



Design: Shutterstock | א.ד.ס.פ. קרייאטיב

ישראל בנימיני

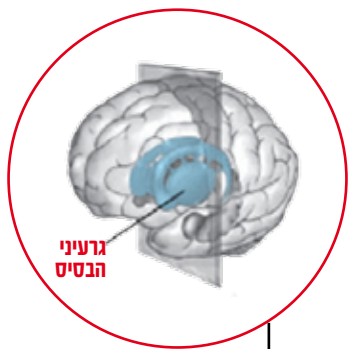
עמוק בתוך המוח

גם למחלות נוירולוגיות אחרות המשפיעות על התנועה, כמו דיסטוניה (Dystonia), המתבטאת בתנועות בלתי רצוניות ובעוייתות שרירים) ומחלת הנטינגטון (מחלה ניוונית תורשתית שהתסמינים הראשונים שלה כוללים תנועות לא-רצוניות, ולאחר מכן מופיעות הפרעות קוגניטיביות ורגשיות). הגרעינים קשורים גם לבעיות נוירו-פסיכיאטריות, כמו ליקוי טורדני-כפייתי (OCD: Obsessive-Compulsive Disorder) הפרעת קשב, ריכוז והיפראקטיביות (ADHD: Attention Deficit Hyperactivity Disorder), ותסמונת טורט (המאופיינת ב"טיקים" של תנועות והשמעת קולות). הקשר של גרעיני הבסיס למחלות ולהפרעות אלו מסביר את מאמצי המחקר המוקדשים להם. מאמצים אלה מכוונים למציאת טיפולים למחלות או לתסמינים של אותן מחלות. במקביל, המחלות הן רמו לתפקידם של גרעיני הבסיס במוח הבריא. אפשר להשוות זאת לנוהג המקובל בגנטיקה לפיו שמו של גן עשוי להיקבע לפי הצורה שבה מתבטאות מוטציות באותו גן. כך, למשל, הגן שמוטציה בו גורמת לעוברי זבוב

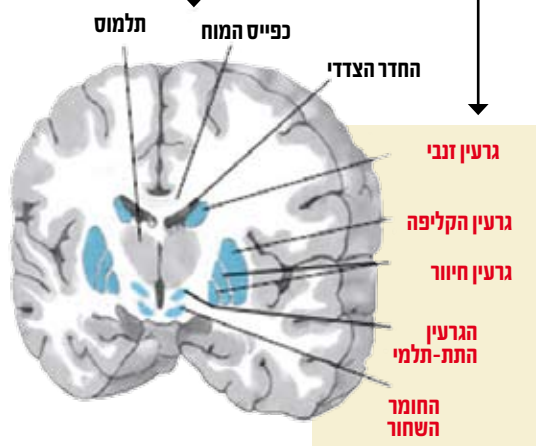
"מה באמת עושים גרעיני הבסיס?" זוהי כותרתו של אחד הדיונים המרכזיים בכנס האגודה הבין-לאומית לגרעיני הבסיס (basal ganglia) שנערך ביוני 2010 בניו-ג'רזי, והיא ממחישה את הקושי שבתחום: גרעיני הבסיס, שהם צברים של תאי עצב בעומק המוח, אינם צמודים פיזית אך מחוברים גם ביניהם וגם לחלקים רבים אחרים במוח. אף שגרעיני הבסיס נחקרים באינטנסיביות כבר עשרות שנים ואף שנצבר ידע רב עליהם, מדענים מובילים בתחום עדיין חלוקים בדעותיהם לגבי תפקידי גרעינים אלה, או מודים שאינם יודעים מהם. העניין בגרעיני הבסיס התעורר כבר לפני כמאה שנה. מנתחים ראו בניתוחים שלאחר המוות נזק ב"חומר השחור" (substantia nigra), אזור במוח התיכון הנכלל בקבוצת גרעיני הבסיס והמהווה מבחינת נפחו פחות מאחוז מגרעיני הבסיס, שהם עצמם מהווים כאחוז מהמוח כולו. נזק זה, כך גילו, קשור למחלת פרקינסון – המחלה השנייה בשכיחותה בין מחלות המוח הניווניות (לאחר מחלת אלצהיימר). מאוחר יותר התברר כי נזקים לאזורים קטנים אלה קשורים

ממוחשבות, כדי להעמיק את הידע על הפתופיזיולוגיה של הפרעות עצביות וליצור את הבסיס לטיפול אלקטרו-פיזיולוגי בסימפטומים של הפרעות אלה. חוקרי המעבדה משלבים שיטות מתחומים תיאורטיים, כמו מודלים ממוחשבים, עם תחומים ניסויים כמו הקלטת פעילות עצבית באנשים העוברים ניתוחי מוח ובחיות. כרגע מתרכז המחקר בהפרעות מוטוריות והתנהגותיות הקשורות בגרעיני הבסיס, ובהקלת הסימפטומים באמצעות גירוי חשמלי או מגנטי.

ד"ר בר-גד מצביע על מאפיינים ייחודיים ומתמיהים של גרעיני הבסיס. השאלה שבה פתחנו ממחישה כי עדיין לא ידוע מדוע פגיעה במבנים אלה גורמת לבעיות קשות כל כך, בהתחשב בכך שהם אינם שולטים ישירות על תנועה או על דיבור, אלא משפיעים דרך חיבוריהם אל קליפת המוח. תמיהה אחרת קשורה להשפעות החמורות של נזק, ולו קטן, לגרעיני הבסיס. לדוגמה, נזק לחומר השחור גורם לאיבוד קיצוני של יכולת התנועה. בחלקים רבים של המוח נזק בהיקף כזה לא יורגש כלל או יגרום רק לפגיעה זעירה בתפקוד.



גרעיני הבסיס



גרעיני הבסיס ומיקומם במוח.

הדרוזופילה להתפתח בלי לב נקרא "איש הפח" (tinman), מסיבה המובנת לכל מי שקרא את "הקוסם מארץ עוץ". ממצא זה מוביל להבנת תפקידו של הגן הנורמלי בבקרה על בניית רקמות הלב. אם נוירולוגים היו בוחרים שמות למבנים במוח בצורה דומה, אולי היינו מוצאים במפות המוח אזורים בשם "מחלת פרקינסון", "דיסטוניה" ואפילו "OCD". שמות כאלה, בעבור גנים או בעבור מבנים במוח, אינם מסבירים את הפעולה התקינה אלא רק את התוצאה הפתולוגית של הפרעה בפעולה התקינה, אך לעתים זהו הרמז הראשון המוביל לפיענוח התפקיד התקין.

מבנים קטנים, תמיהות גדולות

ד"ר יזהר בר-גד, ראש מעבדת הממשקים העצביים באוניברסיטת בר-אילן, חוקר את גרעיני הבסיס כבר כחמש עשרה שנה (וראו קישור). המעבדה עוסקת בחקר האינטראקציה בין מערכת העצבים המרכזית ובין מערכות

להפריע, להבין ולטפל

דרך אחרת לפיענוח תפקידו של חלק במוח היא לבדוק מה קורה כאשר אותו חלק נפגע או כאשר פעולתו משובשת על-ידי התערבות חיצונית. מתברר כי לעתים נזק לגרעיני הבסיס גורם דווקא לשיפור: לפני כחמישים שנה היה מקובל להקל על הרעידות והקושי בתנועה המופיעים במחלת פרקינסון על-ידי ניתוח מוח שבו הומתו חלקים מגרעין בסיס הנקרא "הגרעין החיזור", Globus Pallidus internus (GPi) – "הכדור החיזור הפנימי" (בלטינית). גרעין זה שולח את הפלט של מערכת גרעיני הבסיס, כלומר מעביר את האותות לשאר חלקי המוח. ניתוח זה אינו נפוץ כיום, בגלל הסיכון הרב הכרוך בו, ובמקומו באו טיפולים תרופתיים. כאשר טיפולים אלה מאבדים את השפעתם, מטופלים מקצת מהחולים בהתערבות ניתוחית אחרת: החדרת אלקטרודה דקה לגרעין התת-תלמי, ה-STN (Sub-Thalamic Nucleus), שמגרה את גרעיני הפלט של גרעיני הבסיס. כאשר מפעילים גירוי חשמלי בתדר גבוה דרך האלקטרודה יש בדרך כלל הקלה בתסמיניה של מחלת פרקינסון. תופעה דומה מתרחשת עקב גירוי של ה-GPi בזמן דיסטוניה. במקרה של דיסטוניה השיפור מופיע בהדרגה לאורך כמה חודשים, מה שמרמז על תהליך הסתגלות של המוח, אך כאשר מופסק הגירוי חוזרות מיד העוויתות בגפיים ובצוואר האופייניים למחלה זו. למרבה המזל, הפעלה מחודשת של הגירוי מקלה במהירות את חומרת התסמינים.

טיפול זה, הנקרא DBS (גירוי בעומק המוח – Deep Brain Stimulation), פותח בעקבות מחקריו פורצי הדרך בפרימטים של פרופ' חגי ברגמן (Bergman) מהאוניברסיטה העברית בירושלים ויישומם בבני אדם על-ידי פרופ' אלים בנאביד (Benabid) בצרפת. בעשור האחרון נמצא כי DBS הביא לשיפור גם בכמה מקרים של טורט, אך בעבור מחלה זו, כמו גם בעבור הפרעה אובססיבית-קומפולסיבית, הטיפול עדיין נחשב ניסיוני.

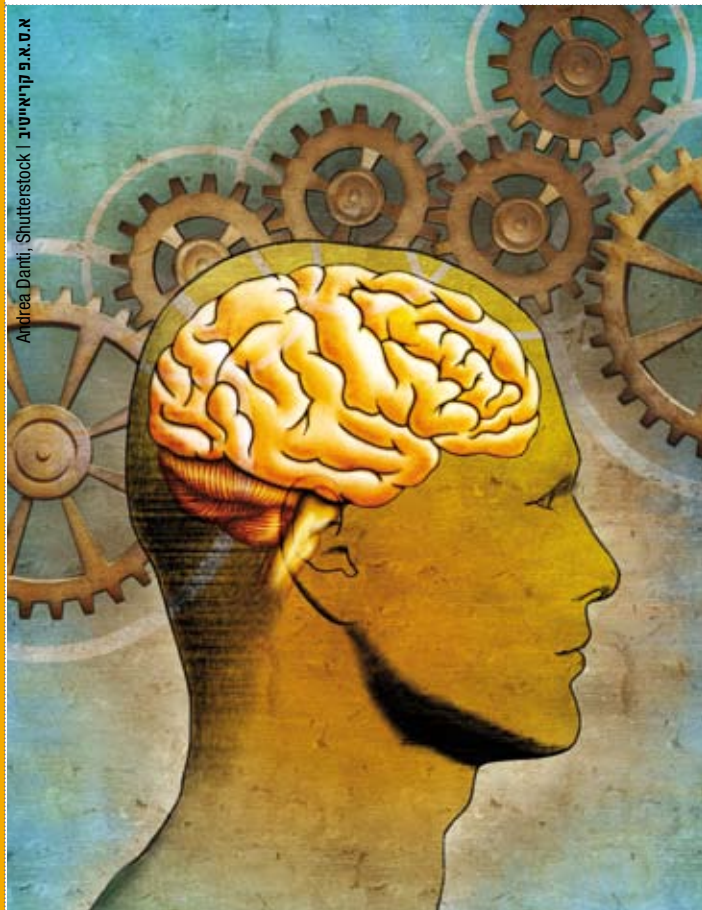
למרות הצלחתו של טיפול ה-DBS בשיפור ניכר של איכות החיים של עשרות אלפי חולים, לא ברור כיצד פועל הטיפול. הניתוח שהורס חלקים מגרעין GPi עוצר את האותות העוברים מגרעיני הבסיס אל קליפת המוח; טיפול ה-DBS יוצר הפרעה חשמלית המשבשת אותות אלה. העובדה כי מושגת הקלה בתסמינים עקב פעולות אלה מעלה תמיהה: כיצד ייתכן ששיבוש פעולתו של חלק אחד במערכת יכול להוביל לשיפור בתפקוד שנפגע בגלל נזק לחלק אחר באותה



מבט מלמעלה: החצנים מסמנים את "החומר השחור".
צילום: דייוויד זלד (Zald)

מאפיין מפתיע אחר של גרעיני הבסיס הוא תבנית הפעולה שלהם. האותות החשמליים הנמדדים באזורים אלה מעידים על פעילות בלתי פוסקת. להשוואה, בכל רגע נתון רוב התאים בקליפת המוח אינם פעילים. פעילות אינטנסיבית דורשת אנרגיה, ולכן אפשר לשער כי אף על פי שגרעיני הבסיס קטנים כל כך, צריכת האנרגיה שלהם היא חלק ניכר מצריכת האנרגיה הכוללת במוח. נזכיר שאף שהמוח מהווה אחוזים בודדים ממשקל הגוף, הוא זקוק לצורך פעולתו לכ-20% מכלל צריכת החמצן בגוף. מדוע אנו זקוקים לרמת פעילות גבוהה כל כך בגרעיני הבסיס? סביר כי צריכת אנרגיה גבוהה תשתמר במהלך האבולוציה רק אם יש לה תפקיד חשוב, ואכן כבר הושגה הבנה רבה לגבי חשיבותם של חלקים רבים מהמוח ולגבי הצורך שלהם באנרגיה. הישגים אלה מבליטים את הקושי בהבנת גרעיני הבסיס.

כדי להבין את הפעילות של מבנה מסוים, אפשר לנסות להקליט אותה ולקשר אותה לתבניות הפעילות של חלקים אחרים. במקרה של גרעיני הבסיס עדיין לא נמצאו קשרים כאלה: לא נמצאו מתאמים בין הפעילות החשמלית של אזורים שונים בתוך גרעיני הבסיס, ולא נמצאה מחזוריות של פעילות של תאים ספציפיים כאשר מקליטים אותם לאורך זמן: הפעילות נראית כאילו אינה מסונכרנת או מתואמת – "רעש לבן" במונחים של ניתוח אותות.



א.ס.א. פרקטיקליטי | Shutterstock | Andrea Danti

בפעילות תקינה של המוח אין מתאם בין פעולותיהם של תאים בגרעיני הבסיס. הקלטת הפעילות החשמלית המקומית של מוח שפעולת הבקרה בו, שובשה הראתה כי התאים פעלו יחד, בצורה מסונכרנת

מערכת (כפי שראינו, מחלת פרקינסון קשורה לנזק בחומר השחור)? התשובה קשורה כנראה לטבעם המורכב של תהליכי שליטה ובקרה.

המורכבות של שליטה ובקרה

באנלוגיה למערכות שליטה ובקרה בכלי רכב, נזכיר את אחד ההסברים שהוצעו בחודשים האחרונים לתקלות שגרמו למכוניות מתוצרת טויוטה להאיץ בלי שליטה. לפי הסבר זה – שחברת טויוטה פוסלת אותו לחלוטין – התקלה אירעה במערכת האלקטרונית לבקרת האצה (ETCS). מערכת זו מחליפה את החיבור המכני בין דוושת ההאצה ובין המצערת (הקובעת את כמות הדלק שמוזרם למנוע) במעגלי שליטה אלקטרוניים הקובעים את מצב המצערת לפי כמה פרמטרים, שכוללים כמובן את מצב דוושת ההאצה אך גם את קצב סיבובי המנוע, מהירות הרכב ועוד. לכן תקלה במעגלים אלה עלולה לגרום לאיבוד היכולת לשלוט בהאצה. אם כך, אפשר לדמיין מצב שבו חלק מהאפקטים המסוכנים של תקלה כזו ינוטרלו

על-ידי שיבוש פעולתו של חלק אחר במעגלי ה-ETCS, כך שתימנע ההחלטה השגויה שבתנאים מסוימים מזרימה יותר מדי דלק למנוע. בדומה, ייתכן כי אחד מתפקידיהם של גרעיני הבסיס הוא לדכא פעילות של חלקים אחרים במוח. זוהי "השערת המעצור" (brake hypothesis). אם תפקיד זה נפגע, נגרם שינוי בפעילות של אותם חלקים. לפי הסבר זה כך נגרמות תופעות פתולוגיות של תת-פעילות כמו קיפאון (במחלת פרקינסון) בגלל עודף עיכוב, פעילות יתר כגון "מחול" (במחלת הנטינגטון), או התנהגויות היפראקטיביות ואובססיביות-קומפולסיביות.

שלא כמו למהנדסי מערכות רכב, לרוע המזל אין למדעני מוח גישה למסמכים הנדסיים שמסבירים את פעולת מנגנונים אלה והם נדרשים לדמיון, יצירתיות, סבלנות ושילוב של כלים מחקרניים רבים כדי להתקדם בפתרון החידות שמציג להם המוח. עקב מאמצים של עשרות שנים, ידוע כי גרעיני הבסיס משתתפים בשלושה מנגנוני בקרה עיקריים: בקרת תפקידים מוטוריים (תנועתיים); בקרת המערכת הלימבית, הקשורה

שונים בגרעיני הבסיס.

עורכי העיתון המדעי היוקרתי *Brain* מצאו כי תוצאותיו של הניסוי חשובות דיין כדי להצדיק פרסום בעיתון זה, אף שבדרך כלל הם מפרסמים מחקרים רק על תפקודי המוח האנושי. המחקר מצביע לראשונה על מתאמים בין פעילות עצבית בעומק המוח ובין הופעת תנועות לא-רצוניות, בצורה שדומה כנראה להתבטאותן של מחלות נוירולוגיות באדם. מחברי המאמר מסיימים בהעלאת האפשרות כי ממצאים אלה יעזרו להבין את המנגנון הגורם לטיקים, כמו גם את עקרונות הפעולה של גרעיני הבסיס במצבם התקין.

עם זאת, גרעיני הבסיס ממשיכים להתקש לשמור על המוניטין שלהם, ולספק מסתורין חדשים עם כל תגלית. לא ברור מדוע פעילות מסונכרנת של 70%-80 מהנוירונים בחלק התנועתי של הסטריאטום גורמת לטיק באזור ממוקד-היטב של הפנים, כאשר בפעולה תקינה נוירונים אלה קשורים לבקרת התנועה בכל הגוף. קשה גם להבין מדוע טיפול כמו DBS, הפועל על מחזורים של גירוי חשמלי מסונכרן, אינו גורם בדרך כלל לתנועות לא-רצוניות אלא מקל על תופעות כמו רעד (אם כי קיימים הבדלים רבים בין הגירוי היוזם ב-DBS ובין ההופעה הספונטנית של פעילות מסונכרנת בניסוי שתואר כאן).

מהו באמת תפקידם של גרעיני הבסיס? גם הדין בכנס בניו-ג'רזי לא הביא לקונצנזוס בין המדענים העוסקים בנושא, אך חשיבותה של השאלה והאתגרים המדעיים שהיא מעלה מבטיחים כי המחקר ימשך. במסע זה יש חלק חשוב למדינת ישראל, שהיא מרכז מחקר חשוב בתחום גרעיני הבסיס. הכנס הבא של האגודה הבין-לאומית לגרעיני בסיס ייערך בעוד שלוש שנים בישראל, בניהולם של פרופ' חגי ברגמן וד"ר זיהר בר-גד. אם העבר מנבא את העתיד, יתגלו עד אז ממצאים חדשים מפתיעים שיענו על מקצת מהשאלות אך יעלו חידות חדשות. ❖

ישראל בנימיני עובד בחברת ClickSoftware בפיתוח שיטות אופטימיזציה מתקדמות.

לקריאה נוספת

מעבדת הממשקים העצביים באוניברסיטת בר-אילן:
<http://neurint.ls.biu.ac.il>

לרגשות, להתנהגות, ולזיכרון לטווח רחוק; ובקרת הפונקציות הניהוליות הקשורות להקצאת קשב, לתכנון, לבחירה באיזה מידע חושי להתמקד ולהחלטה איזו פעולות מתאימות למצב הנוכחי. החוקר הצרפתי ליאון טרמבליי (Tremblay) פרסם בשנת 2004 מחקר שהראה כי אפשר לשתק באופן זמני והפיך את החלקים בגרעיני הבסיס האחראים לכל אחד ממנגנוני בקרה אלה, על-ידי הזרקת חומר המשבש את פעולת התאים. כאשר פוגעים בבקרה המוטורית בקופים ירוקים, מופיעות תנועות לא-רצוניות הדומות לתנועות הפרקססת (chorea) שמהן סובלים חולי הנטינגטון. פגיעה בבקרת המערכת הלימבית גורמת להתנהגות קומפולסיבית, כמו חזרה מונוטונית על נגיעה באובייקט או בחלק גוף מסוים, ופגיעה בבקרת הפונקציות הניהוליות גורמת לתופעות המזכירות התנהגות היפראקטיבית אנושית. לאחר שהשפעת החומר חולפת נעלמים גם התסמינים.

מתאמים עצביים להתנהגות לא-רצונית

אחד המחקרים של המעבדה שבראשות ד"ר בר-גד נועד לבדיקת השינויים בפעילות העצבית המופיעים עקב שיבוש תהליכי הבקרה שעליהם אחראים גרעיני הבסיס. בצורה דומה למחקרו של טרמבליי הזרק לחלק המוטורי של גרעין הסטריאטום ("הגרעין המפוספס") חומר המנטרל את פעילותו של GABA, שליח עצבי (נוירורנסמיטר) המשמש במערכת העצבים המרכזית לשידור של אות מעכב, כלומר אות המאפשר לתא עצב אחד לדכא את פעולתו של תא עצב אחר. אצל קופי המקוק ארוך הזנב (*Macaca fascicularis*) שקיבלו זריקות אלה הופיעו תנועות לא רצוניות – "טיקים" – בעיקר באזור הפנים, שהופיעו גם כאשר הקוף היה במנוחה וגם כאשר עסק בפעולה שגרתית כלשהי. טיקים אלה דומים לתסמינים של טורט, וממצאים אחרים, כמו מחקרי fMRI בחולי טורט שמקשרים את המחלה לאותם אזורים במוח, תומכים בהשערה כי זהו מודל מתאים למחלה זו. התופעות החריגות פסקו כ-90 דקות לאחר הזרקת החומר.

החידוש העיקרי בניסוי זה היתה הקלטת הפעילות החשמלית המקומית של המוח בכמה אתרים במערכת גרעיני הבסיס כדי לבדוק את שינוי הפעילות עקב ההזרקה ואת הקשר בין תבנית הפעילות ובין הופעת הטיקים. בזמן שבו נצפתה פעולה בלתי רצונית, הפעילות החשמלית באתרים שהוקלטו בגרעיני הבסיס הראתה כי התאים פעלו יחד, בצורה מסונכרנת. לעומת זאת, בפעילות תקינה של המוח, כאמור, אין מתאם או סינכרון בין פעולותיהם של תאים