע עליהם.

א. אבחון ופרוגנוזה:

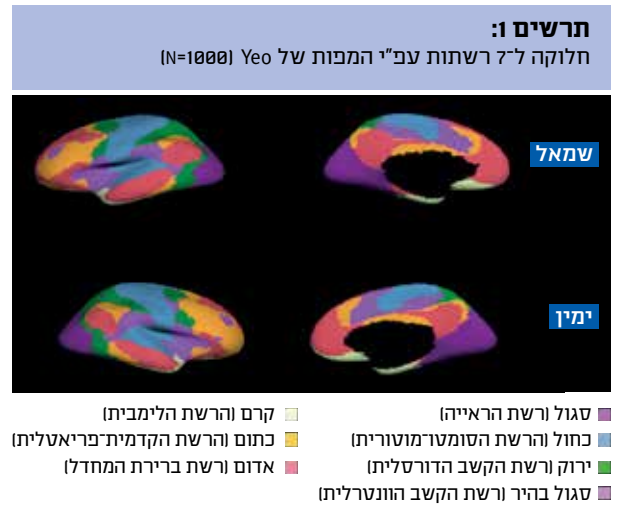
השוואה של דפוסי מיתאם בין אזורים במוח, דהיינו הקישוריות המוחית, ב-rs-fMRI חושפת הבדלים בין קבוצות נבדקים בריאים לקבוצות של נבדקים החולים במחלות נוירולוגיות או פסיכיאטריות [15]. הבנת ההבדלים הללו וזיהוי הפגיעה המבדלת בקישוריות ובארגון ברמת הרשת, עשויים לסייע לפענוח הליקוי (אבנורמליות) בתפקוד המצוי בבסיסן של מחלות שונות של המוח, ולבסוף לזהות חתימת rs-fMRI או סמן עבור מחלות מוחיות שונות ברמת הנבדק הבודד. יישום חשוב נוסף של ניתוח קישוריות rs-fMRI הוא הפרדה בין חולים באותה הקטגוריה. שימוש באלגוריתמים מסווגים מאפשר להשתמש בדפוס הקישוריות המוחית על מנת להפריד בין חולים בשלבים שונים של מחלה מסוימת [לדוגמה, presymptomatic Alzheimer's Disease (AD), Mild Cognitive Impairment (MCI), severe AD] או בין סוגים שונים של הסתמנויות במחלות בעלות מופעים הטרוגניים דוגמת סכיזופרניה או דיכאון [16,2].

- **דימות תפקודי במנוחה באמצעות תהודה מגנטית (rs-fMRI) מאפשר לבחון באופן לא פולשני את תפקוד המוח בעת מנוחה, בהסתמך על רמות החמצון של הדם במוח.**
- **זיהוי רשתות תפקודיות והקישוריות ביניהן, באמצעות rs-fMRI, מהווה בסיס לפיתוח יישומים קליניים שימושיים, הרלוונטיים במיוחד למחלות נוירולוגיות ונוירופסיכיאטריות.**
- **שימוש ב-rs-fMRI מאפשר לזהות קישוריות מופחתת ברשת ברירת המחדל, כבר בשלבים טרום-תסמיניים בקרב נשאים לגנים אוטוזומיים שולטניים (דומיננטיים) של מחלת אלצהיימר.**

לזהות תת קבוצות שהפיקו תועלת יתרה מטיפול זה או אחר, ולסייע בפיתוח של רפואה מדויקת (precision medicine) [12].

ב. מעקב, ניטור וניבוי באמצעות rs-fMRI:

rs-fMRI הוא כלי המאפשר ניטור התקדמות מחלה או אפקטים של טיפול, ואף את הניבוי שלהם. כך למשל, סריקה של חולים בשלבים שונים של מחלה מסוימת יכולה ללמד אותנו על התקדמותה, ובאופן דומה ניתן להעריך את האפקטיביות של



תוצר של מקורות רעש הקשורים בזרימת הדם או נוזל עמוד השדרה. מחקרים רבים שבאו בהמשך הראו כי בזמן שלמעגל הנשימה זרימת הדם השפעה מסוימת על מפת הקישוריות התפקודית של המוח [7], כאשר ממזערים השפעות אלה, אין שינוי דרמטי במפת המוח [9,8]. כיום, יש הסכמה משמעותית לגבי הפרמטרים המיטביים לרכישת הסיגנל, לגבי שיטות העיבוד הסטנדרטיות ולגבי הטכניקות להפחתת מקורות רעש [11,10].

לשיטת ה-rs-fMRI מספר יתרונות על פני שיטת ה-task-based fMRI: ראשית, יחס האות-רעש (Signal to noise) טוב יותר. בזמן שהאות למטלה הנבדקת ב-fMRI הוא קטן יחסית ויש להפרידו מרעש הרקע במערכת, הכולל את הפעילות הספונטנית, rs-fMRI מתמקד בפעילות העצמונית המתמשכת ומשתמש בה כאות במקום להתייחס אליה כרעש שיש לבטלו. כך, נמדד כי יחס האות-רעש ב-rs-fMRI יכול להגיע ל-60%, בהשוואה ל-20% ב-task-based fMRI [12]. יתרון נוסף של rs-fMRI הוא היכולת לבחון את כל מערכות המוח והמוחון במקביל, במקום מערכת בודדת בכל פעם, מה שמקצר את זמן הבדיקה וכן את כמות הנתונים הנרכשת. נוסף על כך, בבואנו לחשוב על דימות תפקודי באוכלוסיות קליניות, rs-fMRI מאפשר בחינה של אוכלוסיות רחבות יותר ופגועות יותר, דוגמת אוכלוסיות הפגועות קוגניטיבית או פיזית בצורה המונעת מהן לבצע מטלות ב-MRI. עובדה זו חשובה, משום שבחינת אוכלוסיות בריאות או אוכלוסיות עם הסתמנות קלה בלבד של מחלה מסוימת, שאותה אנו מעוניינים לחקור באמצעות מטלה ב-MRI, מפחיתה את הרגישות בזיהוי השינויים במוח הקשורים לאותה המחלה. ולבסוף, rs-fMRI דורש מהמשתתפים או המטופלים דרישות מינימליות בלבד. כל שעליהם לעשות הוא לשכב במגנט ללא נייע למשך מספר דקות, וניתן אף למדוד פעילות זו בעת אלחוש או הרדמה שטחית או אצל עובר ברחם אמו [12-14].

יישומים קליניים פוטנציאליים של rs-fMRI

על אף כל האמור לעיל, ועל אף השימוש הנרחב שנעשה בשיטת ה-rs-fMRI בעולם המחקר עד כה, היישומים הקליניים של

**התפרצות מאוחרת של מחלת אלצהיימר
(Late Onset Alzheimer's Disease, LOAD):**

שלב ה-MCI מאופיין בקישוריות מוגברת ברשת ברירת המחלד וברשת הלימבית. ממצא זה עשוי לשקף הן נתק בקישוריות והן פיצוי, בתגובה לנזק בשלבים מוקדמים יותר של תהליך הניוון המוחי, וכן מנגנון פתולוגי ישיר או עקיף. כמו כן, נצפתה גם מגמה סטטיסטית לקישוריות מופחתת ברשת ברירת המחלד. העובדה שקיימת גם קישוריות מוגברת וגם קישוריות מופחתת ברשת ברירת המחלד אינה עומדת בסתירה, שכן, כל רשת מורכבת ממגוון אזורים המקושרים ביניהם, וכאשר הרשת מתחילה להתפרק חלקם עשויים להיות בעלי קישוריות מוגברת בעוד חלקם האחר יהיו בעלי קישוריות מופחתת.

בשלב המחלה נצפית קישוריות מופחתת ברשת ברירת המחלד באזור ה-precuneus (PCu) וה- posterior cingulate cortex (PCC), קישוריות מופחתת ברשת הלימבית, וקישוריות מוגברת ברשת הבולטות (Salience Network).

**מחלת אלצהיימר עם הופעה מוקדמת
(Early Onset Alzheimer's Disease, EOAD):**

ללא גנטיקה של הורשה אוטוזומית שולטנית (דומיננטית) (non-Autosomal Dominant Alzheimer's disease, non-ADAD). החוקרים מצאו ממצאים דומים, אשר לפיהם, בשלב המחלה נצפית קישוריות מופחתת ברשת ברירת המחלד.

עם גנטיקה של הורשה אוטוזומית שולטנית (Autosomal Dominant Alzheimer's disease, ADAD) בקרב קבוצת נשאים למוטציות אוטוזומיות שולטניות לאלצהיימר (PSEN1, PSEN2, APP), הפגיעה ברשת ברירת המחלד נצפתה כבר בשלבים טרום תסמיניים, כך שדפוס חריג של קישוריות ברשת ברירת המחלד בהחלט עשוי לשמש בעתיד סמן ביולוגי מוקדם למחלה (דפוס זה יצטרך להימצא כסגולי ומובחן, לדוגמה, מהדפוס הלא תקין בדיכאון מג'ורי). בקרב נשאים טרום תסמיניים דווח גם על קישוריות מוגברת ברשת הלימבית שנמצאה במיתאם עם ביצוע במבחני זיכרון, ולכן הועלתה השערה שלרשת זו תפקיד בשימור התפקוד המוחי על רקע הנזק המתרחש באונה הטמפורלית האמצעית (Middle Temporal Lobe, MTL). בקרב חולים שהינם נשאי מוטציות אוטוזומיות שולטניות לאלצהיימר, הקישוריות ברשת ברירת המחלד מופחתת אף יותר בהשוואה לקבוצת חולי האלצהיימר עם ההתחלה המאוחרת. נוסף על בחינת קישוריות על פי הרשתות הקנוניות, rs-fMRI מאפשר למעשה לבדוק את הקישוריות באופן חופשי לפי מגוון השערות. כך לדוגמה Rabinovici ו-Schonhaut [30] מדגימים רעיון זה בהתייחסם לתיאוריית "הבידוד ההיפוקמפלי" (Hippocampal isolation) הגורסת כי סבכי הטאו (Tau Neurofibrillary tangles) מצטברים באופן לא פרופורציונלי בתאי עצב של ההיפוקמפוס שלהם שלוחות אל הקורטקס וממנו. הם מעלים את ההשערה, כי מאחר שלקישור בין ההיפוקמפוס לקורטקס יש חשיבות בגיבוש הזיכרון, אם חל נתק, נצפה לראות חסרים בזיכרון האפיזודי, שהם נרחבים יותר מכפי שהיינו מצפים מדלדול מוח בהיפוקמפוס בלבד. באמצעות מחקר rs-fMRI שנבחנה בו הקישוריות בין ההיפוקמפוס ואזורים פרונטליים ותת-קורטיקליים, והתגלה בו שכמעט לא קיימים קשרים בין האזורים הללו בשלב של קיהיון (דמנציה) מתון, אישור

התערבות קלינית על ידי סריקת הנבדק לפני הטיפול ואחריו. כך, לדוגמה, שיפור בקורלציות בין רשת הקשב הדורסלית לרשת הקשב הוונטרלית ב-rs-fMRI חפף להחלמה תפקודית בהזנחת צד מרחבית (Spatial Neglect) לאחר אירוע מוח [19]. בחולי כפיזון (אפילפסיה) של האונה הטמפורלית האמצעית, קישוריות מוגברת של רשת ברירת המחלד להיפוקמפוס המהווה את המוקד האפילפטי, ניבאה חסרים משמעותיים יותר בזיכרון לאחר הסרת ההיפוקמפוס, ואלה הן רק שתי דוגמאות מתוך מגוון רחב [20]. בבריאות, בחינת הקישוריות של הרשתות המוחיות בזמן מנוחה יכולה לנבא תפקוד במטלות שונות, וישנם מחקרים רבים שהציגו קורלציות בין דפוס קישוריות מוחית מסוים לציונים במבחנים קוגניטיביים או בסולמות התנהגותיים [21,22].

**ג. rs-fMRI ככלי למיפוי תפקודי טרום ניתוחים
ניורוכירורגיים:**

ככתוב לעיל, כיום task-based fMRI נמצא בשימוש קליני מוגבל כדי למפות תפקודים במוח טרום ניתוח ניורוכירורגי. יחד עם זאת, ניכר כי בעולם מציאות זו מתחילה להשתנות עקב מחקר ענף בתחום ה-rs-fMRI בעשור האחרון, שמטרתו הייתה להתמודד עם המגבלה העיקרית של מיפוי נבדקים שאינם מסוגלים לבצע מטלה. מספר מחקרים הניחו את התשתית עבור יישום של rs-fMRI לפני ניתוח ניורוכירורגי, ובמספר מחקרים עוקבים הודגמו היתכנותו ויעילותו [23-25].

קישוריות של המוח במחלת אלצהיימר

מחלת אלצהיימר (Alzheimer's Disease AD) היא מחלה מתקדמת (פרוגרסיבית) ניוונית של המוח הפוגעת באזורים הנחוצים לתפקוד קוגניטיבי תקין. מחלת אלצהיימר מתקדמת על פני עשורים ולכן היא מסווגת למספר שלבים: (1) השלב הטרום תסמיני; (2) ליקוי קוגניטיבי מתון (Mild Cognitive Impairment, MCI); (3) ושלב המחלה (AD) [26]. בישראל, האבחון הסטנדרטי נסמך על בדיקה קוגניטיבית, MRI מבני, ולעיתים גם PET ודיקור מותני. בארה"ב הולך וגדל השימוש ב-PET עם סמנים סגוליים (ספציפיים) לחלבון העמילואיד ביתא בדיקה שטרם מצויה בישראל (למעט בפרויקט מחקר בודד). אף על פי שאלצהיימר היא אחת המחלות שבה מחקרי rs-fMRI מדגימים תוצאות עקביות למדי בהשוואה בין מחקרים, אין עדיין יישום קליני של השיטה, אם כי rs-fMRI רשום על ידי המכון הלאומי האמריקאי לזקנה (NIA) ועמותת האלצהיימר האמריקאית (American Alzheimer's Association) כסמן פוטנציאלי הנמצא בשלבי תיקוף ראשוניים [12,27]. מחלת אלצהיימר מקושרת לשינויים בקישוריות בין ובתוך מספר רשתות, אך תשומת לב רבה הופנתה בתחום מחקר זה לרשת ברירת המחלד שמרכזיה העיקרית הם פיתול החגורה האחורית (posterior cingulate), האונה הפריאטלית התחתונה (Inferior Parietal Lobe), והקורטקס הפרה-פרונטלי האמצעי (Medial Prefrontal Cortex), ולה קישורים חלשים יותר לאונה הטמפורלית הצדית והאמצעית (Lateral/Medial Temporal Lobe) [28,6]. במטה-אנליזה חדשה שנסקרו בה באופן שיטתי מחקרי ה-rs-fMRI באלצהיימר שנערכו עד 2015, מצאו החוקרים מספר דפוסי קישוריות של המוח החוזרים על עצמם, כדלהלן [29]:

מופחתת בין ההיפוקמפוס לשאר חלקי המוח, ובמיוחד לאזורים פרונטליים ותת קורטיקליים. קיימות עבודות רבות בספרות המחקרית המציגות את ממצאי מחקרי rs-fMRI במחלות והפרעות רבות החל מקהיון פרונטוטמפורלי (Parkinson's), מחלת פרקינסון (FrontoTemporal Dementia), מחלת פרקינסון (Disease), טרשת נפוצה (Multiple Sclerosis), כפיזון, כאב כרוני ומצבים נוירופסיכיאטריים רבים דוגמת חרדה, דיכאון, הפרעת דחק בתר חבלתית וכדומה. שחזור של הממצאים ודיוק הדפוסים הרלוונטיים לכל פתולוגיה יקדמו את תרגום הממצאים משדה המחקר אל ההסתמנות הקלינית. ●

מחברת מכותבת: רותם פז

המכון לנוירולוגיה קוגניטיבית
 המרכז הרפואי רמב"ם, ת.ד. 9602, חיפה
דוא"ל: 04-7773190
פקס: 04-7772637
דוא"ל: R_paz@rambam.health.gov.il

החוקרים את ההשערה והדגימו את הפוטנציאל הגלום rs-fMRI לבחינת מגוון רחב של השערות.

לסיכום

מדידת תנדודות עצמוניות באות ה-BOLD בזמן מנוחה (rs-fMRI) מספקת יחס אות-לרעש טוב, דורשת היענות מינימלית מצד המטופלים, מתאפשרת תחת הרדמה ושינה קלה, ולכן מאוד מתאימה לתרגום ליישומים קליניים דוגמת (א) פיתוח סמנים המבחינים בין מצבי מחלה לבריאות, ובין קטגוריות שונות של אותה המחלה (שלבים שונים או תתי סוגים); (ב) מעקב אחר התקדמות מחלה מסוימת, והשפעת הטיפול הניתן לחולה מסוים; (ג) מיפוי טרום ניתוחי תפקודי של אזורי מוח שונים עבור נבדקים שאינם מסוגלים לבצע מטלות בזמן בדיקת MRI. באלצהיימר נראה כי ישנה קישוריות מופחתת ברשת ברירת המחדל, שניתן לזהות בקרב נשאים לגנים אוטוזומיים שולטניים כבר בשלבים הטרם תסמיניים, זאת לצד קישוריות

ביבליוגרפיה

1. Biswal B, Zerrin Yetkin F, Haughton VM & al, Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using Magn Reson Med. 1995;34(9):537 41.
2. De Luca M, Smith S, De Stefano N & al, Blood oxygenation level dependent contrast resting state networks are relevant to functional activity in the neocortical sensorimotor system. Exp Brain Res. 2005;167(4):587 94.
3. Thomas Yeo BT, Krienen FM, Sepulcre J & al, The organization of the human cerebral cortex estimated by intrinsic functional connectivity. J Neurophysiol [Internet]. 2011;106(3):1125 65.
4. Dosenbach NUF, Fair DA, Cohen AL & al, A dual-networks architecture of top-down control. Trends Cogn Sci. 2008;12(3):99 105.
5. Shin LM & Liberzon I, The neurocircuitry of fear, stress, and anxiety disorders. Neuropsychopharmacology. 2010;35(1):169 91.
6. Raichle ME, The brain's default mode network. Annu Rev Neurosci [Internet]. 2015;38:433 47.
7. Birn RM, Diamond JB, Smith MA & al, Separating respiratory-variation-related fluctuations from neuronal-activity-related fluctuations in fMRI. Neuroimage. 2006;31(4):1536 48.
8. Chang C, Cunningham JP & Glover GH, Influence of heart rate on the BOLD signal: The cardiac response function. Neuroimage [Internet]. 2009;44(3):857 69.
9. Chang C & Glover GH, Relationship between respiration, end-tidal CO₂, and BOLD signals in resting-state fMRI. Neuroimage. 2009;47(4):1381 93.
10. Greicius M, Resting-State Functional MRI: A Novel Tool for Understanding Brain Networks in Neuropsychiatric Disorders. Genomics, Circuits, Pathways Clin Neuropsychiatry. 2016;247 62.
11. Murphy K & Fox MD, Towards a consensus regarding global signal regression for resting state functional connectivity MRI. Neuroimage. 2017;154:169 73.
12. Fox MD & Greicius M, Clinical applications of resting state functional connectivity. Front Syst Neurosci. 2010;4:19.
13. Greicius MD, Kiviniemi V, Tervonen O & al, Persistent default-mode network connectivity during light sedation. Hum Brain Mapp. 2008;29(7):839 47.
14. Van den Heuvel MI, Thomason ME, Andersen SL & al, Functional Connectivity of the Human Brain in Utero. Trends Cogn Sci. 2016;20(12):931 9.
15. Zhang D & Raichle ME, Disease and the brain's dark energy. Nat Rev Neurol. 2010;6(1):15 28.
16. Drysdale AT, Grosenick L, Downar J & al, Resting-state connectivity biomarkers define neurophysiological subtypes of depression. Nat Med. 2017;23(1):28 38.
17. Philippi CL, Motzkin JC, Pujara MS & al, Subclinical depression severity is associated with distinct patterns of functional connectivity for subregions of anterior cingulate cortex. J Psychiatr Res. 2015;71:103 11.
18. Sheline Y, Raichle M, Snyder A & al, Amyloid plaques disrupt resting state default mode network connectivity in cognitively normal elderly. Biol Psychiatry. 2010;67(6):584 7.
19. He BJ, Snyder AZ, Vincent JL & al, Breakdown of Functional Connectivity in Frontoparietal Networks Underlies Behavioral Deficits in Spatial Neglect. Neuron. 2007;53(6):905 18.
20. McCormick C, Quraan M, Cohn M & al, Default mode network connectivity indicates episodic memory capacity in mesial temporal lobe epilepsy. Epilepsia. 2013;54(5):809 18.
21. Gerraty RT, Davidow JY, Wimmer GE & al, Transfer of Learning Relates to Intrinsic Connectivity between Hippocampus, Ventromedial Prefrontal Cortex, and Large-Scale

- Networks. *J Neurosci*. 2014;34(34):11297-303.
22. Shannon BJ, Raichle ME, Snyder AZ & al, Premotor functional connectivity predicts impulsivity in juvenile offenders. *Proc Natl Acad Sci*. 2011;108(27):11241-5.
23. Zhang D, Johnston JM, Fox MD & al, Preoperative sensorimotor mapping in brain tumor patients using spontaneous fluctuations in neuronal activity imaged with functional magnetic resonance imaging: Initial experience. *Neurosurgery*. 2009;65(6).
24. Shimony JS, Zhang D, Johnston JM & al, Resting-state Spontaneous Fluctuations in Brain Activity. A New Paradigm for Presurgical Planning Using fMRI. *Acad Radiol*. 2009;16(5):578-83.
25. Allen MG, Snyder AZ, Hacker CD & al, Presurgical Resting-State fMRI. *Clinical Functional MRI*. Springer, Berlin, Heidelberg; 2015. 143-158
26. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA & al, Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement*. 2011;7(3):280-92.
27. Albert MS, DeKosky ST, Dickson DD & al, The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement*. 2011;7(3):270-9.
28. Agosta F, Pievani M, Geroldi C & al, Resting state fMRI in Alzheimer's disease: beyond the default mode network. *Neurobiol*. 2012;
29. Badhwar A, Tam A, Dansereau C & al, Resting-state network dysfunction in Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. 2017;
30. Schonhaut DR & Rabinovici GD, Neuroimaging Advances in Alzheimer's Disease. *Genomics, Circuits, Pathways Clin Neuropsychiatry*. 2016;263-82.

כרוניקה

הערכת הסיכון להדבקה בנגיפי שפעת העופות בקרב עובדי התעשייה בארה"ב



החוקרים לא יכלו להתחקות אחר שימוש נכון בצידוד המגן, אך הממצאים הצביעו, כי אף אחד מהעובדים לא לקה בשפעת העופות הרלבנטית לתקופה, או שהופיעו בדמו נוגדנים לנגיפים אלה. זאת למרות דווחים על הצטננויות מועטות בקרב העובדים, שהוכחו כתוצאה מחשיפה לנגיפים אחרים. ממצאים אלה מעודדים מאוד מביחינות בטיחות העובדים ובריאות הציבור, וניתן לייחס זאת בעיקר לשימוש נכון בצידוד המגן האישי וייתכן שגם למיגון מסוים של החיסונים לשפעת העונתית. מסקנה נוספת ממחקר זה היא, שאין צורך לרשום תרופות נגד שפעת לעובדים בתנאים הללו באופן גורף, ובוודאי שלא כאמצעי מניעה שלפני חשיפה.

איתן ישראלי

בשנים 2014-2017 התרחשו התפרצויות שפעת העופות ביותר מ-20 מדינות בארה"ב, והיה צורך לחסל יותר מ-50 מיליון בעלי חיים. המרכז לבקרת מחלות ומניעתן בארה"ב בשיטות עם משרד החקלאות, ניסו להעריך את הסיכון לעובדים בתעשייה זו שטיפלו בחיסול העופות או שהו בסביבה שבה נגיפי השפעת היו בריכוז גבוה (אולסן וחב' 1011:25:2019 *Emerg Infect Dis*). החוקרים זיהו 264 נגיפי שפעת מזני 5H או 7H, 92% מהם היו במשך ההתפרצויות בשנים 2014-2015, ובמהלכן 4,555 עובדים נחשפו לנגיפים. כל העובדים קיבלו חיסון נגד שפעת עונתית, וכולם ככל הנראה עטו צידוד מגן אישי לפי ההוראות. צידוד המגן כלל סרבול טייבק, נשמיות מסוג N-95 או יותר טובות, ומגפיים.

כרוניקה

קשר בין הדבקה בנגיף חצבת לבין סרטן



הודג'קניס. נוכחות הנגיף בשאתות אלה הייתה קשורה בתופעות פתולוגיות אופייניות: בסרטן הריאה - גיל מבוגר של המטופלים וביטוי של Pirh2, ובסרטן השד - גיל נמוך מחמישים, דרגה נמוכה יותר השאת לפי קביעה היסטולוגית וביטוי יתר של P53. הכותבים, אריעד וחב' מאוניברסיטת בן גוריון בנגב, סוברים כי הנטייה של נגיף החצבת להשפיע על סרטן קשורה לפעילות של פוסופורטאין של הנגיף על Pirh2, שהוא ליגאזה יוביטקוטיין E 3 של החלבון 53P ועקב פעילות זאת, הדבקה מתמשכת בנגיף החצבת עלולה לגרום להתמרת תאים בריאים לתאים סרטניים (Ariad et al. *Clin Cell Immunol* 2011;55:002. doi:10/4172/2155-). (9899/s5-002).

איתן ישראלי

נגיף החצבת נמצא בכותרות בשנים האחרונות, עקב התפרצויות של המחלה בישראל ובעולם, בעיקר באוכלוסיות שאינן מחוסנות. נגיף זה, השייך למשפחת הפאראמיקסו של נגיפי רנ"א עטופים במעטפת שומנית, הוא אחד הגורמים המדבקים ביותר מאדם לאדם. החיסון נגד נגיף זה הכלול בחיסון משולש (או מרובע היום), עורר תקווה להכחדת המחלה בעולם, אך כיסוי לא מספיק באוכלוסייה הוא גורם להתפרצויות שאנו עדים להן כיום. כמו כן, הדבקות מתנוונות או אף ללא תסמינים מתרחשות בקרב אנשים מחוסנים, הבאים במגע עם חולים והם המקרים השכיחים ביותר בזמן התפרצות באוכלוסיות מחוסנות. קיימות עדויות לנוכחות של נגיף חצבת ברקמות ממאירות, לדוגמה בסרטן ריאות, שד, אנדומטריום וכן בלימפומה על שם