

2.3.2022

פרוטוקול מחקר

גרסה 4

שם הניסוי : בחינת השינויים המוחיים לפני ואחרי למידה מוטורית ספורטיבית באמצעות בדיקת MRI.

Examination of neuroplasticity following complex motor learning and MRI scan

מטרות הניסוי רפואי :

1. אפיון השינויים המוחיים המבניים והתפקודיים, בעקבות למידה מוטורית.
2. אפיון המכניזם הרשתי במהלך למידה.
3. השוואה בין מדדים הדמייתיים למדדים התנהגותיים.

רקע מדעי

גמישות מוחית מתייחסת ליכולת של מערכת העצבים להתארגן מחדש בעקבות גירוי פנימי או חיצוני. מחקרי דימות הראו שהתנסויות לאורך החיים ותהליכי למידה משפיעים על מבנה ותפקוד המוח.

במחקר הנוכחי נשתמש בלמידה מוטורית ספורטיבית כפרוצדורה לבחינת הגמישות המוחית (יפורט בהמשך).

הפסקה הבאה תכלול פרטים באשר לפרוטוקול סריקת ה MRI אשר יבחן את הגמישות המוחית, בדומה למחקרים שנעשו בעבר.

דימות בתהודה מגנטית

דימות בתהודה מגנטית גרעינית היא שיטה רגישה ביותר לרקמות רכות, כאשר כ- 70% מהבדיקות הקליניות כיום הנם של מוח וחוט השדרה. עם פיתוח טכנולוגי הן של חומרה והן של תוכנה, התפתחו שיטות דימות מתקדמות יותר ורגישות יותר. במחקר הנוכחי נשתמש במספר טכניקות הדמיה מתקדמות:

1. הדמיה שקולת דיפוזיה

הדמית טנזור הדיפוזיה (DTI) הינה טכניקת הדמיה מגנטית שאינה חודרנית, המאפשרת למדוד את כמות תכולת המים והאנאיזוטרופיה של דיפוזיית מים בסיבים עטופים מיאלין (חומר לבן), והן בקליפת המוח (חומר האפור). בהדמיה בשיטת הדיפוזיה אנו מסתכלים על תנועת הפרוטונים במולקולות המים בפרק זמן נתון ומודדים את

המרחק אשר עברו מולקולות המים בזמן זה. כל שינוי באוכלוסיית הפרוטונים או במבנה התא יגרום לשינוי בסיגנל המתקבל בתמונה. שיטה זו הוכחה כיעילה במקרים של איסכמיה, פגיעות ראש, גידולים, שינויים מורפולוגיים כלליים ומיפוי של סיבי החומר הלבן במוח. מחקרים המשתמשים ב-DTI הראו קשר ישיר בין מדדי השיטה לבין תפקוד, ואת רגישות השיטה לזיהוי תהליכים של גמישות מוחית. רצף ההדמיה הבסיסי של דיפוזיה משמש בבדיקות קליניות שגרתיות.

רצפים נוספים המשתמשים בהדמיה שקולות דיפוזיה לצורך אפיון מבנה המוח פותחו בשנים האחרונות. ניסוי דיפוזיה מאופיין בגודל הנקרא B value, שהינו פונקציה של עוצמת הגרדיאנט ומשך הפעלתו. פיתוח של רצף הפולסים הבסיסי של דיפוזיה הן לערכים גבוהים יותר של B value (אורכי פולסים של גרדיאנטים ארוכים יותר או שימוש בגרדיאנטים חזקים יותר) וכן בשימוש בגרדיאנטים בכיוונים שונים (Diffusion Tensor Imaging) מאפשרים לעקוב אחר תכולת הרקמה הנורולית ברגישות גבוהה ביותר. עבודות בשיטות אלו נעשו לאחרונה הן על ידינו והן על ידי קבוצות אחרות על בני אדם (עם אישור IRB לניסיונות).

2. מיפוי מוחי תפקודי fMRI

מיפוי מוחי תפקודי בעזרת דימות בתהודה מגנטית (fMRI) מאפשר למפות פעילות מוחית בדרך לא פולשנית בבני אדם. שיטה זו מיושמת כיום בצורה שגרתית קלינית למיפוי והערכה טרום ניתוחית הן במבוגרים והן בילדים. השיטה מבוססת על שינויים המודינמיים המתרחשים בקורלציה הן בזמן והן במרחב לפעילות נורולית המתרחשת עם ביצוע מטלה כלשהי - שפתית, מוטורית, ראייתית, אודיטורית וכדומה. בנוסף למעקב אחר התפתחות תפקודית תקינה מאפשרת השיטה בדיקה תפקודית במצבים של פגיעה של מערכת העצבים. מיפוי מוח תפקודי בעזרת MRI הינה שיטה מאושרת FDA הן במבוגרים והן בילדים. השיטה המקובלת כיום מתבססת על שינויי ביחס של דם מחומצן ולא מחומצן (אוקסי/דאוקסי המוגלובין - שיטה הנקראת BOLD). במכשיר הנוכחי, בו אנו מבקשים אישור, קיימת תוכנה מיוחדת המסופקת על ידי יצרן החברה למיפוי תפקודי תוך קבלת התמונות בזמן אמת.

3. הדמית INVERSION RECOVERY:

הדמיה זו הינה אחת הוותיקות בתחום ה MRI ומשתמשים בה בצורה רוטينية לאפיון מבני של המוח ברזולוציה גבוהה. קליפת המוח, הניאו-קורטקס, מחולקת ל- 6 שכבות, כידוע ממחקרי היסטולוגיה כבר שנים רבות. לאחרונה, נמצא כי בהדמיה ברזולוציה גבוהה, מאפשרת תוכנית פולסים זו הפרדה בין שכבות קורטיקליות שונות. בעזרת אנליזת תמונה מתקדמת (המשתמשת בעקרונות של למידה סטטיסטית) ניתן לאפיין ולהדגים את השכבות של הקורטקס. במחקר הנוכחי אנו רוצים להשתמש בטכניקה זו

כבסיס אנטומי להבחנות בשיטות הדיפוזיה וה fMRI. בין היתר, שיטה זו תאפשר לבחון באיזה משכבות קליפת המוח מתחרשים שינויים מבניים תלויי למידה הנצפים בסריקות הדיפוזיה, ואיזה שכבה היא מקור השינויים התפקודיים הנצפים בסריקות ה fMRI.

4. **מיפוי מוחי תפקודי בעת מנוחה (rsfMRI)**

מיפוי מוחי תפקודי בעת מנוחה בעזרת תהודה מגנטית (resting-state fMRI), מאפשר למפות קישוריות פונקציונלית בבני אדם בדרך לא פולשנית. השיטה מתבססת גם היא על שינויים ביחס של דם מחומצן ולא מחומצן (BOLD), בדומה למיפוי מוחי תפקודי רגיל (fMRI), אך בשונה ממנה, מתבצעת ללא הצגת גירוי, לטובת מיפוי רשתות מוחיות אשר פועלות בסנכרון במוח הנבדק, ללא תלות בגירוי חיצוני. אצל מרבית הנבדקים בדיקות אלה חושפות מספר רשתות המשותפות לכלל האוכלוסיה, כגון default mode network, רשתות פונקציונלית של אזורי עיבוד ויזואליים, רשתות סנסורי-מוטורית וכדומה. בדומה לסריקות fMRI בעת ביצוע מטלה, גם סריקות במנוחה מבצעות באופן תדיר הן במחקר והן בקליניקה.

שיטות:

מהלך הניסוי

מחקר זה יכלול 400 מבוגרים בריאים בגילאי 18-50 שאינם סובלים ממגבלה גופנית או קוגניטיבית, אשר יחולקו לאחת מזרועות ההתערבות של פעילות גופנית למשך כשמונה שבועות. הפעילות תכלול טיפוס, שחיה ואומנויות לחימה בתדירות של פעמיים בשבוע: בכל שבוע יתקיימו אימון מודרך אחד, ובנוסף יתבקשו הנבדקים לתרגל את תכני שיעור השבוע פעם נוספת בכל שבוע.

הניסוי יכלול 19 מפגשים על פני כשלושה חודשים, לפי הפירוט הבא:

- מפגשים 1, 10 ו 18 יכללו סריקות MRI. כל סריקה תארך כשעה. מפגשים אלו יתקיימו במרכז שטראוס לדימות באוניברסיטת תל-אביב.
- 16 המפגשים האחרים יתקיימו פעמיים בשבוע ויכללו שיעורים בעלי תוכן ספורטיבי, באחד מהתחומים: טיפוס, שחייה, ואמנויות לחימה. כל שיעור באורך 60-90 דקות ויתקיימו במתקן מתאים לקיום הפעילות הספורטיבית הרלוונטית.
- אורך השיעורים יישמר דומה בין הקבוצות, כמו גם סך הפעילות וההוצאה האנרגטית.

- **האימונים יתקיימו במתקנים המתאימים לקיומם:**

- אימוני הטיפוס יתקיימו בקיר טיפוס "ונגה" בפתח-תקווה או בקיר הטיפוס "פרפורמנס" בתל אביב.
- אימוני אומנויות הלחימה והשחייה יתקיימו במרכז הספורט שבאוניברסיטת תל-אביב.

להלן טבלה המתארת את המפגשים במסגרת המחקר:

פעילות	מפגש 1	מפגשים 2-9	מפגש 10	מפגשים 11-18	מפגש 19 ש
סריקת MRI במרכז שטראוס לדימות, אוניברסיטת תל אביב	סריקת ראש באורך של כשעה		מפגש אמצע - סריקת ראש באורך של כשעה		מפגש סיום - סריקת ראש באורך של כשעה
אימון גופני באחד מהתחומים: טיפוס, שחיה ואומנויות לחימה		אימון שבועי במתקן אימונים ייעודי. משך המפגש 60-90 דקות		אימון שבועי במתקן אימונים ייעודי. משך המפגש 60-90 דקות	

הנבדקים המשתתפים בניסוי יגויסו באמצעות מודעות גיוס, פרסום במדיות חברתיות ומאגר המתנדבים של מרכז 'שטראוס' לדימות מוחי (אוניברסיטת ת"א).

משתתפי הניסוי יקבלו את הקורס אליו הוגרלו (אומנות לחימה/טיפוס/שחיה) **בחינם וכן תשלום על סך 100 שקלים** עבור כל מפגש MRI שיתקיים.

ניסוי זה מבוטח בפוליסה לביטוחים קליניים.

כל מתקני האימונים הנם מתקנים מנויי שחל.

מטלות למידה ספורטיבית

הנבדקים יתבקשו להשתתף בשיעורים בעלי תוכן ספורטיבי בתחומים: טיפוס, שחייה ואמנויות לחימה (הנבדקים יחולקו לקבוצות כך שכל קבוצה תיחשף לשיעורים בעל תוכן ספורטיבי אחד מהשלושה שצוינו). השיעורים יערכו פעם בשבוע, במשך 60 - 90 דקות, במהלך 8 שבועות. במהלך השיעורים יונחו הנבדקים לבצע פעילויות ספורטביות שונות בהנחיית מדריך מוסמך. בנוסף, הנבדקים יתבקשו לעסוק בפעילות הספורטיבית בה עסקו במהלך השיעורים פעם נוספת בכל שבוע. את תכני השיעורים ניתן לראות בנספח 7.

נבדקים:

על כל הנבדקים יחולו הקריטריונים המקובלים להכללה ואי הכללה לבדיקת MRI לצורך רפואי, על פי הנהלים הקבועים במכון ל MRI במרכז הרפואי שיבא. יגוייסו 400 נבדקים בוגרים ובריאים (18-50) אשר יחולקו ל-3 קבוצות עבור שלושת התכנים הספורטיביים. עבור כל קבוצה יחולקו הנבדקים לקבוצת הטיפול ולקבוצת הביקורת. כל הנבדקים שישתתפו בניסוי יענו על הקריטריונים הבאים:

1. ציון ה- (Body Mass Index (BMI של הנבדקים יהיה בין 20 ל-25.
2. יציגו אישור מרופא משפחה עבור ביצוע פעילות ספורטיבית מהסוג הרלוונטי.
3. הנבדקים שישויכו לקבוצת הטיפול יהיו חסרי כל ניסיון בתוכן הספורטיבי אליו תיחשף הקבוצה אליה הם משתייכים.
4. הנבדקים שישויכו לקבוצת הביקורת יהיו מנוסים בתוכן הספורטיבי אליו תיחשף הקבוצה אליה הם משתייכים.

יש לציין כי הנבדקים הינם מתנדבים בריאים אשר להם אין כל שאלה נויורולוגית או רדיולוגית הקשורה לסריקת מוח ב MRI. לניסוי יגוייסו 400 נבדקים כדי שבסופו של דבר נקבל נתונים מ 192 נבדקים לפחות (192 נבדקים שעברו את התהליך במלואו).

פרק הזמן הצפוי

MRI

בבדיקות האנטומיות נשתמש ברצפים שאורכם כ 15 דקות. בבדיקות דיפוזיה נשתמש ברצפים שאורכם 12 דקות בהתאם לצורך (דיפוזיה בכיוונים שונים או דיפוזיה עם ערכי b גבוהים, או שניהם). בדיקת ההדמיה התפקודית תארך כ-15-8 דקות. אורך הבדיקה כולה לא יעלה על 60 דקות.

הסריקות יבוצעו במכשיר ה MRI, ללא כל שימוש בקרינה מייננת, ללא הזרקת חומר ניגוד.
כל הבדיקות נעשות תחת ההגבלות של ה FDA

מהלך השיעורים

משך כל שיעור בין 60 ל- 90 דקות בו יתבקשו הנבדקים לעקוב ולבצע את הוראות המדריך,
שיכללו פעולות מוטוריות שונות, בהתאם לסוגי הספורט השונים.

:Reference

- Maguire, E. A. *et al.* Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **97**, 4398–403 (2000).
2. Draganski, B. *et al.* Neuroplasticity: changes in grey matter induced by training. *Nature* **427**, 311–2 (2004).
3. Doyon, J. & Benali, H. Reorganization and plasticity in the adult brain during learning of motor skills. *Current opinion in neurobiology* **15**, 161–7 (2005).
4. Scholz, J., Klein, M. C., Behrens, T. E. J. & Johansen-Berg, H. Training induces changes in white-matter architecture. *Nature neuroscience* **12**, 1370–1 (2009).
5. Sagi, Y. *et al.* Learning in the fast lane: new insights into neuroplasticity. *Neuron* **73**, 1195–203 (2012).
6. Assaf, Y. & Basser, P. J. Composite hindered and restricted model of diffusion (CHARMED) MR imaging of the human brain. *NeuroImage* **27**, 48–58 (2005).
7. Blumenfeld-Katzir, T., Pasternak, O., Dagan, M. & Assaf, Y. Diffusion MRI of structural brain plasticity induced by a learning and memory task. *PloS one* **6**, e20678 (2011).

נספחים

נספח 1 – CRF

נספח 2 – טופס מתכות והצהרת בריאות

נספח 3 – טופס סיום סריקה

נספח 4 – מודעה לגיוס מועמדים לניסוי

נספח 5 – שאלונים

נספח 6 – תכניות אימונים\סילבוס עבור מטלות הלמידה המוטוריות