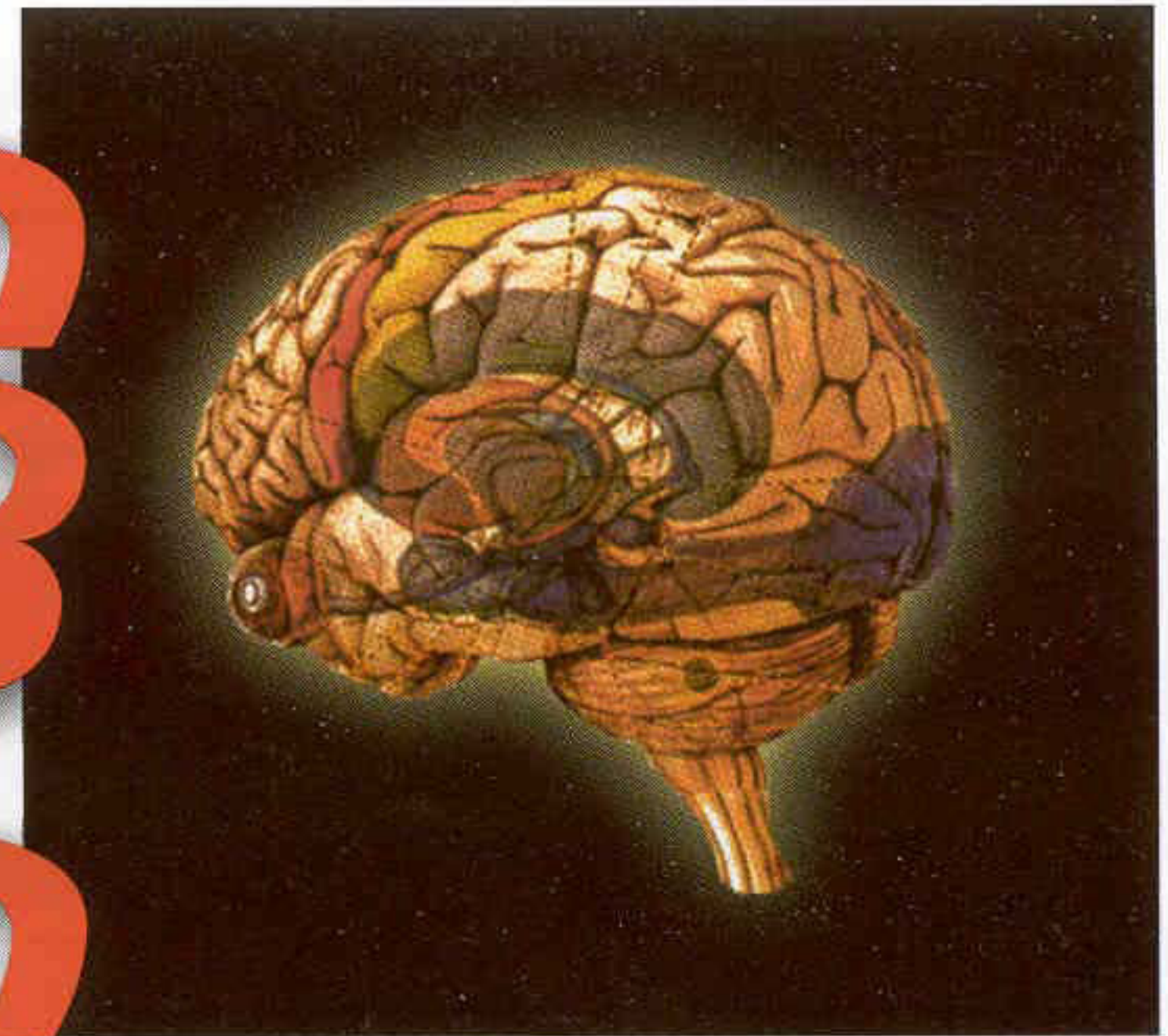




הצצה אל פונות המוח

עמירם גרינולד



משחר ההיסטוריה התעניין האדם בתפקודו המופלא של מוחו. אפלטון ואריסטו ביקשו לדעת כיצד האדם חש את שעיניו רואות, וכעבור עוד אלפיים שנה הוסיפו לתהות בעניין זה גם לאונרדו דה וינצ'י, דקרט ואחרים. עד היום נשארו פתוחות שאלות רבות עתיקות יומין בדבר מורכבותו של מוח האדם, האובייקט המסובך ביותר ביקום.

מוח האדם מורכב מכטריליון תאי עצב המאורגנים ברשתות תקשורת מסועפות. מספר יחידות החישוב הבסיסיות גדול פי 20,000 ממספר האנשים על כדור הארץ. יתרה מזו, כל תא עצב משדר את המידע שהוא מעבד לכ־10 עד 10,000 תאי עצב אחרים וכל אחד מאלה יכול לתקשר עם מספר דומה של תאי עצב. אם נחבר את כל שלוחות התקשורת של תאי העצב - הדנדריטים המקבלים קלט מתאי עצב אחרים והאקסונים המעבירים את תשדורת הפלט מתא עצב אחד למשנהו, נקבל חוט ארוך היכול להקיף את כדור הארץ יותר מארבעים פעם.

כדי לחשוף את סודות פעולתו של המוח יש לחקור אותו בכמה רמות המקיפות כעשרה סדרי גודל בממד המרחב כמתואר באיור 1:

רמת המולקולות הפשוטות (A)

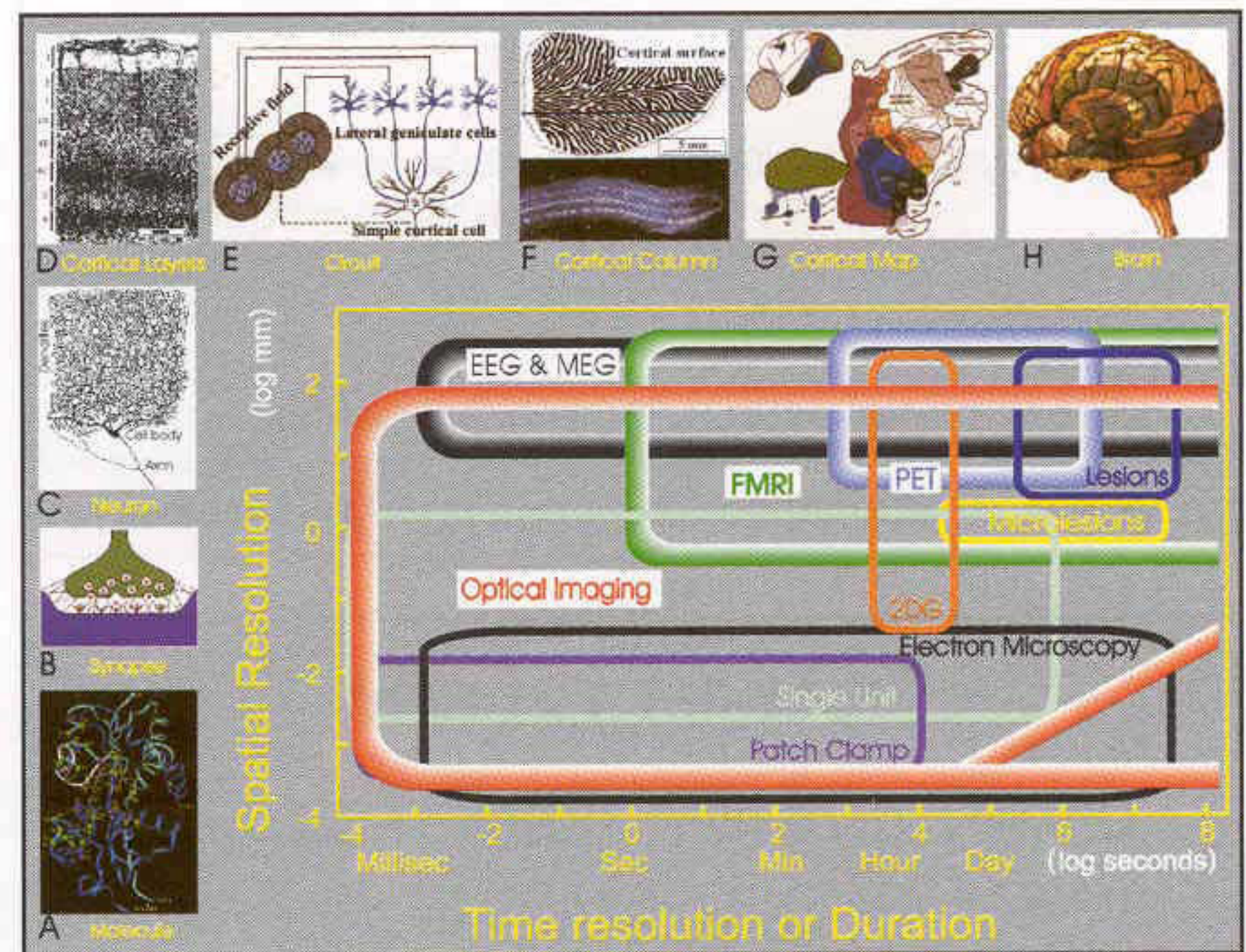
המשמשות נוירורנסמיטרים (נקודות אדומות במרווח B-B) בתקשורת בין תאי העצב דרך הסינפסה (B) שבה הנוירורנסמיטר הנפלט מתא הפלט מתקשר למולקולות קולטן בתא הקלט. כך נעשית בסינפסה העברה אלקטרוכימית של אותות חשמליים בין תאי עצב.

רמת תא העצב הבודד (C)

המורכב מעץ הקלט (dendritic tree) מגוף התא, שהוא מרכז קבלת החלטות וגם בית חרושת ליצירת כל מרכיבי תא העצב, ומאקסון - שלוחה ארוכה המעבירה אות חשמלי של כעשירית וולט עד לקצה האקסון שבו יש סינפסה עם תא עצב אחר או עם שריר.

רמת רשתות העצב (E)

המורכבות מתאי העצב המחוברים זה לזה באמצעות הסינפסות (C). רשתות אלו יכולות גם לקבל קלט מאיברי החושים ומחלקים אחרים במוח.



איור 1:

A-E האלמנטים האחראים לתפקוד מוח האדם החל ברמת המולקולה וכלה ברמת המוח השלם. בריבוע למטה מתוארות הטכנולוגיות התורמות לחקר המוח. הציר האנכי מאפיין את כושר ההפרדה במרחב. הציר האופקי מתאר את כושר ההפרדה של המדידה בזמן או את משך המדידה. הקווים העבים מדגישים את הטכנולוגיות של דימות תפקודי במוח השלם.



היחידות בזמן אמת. לשם כך פותחו בשנים האחרונות שיטות דימות (Imaging) המאפשרות למפות את פעילות המוח ולעקוב אחריה (הגזרות בקווים העבים באיור 1), ובהן רישום חשמלי ממטריצה של אלקטרודות המוצמדת לראש ככובע (EEG), רישום שינוי זעיר בשדות מגנטיים עקב פעילות חשמלית במוח (MEG), מיפוי מרחבי הפעילות באמצעות מצלמת פיזיטרונים (FET), מיפוי המיקום של הפעילות החשמלית באמצעות תהודה מגנטית גרעינית (f-MRI), וכן דימות בשיטות אופטיות.

כאן נתמקד בשיטת הדימות האופטי שפיתחנו בעשרים וחמש השנים האחרונות. היא מאפשרת מיפוי של פעילות המוח בזמן ובמרחב ברמת יחידת החישוב הבסיסית, דהינו בכושר הפרדה העולה בהרבה על ביצועי השיטות הבלתי פולשניות הנזכרות למעלה. נפרט. שטחה של יחידת החישוב העצבית במוח הוא 0.04 מ^2 והיא מכילה $10,000-5,000$ תאי עצב. סורק פוזיטרוני (PET) מציע כושר הפרדה של כ-25 מ"ר ויותר (כל קריאה נקודתית של המערכת הזאת מתייחסת ל-625 יחידות פעולה עצביות לפחות). ממפה תפקודי שמבוסס על קריאת תהודה מגנטית גרעינית (MRI) הוא כיום בעל כושר הפרדה של 4-25 מ"ר. לפיכך בשיטות אלו אי אפשר למפות את פעילות יחידת החישוב הבסיסית: עמודת קליפת המוח. הדימות האופטי מציע כושר הפרדה גבוה של 0.0025 מ^2 , וכך קריאה נקודתית של המערכת הזאת מאפשרת מיפוי ברמה של יחידת פעילות עצבית יחידה, עמודת קליפת המוח. ניצלנו שיטה זו כדי לחקור את מערכת הראייה.

העיניים שולחות ללא הרף כמות עצומה של מידע אל המוח. הן יכולות לחוש בכעשרה מיליוני רמות של אור וכשבעה מיליוני גוונים של צבע. המידע המגיע משתי העיניים מאפשר רגישות לא רק לצבע ולאור אלא גם לעומק ולצורה. שאלה מרכזית בתחום חקר המוח היא זיהוי מבנה הרשתות העצביות המאפשרות יכולות אנושיות אלו והאסטרטגיה להשגת ביצועיהן. כיצד רואים? ברשתית יש שלושה סוגי קולטני אור לראיית יום - אדום, ירוק וכחול. כל אחד מהם מגיב על ידי שינוי פעילותו החשמלית בעיקר לתחום הצבעים הנותן לו את שמו. המידע מועבר מקולטני האור ברשתית דרך העצב האופטי למעין תחנת ממסר בתלמוס, מתחת לקליפת המוח. מהתלמוס מועבר המידע הראייתי לעיבוד ראשוני באיזור בקליפת המוח, VI. משם זורם המידע ליותר משלושים אזורים אחרים בקליפת המוח הראייתית (G) לעיבוד מתקדם יותר של התמונה. דיוויד היובל וטורסטן ויזל החלו בסוף שנות החמישים בניסיונות ראשוניים לזיהוי המבנה של המערכות העצביות בקליפת המוח, ובשנות השמונים זכו בפרס נובל על תרומתם המרשימה להבנת מערכת הראייה. הם בחנו תאי עצב יחידים במוחם של חתולים וקופים על ידי החדרת מיקרו-אלקטרודות בסמוך לתאים אלו ורישום הפעילות החשמלית של תאים יחידים בזמן שהנבדק נחשף לגירויים ראייתיים. הם מצאו שלתאי העצב ב-VI יש מעין שדות קליטה אישיים על פני הרשתית וכל תא מגיב בפעילות חשמלית מקסימלית רק כאשר הגירוי מופיע בשדה הקליטה שלו. אחר כך הראו שבמערכת העצבית לתפיסת עומק המידע המגיע מעין ימין מעובד בעמודות תאי עצב נפרדות מן המידע המגיע מעין שמאל (ראה F ואיור 4). במערכת העצבית המעורבת בזיהוי צורה הם מצאו תאי עצב הרגישים לכיווני קווים או קצוות בתמונה (אוריניטציות).

אולם עיקר עיבוד הנתונים נעשה בקליפת המוח שעובייה כ-3 מ"מ והיא בנויה משש שכבות (D). בממ"ק של קליפת המוח יותר מ-100,000 תאי עצב. הקישוריות הספציפית של תאי עצב לרשת עצבית ולא התא הבודד היא האחראית להיווצרות אופיו המסוים של כל תא ברשת. למשל, תאים בקליפת המוח הראייתית רגישים לקו שהעין רואה, רק אם הוא מוטה בזווית מסוימת (E).

רמת מפות המערכים התפקודיים (F)

הרשתות האלה אינן מפוזרות במוח באופן אקראי אלא מאורגנות במרחב בהתאם לתפקידי הרשת ויוצרות מפה של מערכים תפקודיים. מפה זו מורכבת ממקבצים של תאים בעלי תכונות דומות המסתדרים בצורת עמודות מחלקה העליון של קליפת המוח בשכבה 1 (ראה D) עד שכבה 6. לדוגמה, עמודות העניים (F).

רמת האזורים במוח (G)

ברמה הגבוהה יותר מפות כאלה יוצרות אזורים במוח המתחלקים על פי תפקידי: לראייה, לשמיעה, למישוש, לדיבור, לשליטה בתנועה ועוד. בסופו של דבר מתקבל המוח השלם כמכלול אחד (H) מצירוף האזורים האלה הקשורים זה לזה.

התהליכים האחראים לתפקוד המוח מהירים ביותר. זמן שינוי קונפורמציה של תעלות יוניות המאפשר שינוי המתח החשמלי בקרום תא העצב הוא כמיקרו-שנייה אחת. מאחר שתהליכים מסוימים מתרחשים בעשרות שנים, חוקרי המוח עוסקים בחקר כ-12 סדרי גודל של זמן. לכל אחת משיטות המחקר המשלימות זו את זו מתוארת באיור 1 גזרה המאפיינת את תחום הזמן ותחום המרחב שבהם השיטה מסוגלת להוסיף לחוקרים מידע.

התקדמות חקר המוח תלויה בעיקר בפריצות דרך טכנולוגיות המאפשרות לחקור את המבנה והפעילות של תעלה יונית יחידה, של תא עצב יחיד, של סינפסות, של רשתות תאי העצב ושל המוח השלם כולו.

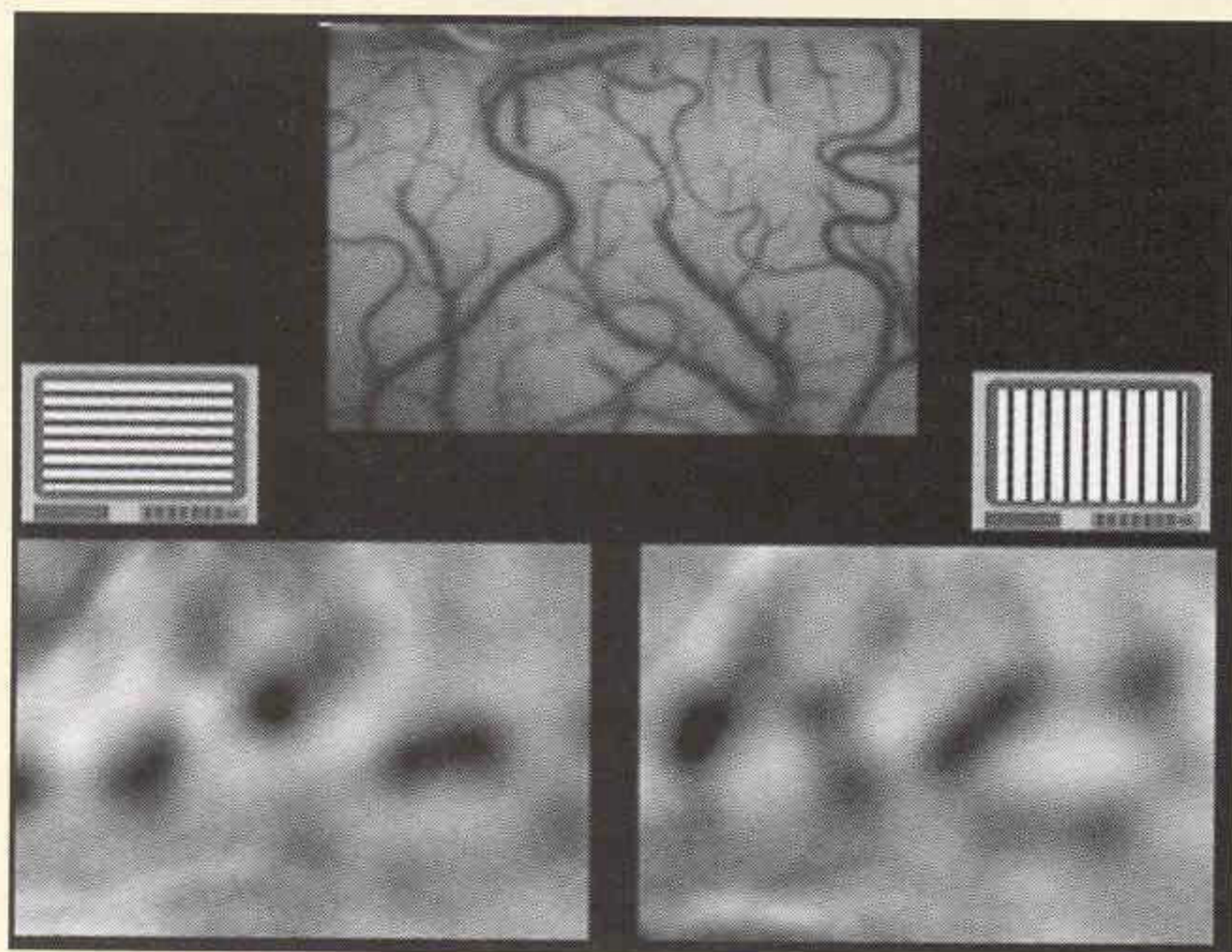
דוגמאות לכך הן עבודותיו של רמון כחל על המבנה האנטומי של תא העצב היחיד באמצעות מיקרוסקופ אור. סקמן ונהר תרמו ליכולת לעקוב אחר הפעילות החשמלית של היחידה הבסיסית לשינוי פעילות חשמלית בתא, התעלה היונית המורכבת ממולקולות ענק. זאת באמצעות Patch-electrode. ברנרד כץ תרם להבנת התמסורת האלקטרון-כימית בין קצה של תא עצב אחד לאחר בסינפסה באמצעות רישום פוטנציאל תוך תאי. הוצקין והאקסלי תרמו להבנת ההולכה החשמלית של האות העצבי באמצעות שיטת קיבוע המתח. היובל וויזל תרמו להבנת הארגון המרחבי של רשתות עצב במוח האחראיות לתפיסת הצורה של עצם הנצפה בעיננו באמצעות אלקטרודה לרישום פעילות חוץ-תאית.

אולם כדי להבין כיצד המוח מבצע את פעילותו דרושות גם טכנולוגיות המסוגלות לפענח את הארגון המרחבי של יחידות החישוב הבסיסיות במוח השלם וכן לעקוב אחר התקשורת החשמלית בין



לשאלות מעין אלו חשיבות מכרעת בהבנת הדרך שבה פועלת מערכת הראייה. כך למשל אפשר להניח שהיחסים המרחביים בין המערכות העצביות שניסו החוקרים לזהות לא התפתחו במקרה במהלך האבולוציה אלא כדי לענות על משימות תפקודיות של מערכת הראייה. כמו כן יחסים מרחביים אלו מכתיבים את המורכבות ואורך הכבלים ברשתות תאי העצב ועל פי ההיגיון של האבולוציה הדעת נותנת שהסידור שעוצב במהלך מיליוני שנים מבטא חיסכון ויעילות. פיענוח יחסים אלו הוא הצעד ההכרחי הראשון לקראת הבנת ההיגיון התפקודי שבבסיסם.

כאשר בשדה הקליטה של התא מופיעים קווים תגובתו מתחזקת ככל שכיוון הקווים מתקרב לכיוון המועדף עליו. התברר שגם תאים אלו מאורגנים בעמודות אוריינטציה ובכל עמודה לכל התאים הסמוכים יש כיוון מועדף דומה שאליו הם רגישים במיוחד. החוקרים נתקלו כבר אז בשתי שאלות מרכזיות שלימים העסיקו מאות קבוצות מחקר בעולם. (א) איך מאורגנות עמודות האוריינטציה? האם עמודות תאי עצב כאשר העין רואה פסים ניצבים תהיה סמוכה לעמודות תאי עצב המגיבים לפסים אופקיים? (ב) היש קשר בין הארגון המרחבי של עמודות האוריינטציה ובין הארגון המרחבי של עמודות העיניים?

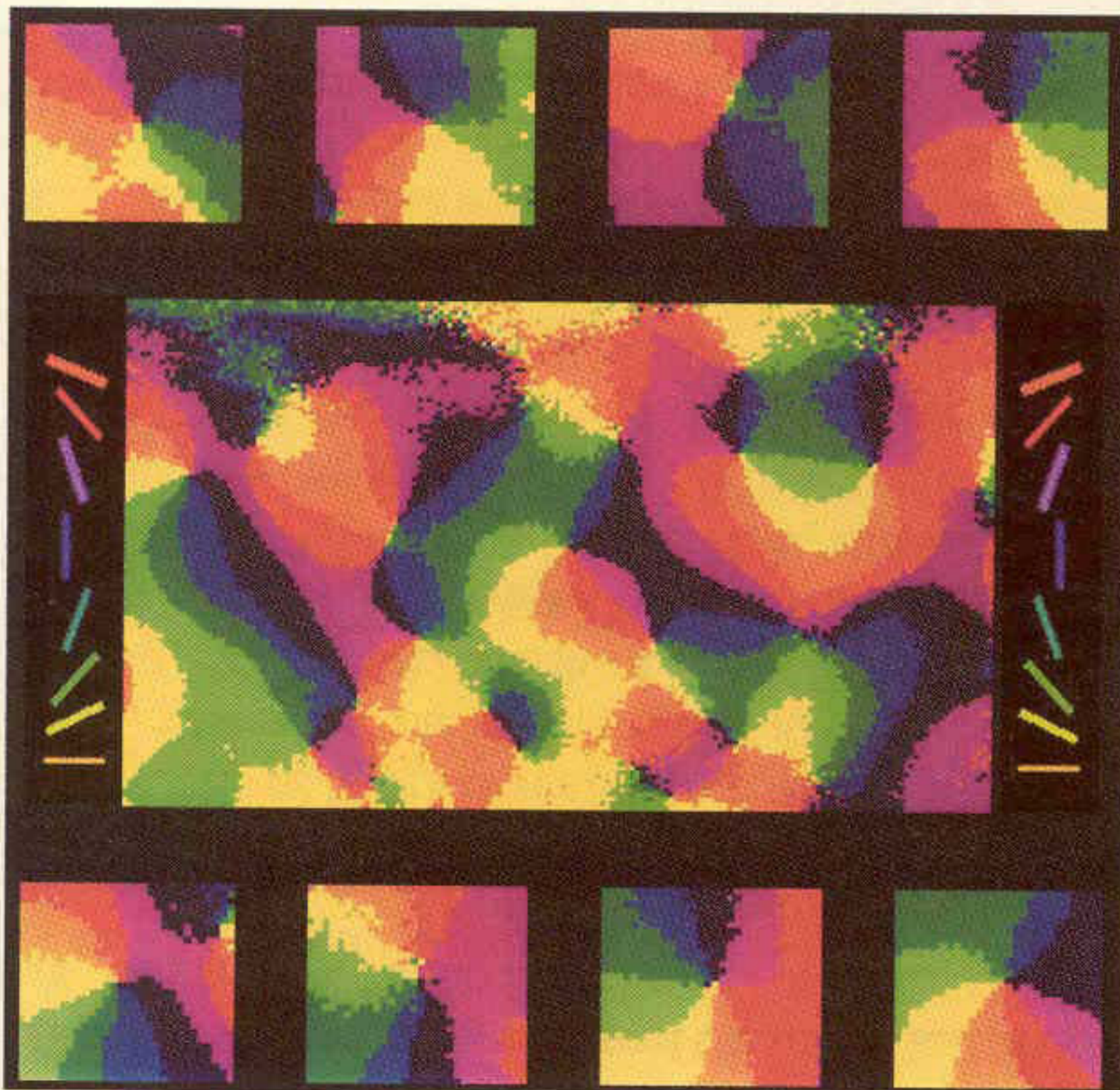


איור 2:

מיפוי אופטי על עמודות האוריינטציה. למעלה נראית קליפת המוח שצולמה דרך חלון הזכוכית (9x6 מ"מ). בצד שמאל למטה רואים מפה של עמודות האוריינטציה. הכתמים השחורים הם האזורים השואפים חמצן כאשר העין צופה בקווים אופקיים. מצד ימין מתקבלת מפת עמודות האוריינטציה בתגובה לגירויים אנכיים. שתי המפות מתקבלות על ידי חיסור תמונת המוח המצולמת כאשר העין צופה בקווים בכיוון מסוים מתמונה דומה המתקבלת כאשר העין סגורה. לאחר החסרת שתי התמונות הוכפלה העצמה פי 1000.

כבר אז היה ברור שכדי לענות על שאלות אלו נדרשות שיטות שיאפשרו למפות את הפעילות העצבית ברשתות ובמערכות עצביות מורכבות. באחת משיטות המיפוי הראשונות, DG2, שפיתח לו סוקולוב, מזריקים לדם נגזרת של סוכר רדיואקטיבי הנוטה להצטבר בתוך תאי עצב שפעלו פעילות חשמלית וצרכו סוכר כמקור אנרגיה. לאחר שמראים לחיה גירוי כגון קווים באוריינטציה כלשהי, מרדמים אותה, חותכים את המוח לפרוסות דקות ומצמידים כל פרוסה ישירות לסרט צילום. האיזורים של תאי העצב שהגיבו לגירוי והיו פעילים פעילות חשמלית מכילים הצטברויות של החומר הרדיואקטיבי הפועל על סרט הצילום. בשנות השבעים הציעו היוזל וויזל את מודל הפסים המקבילים שלפיו בוחנים את V1 במבט-על, עמודות האוריינטציה מאורגנות במקביל זו לזו כמו פסים צרים לאורכו של V1. לתאי עצב באותו פס או באותה עמודה יש כיוון מועדף אחד המאפיין אותם, וכיוונים אלו משתנים באופן רציף בין הפסים. כלומר, אם בפס אחד הכיוון המועדף הוא 10 מעלות, בפס לצדו הוא יהיה 20 מעלות, וכך הלאה עד 180 מעלות וחוזר חלילה. היוזל וויזל אף הניחו שכל אזור קטן האחראי לעיבוד אזור קטן מהתמונה חייב להיות רגיש לכל האוריינטציות כמו גם למידע המגיע משתי העיניים. הם הציעו שכדי להשיג יכולת זו עמודות האוריינטציה ועמודות העיניים מאורגנות בניצב זו לזו. כלומר, אם עמודות האוריינטציה הן מעין

איור 3:



משמונה מפות מפות אוריינטציה הדומות לשתיים המתוארות באיור 2 חושבה המפה הכוללת של הארגון המרחבי של עמודות האוריינטציה לתפיסת צורה. כל צבע מראה גזרה בקליפת המוח שמופיעה בה פעילות חשמלית רק אם העין רואה קו או קצה בזווית מסוימת (ראה קוד הקווים צבעוניים מימין או שמאל). הריבועים מדגימים שמונה שבשבות שנגזרו מכמה קטעים בתמונה הגדולה.



בהם ולהסיק מכל שינוי צבע כזה שהמערך העצבי הסמוך משגר אותות חשמליים. כך מאפשרת מערכת זו לחוקרים למפות במדויק את המערכים התפקודיים של רשתות העצבים בקליפת המוח. בפיתוח השיטה הצלחנו להפוך את הבלתי נראה לנראה. במקום להזריק חומרים רדיואקטיביים או אחרים הסתמכנו על מה שקיים במוח.

הדימות האופטי נעשה כך: תחילה מסירים חלק מהגולגולת ומשתילים במקומו חלון זכוכית. בהמשך חושפים את החיה לכמה גירויים, למשל תמונות הנצפות ממסך טלוויזיה, ומצלמים במצלמה רגישה את התגובות בקליפת המוח. הגברה חזקה ביותר של הבדלי הצבע כמו גם שימוש בשיטות מתוחכמות לניקוי "רעש" - הבדלי צבע לא רלוונטיים - מאפשרים למפות במדויק את התגובות העצביות לגירויים בזה אחר זה באותו אזור במוח של נבדק יחיד. בדרך זו מיפינו את עמודות האוריינטציה בקליפת המוח הראשונית.

השתמשנו בשמונה גירויים, בכל אחד מהם קווים באוריינטציה אחרת, והראינו שלכל גירוי יש עמודות אוריינטציה הרגישות אליו במיוחד (איור 2). להפתעתו הרבה של ויזל, שבמעבדתו ביצענו עבודה זו, המפות שהתקבלו הראו שעמודות האוריינטציה לא מאורגנות כלל בפסים מקבילים. תחילה היה נראה שאין שום חוקיות מוגדרת מאחורי הארגון שלהן, אולם בחינה מעמיקה העלתה שאם מתמקדים באזורים קטנים, של כ-1 מ"מ, צצה ועולה תבנית מרשימה. עמודות האוריינטציה היו מסודרות במעין שבשבות קטנות שבכל אחת מהן שמונה עמודות הרגישות לכל שמונה האוריינטציות שנבדקו ומאורגנות באופן רציף (איור 3) (עמודות הרגישות לאוריינטציות סמוכות ממוקמות בסמוך זו לזו).

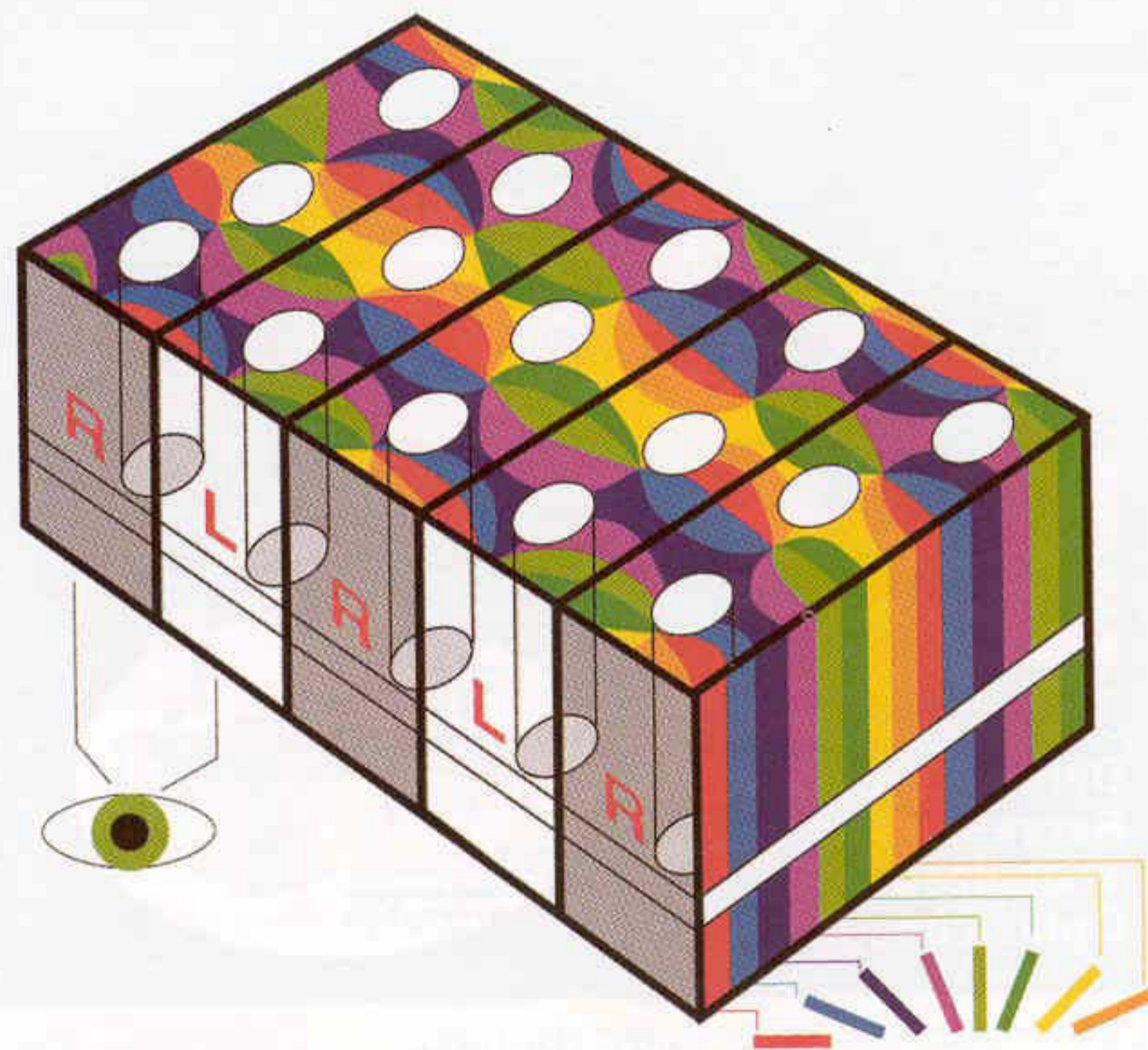
בעזרת אותה הטכנולוגיה זיהינו את העמודות העצביות הרגישות כל אחת למידע מעין זו או אחרת ואת העמודות המכילות תאי עצב הרגישים לצבע. לאחר שהתקבלו שלוש המפות של שלושת המערכים התפקודיים - עמודות אוריינטציה, עמודות עיניים ועמודות הרגישות לצבע - בדקנו את הקשרים בין שלוש המפות. התוצאות הראו קשרים מרחביים מוגדרים.

נראו שלושה יחסים מרחביים חשובים במיוחד. התברר כי מרכזי שבשבות האוריינטציה כמו גם מרכזי האזורים המפענחים צבע נוטים להופיע בדיוק במרכזי עמודות העיניים. שלא כסברה המקובלת התברר שמרכזי שבשבות האוריינטציה נוטים שלא להתלכד עם מרכזי אזורי הצבע. ועוד התברר שאם בוחנים קווי גובה במפת עמודות האוריינטציה, כלומר קווים העוברים בין עמודות שלכולן יש בדיוק אותו כיוון מועדף, קווים אלו חוצים את הגבולות המפרידים בין עמודות העיניים בזווית ישרה. אם פוסעים על הקובייה שבאיור 4 לאורך צבע אחד בלבד, המסלול חוצה את הגבולות המפרידים בין עמודות העיניים בזווית ישרה.

עדיין לא ברור מדוע נוצרים יחסים מרחביים אלו ואם הם משרתים מטרה תפקודית או קשורים לאופן התפתחות המערכות העצביות במוח. מחקרי תאורטיקנים בעקבות פרסום תוצאות אלו הראו שהמבנה הרדיאלי של שבשבות האוריינטציה חסכוני יותר מפני שהוא מאפשר ליצור רשתות עצבים עם כבלים (סיבי עצב) באורך מינימלי. עוד דוגמה מאלפת למופלאות התוצר של אבולוציה בת

פסים לאורכו של V_1 , עמודות העיניים במבט-על הן מעין פסים לרוחבו. הממצאים הניסיוניים לא הצליחו לאשר את יחס הניצבות בין שתי המערכות, והתחושה הייתה שאין שום קשר גאומטרי ברור ביניהן. במרוצת השנים טענו תאורטיקנים שמודל הפסים המקבילים אינו הפתרון היחיד. אולם רק כעבור עשרות שנים, כאשר השתמשנו בדימות אופטי למיפוי מערכים תפקודיים בקליפת המוח הראייתית, התברר שצדקו. מודל הפסים המקבילים היה הגיוני ומשכנע אך שגוי. הדימות האופטי הוכיח שקיימים קשרים גאומטריים פשוטים בין המערכות האלה. השיטות הקודמות שבהן השתמשו החוקרים למפות את הפעילות החשמלית בצברים של תאי עצב בתגובה לגירויים היו מוגבלות ביותר. המיפוי נעשה תמיד פוסט-מורטם לאחר הרדמת החיה והיה אפשר למפות את התגובה העצבית לסוג אחד של גירוי. לא היה אפשרי מיפוי בחיה הנחשפת לגירויים ומגיבה להם ונשארת בחיים כך שיהיה אפשר לבחון שוב את תגובותיה.

כיצד אם כך פועלת שיטת הדימות אופטי שהמצאנו בשנת 1986? כבר אז היה ידוע שיש הבדלי צבע זעירים בין אזורים של תאי עצב היורים אותות חשמליים לאזורים שקטים, מפני שתאים פעילים יותר צורכים יותר חמצן. אולם איש לא חשב שיהיה אפשר להפיק מידע חשוב מתופעה שולית זו. השינוי הזעיר בצבע נובע מכך שתא העצב המשגר אות חשמלי נזקק לאנרגיה, ולכן הוא שואף חמצן מנימי הדם הסמוכים אליו. כאשר החמצן נוטש את מולקולות ההמוגלובין שבדם וחודר לתוך תא העצב צבעו של ההמוגלובין משתנה, ומשום כך משתנה גם צבעם של תאי הדם האדומים לגוון כחלחל יותר. מדובר בשינויים זעירים, אך המערכת הרגישה שפיתחנו מסוגלת להבחין



איור 4:

אזור מייצג של V_1 במבט על יחסי גומלין גאומטריים בין מפות תפקודיות האחראיות לתפישת צורה, צבע ועומק. רוחב עמודות העיניים L ו R כ-0.4 מ"מ. עמודות תאי העצב המגיבות למידע מעין ימין מסומנות R ועמודות עין שמאל L. שמונה סוגי עמודות האוריינטציה מסומנים בשמונה צבעים. כל צבע מתאים לגירוי באוריינטציה אחרת והעמודות בצבע זהה הגיבו אליו במיוחד. העיגולים הלבנים מתארים את עמודות תאי העצב הרגישים לצבע.



לספק עוד אנרגיה לתאי העצב הפעילים. אך התברר שתופעה זו מקיפה אזור גדול בהרבה מהאזור שמצויים בו תאי העצב שהעבירו אותות חשמליים. במילים אחרות, האצת זרימת הדם היא תופעה אטית באזור גדול יחסית שמשתרע הרבה מעבר לאזור הפעילות העצבית החשמלית. כיוון שנראה בבירור שההאצה במחזור הדם אינה חופפת את הפעילות החשמלית של תאי העצב, אין מנוס מהמסקנה שמיפוי שיתבסס על התופעה הזאת של האצת מחזור הדם יהיה בלתי מדויק הן באשר למיקום הפעילות הן באשר לזמנה. מאחר שמיפוי מוח בסורקים פוזיטרוניים (PET) או בתהודה מגנטית גרעינית (MRI) מבוססים כיום בעיקר על השינויים בקצב זרימת הדם, ברור שאי אפשר למפות את המוח ברמת דיוק של יחידת העיבוד הבסיסיות - העמודות. כיוון שהמצאת הדימות האופטי הניחה את התשתית להמצאת המיפוי הדינמי של תפקודי מוח ב MRI קיוו המדענים שגם באמצעות MRI יהיה אפשר לעשות מיפוי מוח ברמת דיוק דומה לרמה המושגת בטכנולוגיית הדימות האופטי.

האם ניתן לשפר את רמת דיוק של המיפוי באמצעות f-MRI? בעת האחרונה הצענו כיצד אפשר להגדיל במידה ניכרת את כושר הפרדה של מערכות MRI. צוות מדענים מאוניברסיטת מינסוטה אימץ את המרשם שלנו והראה שאפשר לשפר את הדיוק המתקבל במיפוי

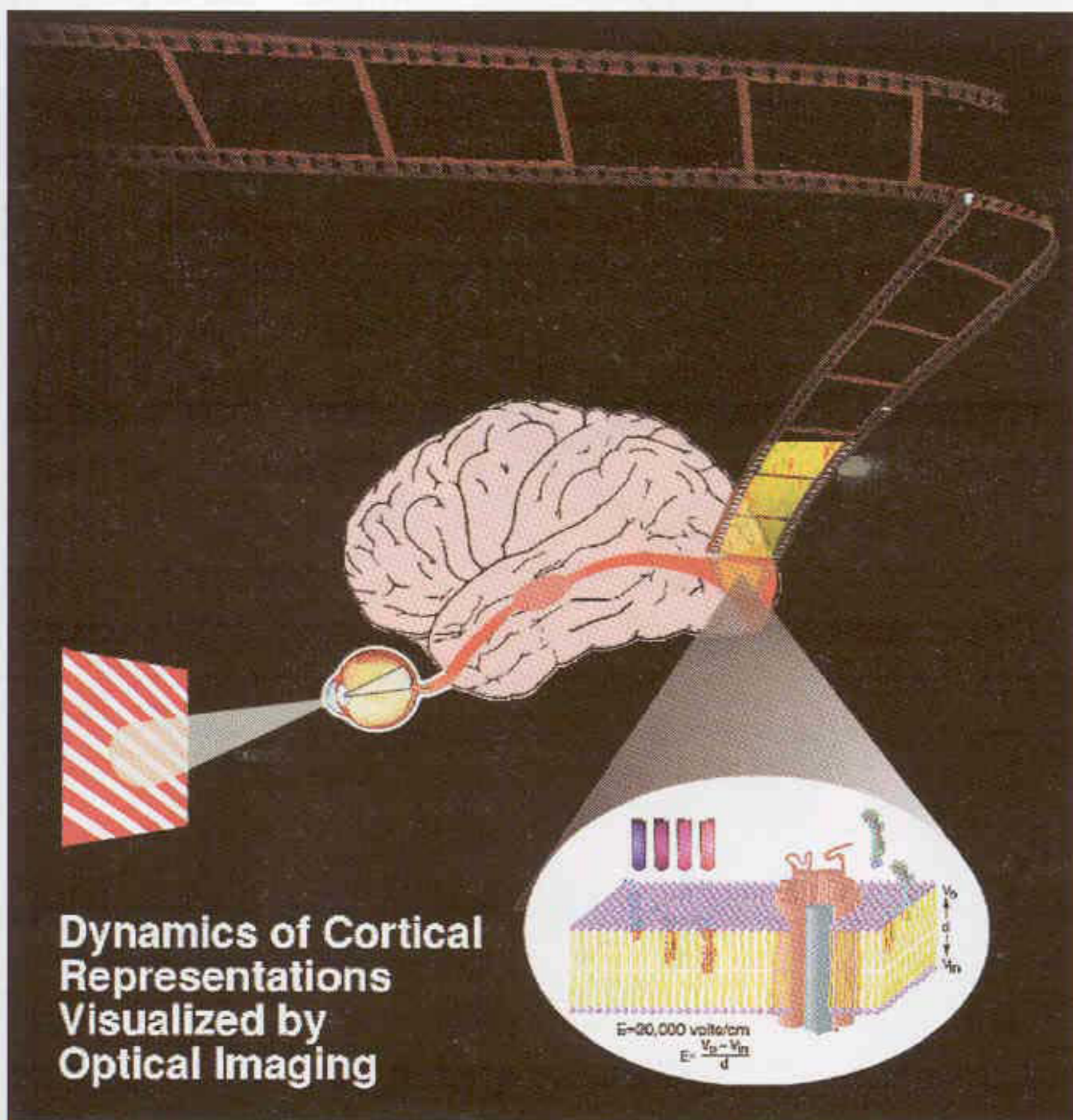
מאות אלפי שנים. נוסף על כך יחסי הגומלין בין המערכות מאפשרים כיסוי מקסימלי של קליפת המוח במעבדים שתפקידם לפענח את הפרמטרים בתמונה הנופלת על הרשתית - צורה, צבע, עומק ועוד. כיום משתמשים בטכנולוגיה זו גם בניתוחי מוח כדי לזהות את תפקידם של אזורים במוח ולהימנע מפגיעה באזורים חיוניים. להמצאת הדימות האופטי ולהבנת המנגנונים הפיזיולוגיים המאפשרים אותו הייתה השפעה הן על המצאת שיטת דימות בלתי פולשנית באמצעות MRI הן על הבנת מגבלותיה ושיפורן. חוקרי המוח בכל העולם שואפים למפות במדויק את צברי תאי העצב במוח האדם בעת שהם משוחחים ביניהם ומעבדים מידע המגיע מאיברי החישה או בעת שהם עוסקים בפעילות קוגניטיבית ומשגרים אותות חשמליים. אך הם סבורים שמיפוי מדויק ברמת הפירוט של עמודות המוח הוא תנאי הכרחי ליכולת להתקדם בחקר המוח. דומה הדבר לאתגר של הבנת פעילות מעגלים חשמליים, שאי אפשר להשיג בלי ידיעה על מקום הקומפוננטות הבסיסיות, תפקודן וקישוריותן.

השיטה למיפוי תפקודי מוח על בסיס תהודה מגנטית גרעינית (MRI) גם היא כשיטת הדימות האופטי עוקבת אחר שינויים במבנה ההמוגלובין שבדם הנגרמים כאשר ההמוגלובין מספק חמצן לתאי העצב הפעילים. יתרונה הגדול של שיטת מיפוי זו יחסית לשיטת הדימות האופטי שהיא בלתי פולשנית, ולפיכך אפשר להפעיל אותה שנים רבות על אותו המוח. מעקב ומיפוי מדויק כזה יקדמו את האפשרות להתגבר על הפרעות בזרימת הדם אל המוח הגורמות למיגרנה ועל הרס תאי המוח עקב שבץ מוחי. הם עשויים גם לשפר את יכולתם של רופאים באבחון מחלות מוח כגון אלצהיימר, פרקינסון, אפילפסיה, אוטיזם והזדקנות, ובטיפול בהן. יתר על כן, שיטה זו עתידה לתרום ליצירת גשר בין הפסיכולוגיה לנוירופיזיולוגיה של פעילות ההכרה האנושית.

אבל כיום מידת הדיוק של השיטה מוגבלת למדי. היא מסוגלת למפות אזור פעילות ברמת דיוק של 2-3 מילימטר (MRI) ואינה מסוגלת למפות את יחידות העיבוד הבסיסיות של המוח, מיקרו מעבדים שגודלם כחצי מילימטר, כפי שהם נצפים בקלות באמצעות דימות אופטי. שתי השיטות מתבססות בעיקר על הנחת עבודה שהציע לפני כמה שנים לורד צ'ארלס שרינגטון בדבר קשר הדוק בין הפעילות החשמלית של המוח ובין שינויים במחזור הדם.

אך עד כמה קשר זה הדוק באמת?

במחקרנו השווינו את ממצאי המיפוי שנעשה במערכת הדימות האופטי לנתונים שהתקבלו ממיפוי פעילות חשמלית, ומצאנו שינויים כלליים במחזור הדם אינם מתאימים במדויק לפעילות החשמלית של תאי העצב במוח - לא במיקום ולא בזמן. כיצד הגענו למסקנה זו? צילמנו את המוח הפעיל בכמה אורכי גל (צבעי אור), דבר שאפשר לזהות תהליכים במחזור הדם בעת פעילות המוח. התברר שכעשירית השנייה לאחר שתא עצב מעביר אות חשמלי מתחילים תאי הדם האדומים הנעים בנימים שבסביבתו לשנות את צבעם. שינוי הצבע נובע מהעברת חמצן מתאי הדם האדומים אל תאי העצב. רק כעבור שלוש שניות מתחוללת גם האצה בקצב הזרימה של הדם כדי

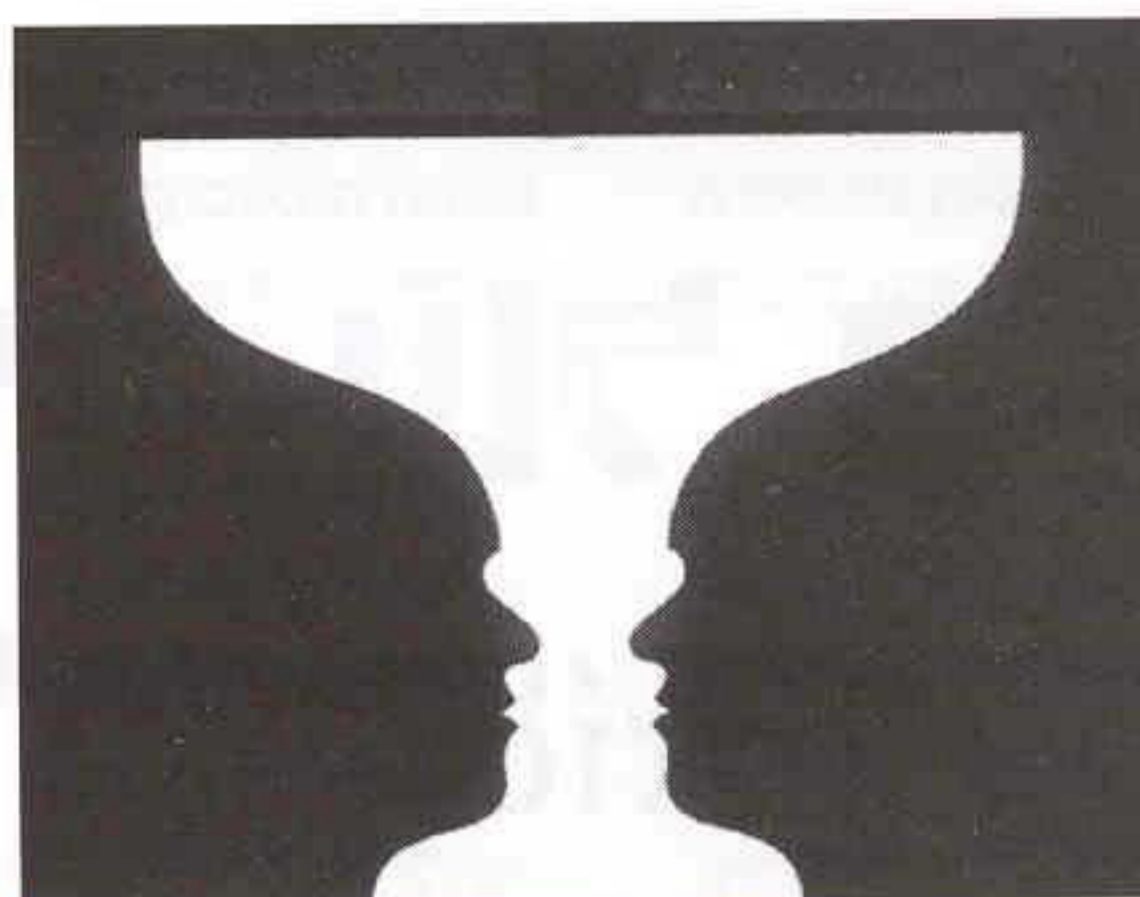


איור 5:

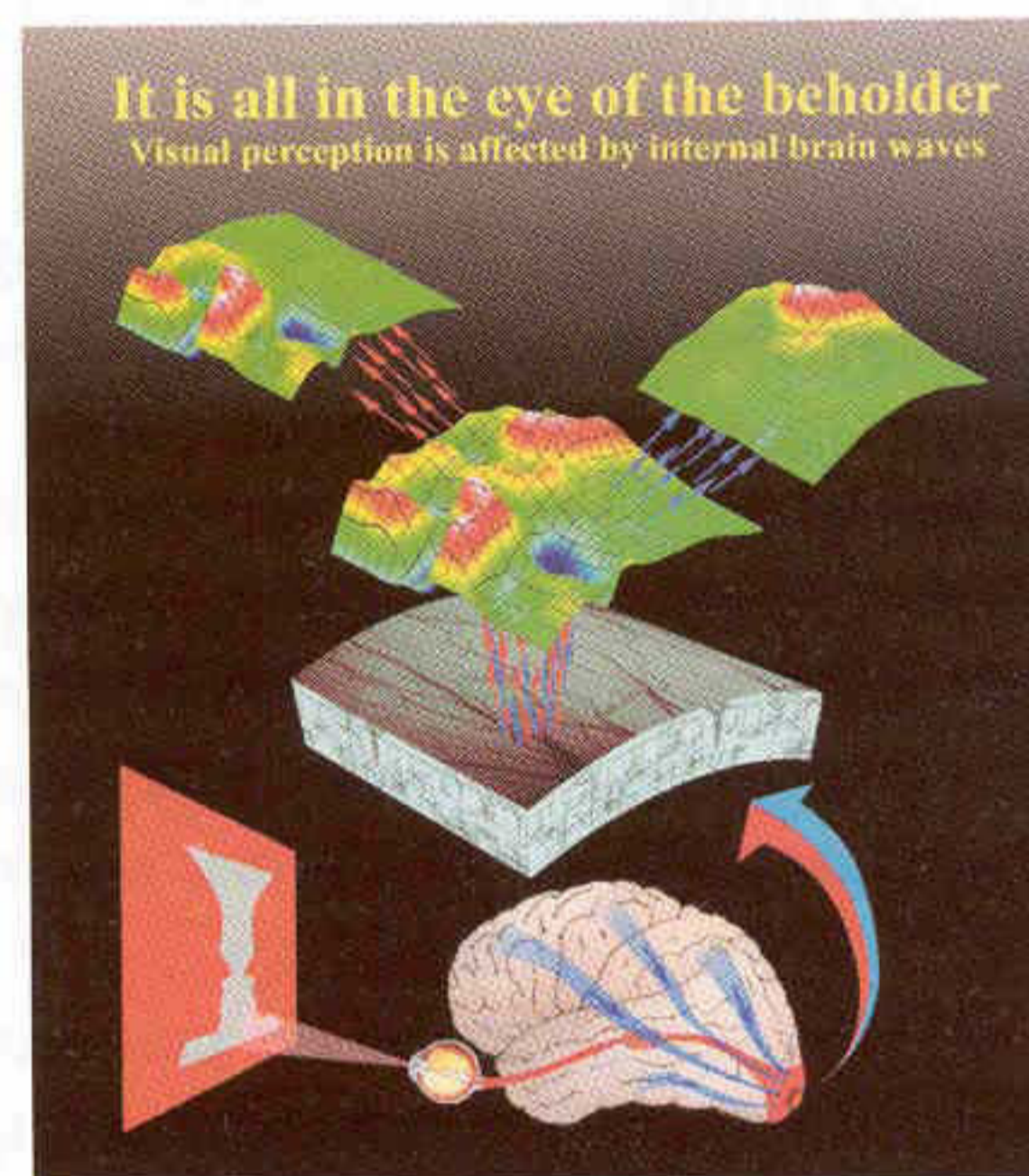
לאחר שצובעים את קליפת המוח הראייתית בצבעים הזרחניים ניתן להפיק סרט המראה את תבניות הפעילות החשמלי כפי שהן משתנות במרוצת הזמן בשעה שקליפת המוח מעבדת את המידע הנקלט בעין. הקטע באליפסה מראה בהגדלה של פי 10 מיליון את אופי קישור הצבע לקרומית תא העצב. הצבעים הזרחניים מסוגלים להמיר את הפעילות החשמלית לנצנוצי אור. בזמן האיתות החשמלי בתא העצב משתנה השדה החשמלי סביב קרומות התא הדקה בכ- 20,000 V/cm, שינוי המשפיע על מאפייני הזריחה של הצבע.



כיצד מארגן המוח את האותות החשמליים המוזרמים אליו מהעין לתמונה בעלת משמעות? כיצד מזהים עצם מוגדר, לדוגמה תפוח, וכיצד הוא מיוצג במוח? במחקרנו ביקשנו לברר מהי החוקיות היסודית במבנה המרחבי של פעילות המערכים התפקודיים של תאי אזור הראייה הראשוני במוח. טבעי לצפות שכאשר אדם חוזר ומתבונן באותה התמונה תחזור ותיווצר במוחו אותה פעילות ואותה התארגנות קבועה של תאי עצב. אבל התברר לנו שאותה התמונה הנצפית בעין יוצרת בכמה הזדמנויות פעילות שונה במערכי העצבים. בעבר יוחס השוני הזה למעין רעש רקע משתנה של המוח (הקיים גם כשעינינו עצומות), שאינו אלא מטריד שרצוי להתעלם ממנו. אולם לפסיכולוגיים ואף לחוקרי המוח בעבר היה ידוע שלא רק התמונה הנופלת על רשתית העין קובעת מה אנו חשים בעזרת מערכת הראייה שלנו ושל מוחנו (איור 6). מחקרנו בנושא הראו שגם באופיו של רעש הרקע יש סדר התלוי כנראה בהקשר הכללי המחשבתי או הרגשי - של פעילות המוח (איור 7).



איור 6: התחושה הראייתית אינה תלויה רק בתמונה הנצפית בעיניך. התמונה קבועה אך תחושתך משתנה מראיית כד לראיית זוג פנים המביטים זה בזה.



איור 7: תמונה של פעילות חשמלית רגעית במוח שהיא סכום הפעילות החשמלית המתעוררת במוח בגלל הפעלה ספציפית של רשתית העין בתמונה מסוימת מצד אחד, ומצד אחר פעילות פנימית דינמית של המוח הקשורה בייצוג זיכרונות ושליפת רגשות, תחושות ופעילויות אחרות מאזורים אחרים של המוח. תמונה זו היא רק קטע קצר מסרט דינמי שבו משתנה כל הזמן האיתות והתזמור של עולמו הפנימי בקצב של 100-200 תמונות בשנייה ומשפיע על עיבוד התמונה הנצפית בעין המתבונן. הכול בעיני המתבונן. תפישה חושית אינה תלויה רק בקלט החושים האובייקטיבי (חצים אדומים) אלא גם בפעולתו הפנימית של המוח המבטאת שליפת זיכרונות מהעבר, תחושות, רגשות וכו' (חצים כחולים).

מנגנונים דומים פעילים גם בהשראת חושים אחרים. באמצעות הבנת ההתנהגות הדינמית של הפעילות הפנימית מצאנו דרך לחזות מראש את מערכי הפעילות שיווצרו ברשת העצבית בתגובה לתמונה הנקלטת בעין מצד אחד, ולשינוי הדינמי בהרהורים העצמיים הקשורים לפעילות הפנימית של המוח, מצד אחר. הבנה זו עשויה להביא לידי תובנות חדשות באשר לאופיו ולדרך פעילותו של הקוד העצבי ובאשר להשפעותיהם של מחשבות ורגשות על ביצועי המוח.

תפקודי בתהודה מגנטית. המדידה מבוצעת בשדה מגנטי חזק וצריך לעקוב רק אחר השינוי הראשוני ברמת החמצן בדם - כשלוש שניות לפני שמתחיל השינוי בקצב הזרימה, שאינו חופף את מיקום הפעילות החשמלית. ממצאים אלו עתידים לתרום לשיפור דיוק המיפוי בממפי תהודה מגנטית גרעינית. הם גם עשויים לשמש בסיס לפירוש חדש ואחר של הממצאים המתקבלים במחקרי מוח המתבססים על סורקים פוזיטרוניים ומתקני תהודה מגנטית-גרעינית.

השיפור הצפוי ברמת הדיוק של מערכות MRI יקדם במידה רבה את חקר מוח האדם. המדענים מצפים שהתפתחות זו תסייע למחקרים שנועדו לחשוף את צפונות עיבוד המידע בקליפת המוח. שלוש שיטות הדימות הקודמות שהזכרנו סובלות ממגבלה רצינית של אי יכולת למפות את התזמון המדויק של הפעילות החשמלית.

לא מכבר פותחה שיטת דימות אופטית חדשנית (OBM), גם היא בלתי פולשנית, המאפשרת מיפוי של קליפת המוח באמצעות אור בלתי נראה (NIR) החודר לגולגולת, מתפזר במוח ויוצא חזרה דרך הגולגולת אל מערכת של חיישנים רגישים המאפשרים מיפוי ברמת דיוק במרחב הדומה לזו המושגת באמצעות PET. אך שיטה זו מבטיחה לספק מידע מדויק עד כדי כמה אלפיות השנייה. יתרון כזה הוא מכריע בחשיבותו באשר ליכולת החוקרים לחשוף את צפונות המוח ועקרונות הקוד העצבי.

כדי לגלות את עקרונות הצופן העצבי פיתחנו טכניקה אחרת של דימות אופטי המאפשרת גם היא הצצה אל המוח ורישום פעילותו של הרשתות העצביות בזמן אמיתי, למשל בזמן שהמוח מפענח תמונה הנחשפת לעין או בעת שהמוח קולט ומפענח גירויים חיצוניים שמקורם בחושים אחרים. טכנולוגיה זו מבוססת בין היתר על חומרי צבע זרחניים הנקשרים לקרומיות תאי העצב ומשנים את צבעם כאשר תא העצב שהם צמודים אליו משוחח עם תא עצב שכן באותות חשמליים. המעקב אחר שינויי הצבעים באמצעות מצלמה מהירה מאפשר כיום לעקוב אחר התפלגות האותות החשמליים ברשת העצבית כולה (איור 5).

יותר ממאה אלף חוקרים בעולם שוקדים על חשיפת צפונות המוח בכל רמות פעילותו. שיטות הדימות החדשניות מאפשרות היום הצצה ישירה בארגון המערכים התפקודיים ובאותות החשמליים שמנגנת תזמורת תאי העצב המכילה כביליון נגנים. יותר מאלף קבוצות מחקר מאזינות היום לתזמורת כולה ולא רק לנגן הבודד. המחקרים בשיטות הדימות העומדות עתה לרשות חוקרי המוח עשויים לפרוץ פתח לתחום חדש ומסעיר של חקר תפקודי מוח מורכבים. אנו סבורים שיעברו עוד שנים עד שיפצחו החוקרים את הקוד העצבי ואת דרך יישומו במוח.