

נוירומודולציה

לשנות את התנאים לשינוי

Tomer Avraham, PhD

14 בספטמבר 2026

תוכן העניינים

1 הערה לקורא

3 התזה המרכזית

5 חלק ראשון : מה פירוש באמת לווסת מערכת עצבית

6 1. המוח אינו נמצא במצב אחד

6 קו הבסיס זז
7 מצב הוא חלק מן המנגנון
7 מה הראיות מאפשרות לומר
8 קריאה קלינית
8 עדשת Flow Hijacked

10 2. מודולציה איננה העברת מסר

10 איפה דימוי הדואר נשבר
11 רצפטורים, מעגלים וזמן
11 ראיות בלי סיסמאות
12 קריאה קלינית
12 עדשת Flow Hijacked

13 3. לפלסטיות יש זיכרון

13 שינוי משנה את היכולת להשתנות
13 סדר ומרווח
14 מגבלות האנלוגיה ל LTD ו LTP
14 קריאה קלינית
15 עדשת Flow Hijacked

16 4. Gain, אי ודאות וקשב

16 קשב הוא הקצאה

16	אצטילכולין ורלוונטיות
17	מה הראיות מאפשרות
17	קריאה קלינית ועדשת Flow Hijacked

19 5. מוטיבציה בלי מיתוס הדופמין

19	קיצור הדרך של pleasure
20	Serotonin, גמישות והתמדה
20	התמכרות ודיכאון
21	עדשת Flow Hijacked

22 6. האקולוגיה הכימית של מצב

22	אין מצב שבנוי מחומר אחד
23	הגוף בתוך המנגנון
23	קריאה קלינית ועדשת Flow Hijacked

24 חלק שני : להפריע למערכת

25 7. הפרעה מגנטית

25	מן הסליל אל הקורטקס
25	המינון אינו הכפתור
26	יעילות מבוססת ומנגנון חלקי
26	עדשת Flow Hijacked

28 8. קצבים חשמליים

28	משפחה של טכנולוגיות
29	tRNS tACS tDCS,
29	interference Temporal
29	עדשת Flow Hijacked

31 9. הפרכוס כטיפול

31	למה ECT מחייב צניעות
31	הפרעה רחבת מערכת
32	יעילות וקוגניציה
33	MST כנסיון לעדן את ההפרעה
33	עדשת Flow Hijacked

34 10. הוואגוס כשער לפלסטיות

34	עצב שחוצה רמות
34	VNS מושתל בדיכאון
35	taVNS
35	Pairing ופלסטיות מכוונת

36 Flow Hijacked עדשת

37 **11. גישה לעומק**

37 בעיית העומק
37 DBS והלקח של מסילות
38 דיכאון והתמכרות
38 ultrasound Focused
39 Flow Hijacked עדשת

40 **חלק שלישי : היעד הוא מעגל וזמן**

41 **12. מנקודה לרשת**

41 target הקואורדינטה איננה ה
41 BA25 בלי "מרכז דיכאון"
42 causality connectivity אינה Functional
42 הבדלים בין אנשים
43 Flow Hijacked עדשת

44 **13. המצב שאותו מגרים משנה**

44 אותה פעימה, מערכת אחרת
45 Phase ואקסיטביליות
45 עוררות, סטרס ותרופות
46 Priming והפעלת רשת
46 Flow Hijacked עדשת

47 **14. מינון הוא גם זמן**

47 intensity מעבר ל
47 מרווח ומטא פלסטיות
48 iTBS accelerated ו SNT
48 עמידות
49 Flow Hijacked עדשת

50 **15. ההבטחה והמגבלות של personalization**

50 Personalized אינו מושג אחד
51 גם המדידה האישית רועשת
51 מה הראיות אומרות עכשיו
52 Biomarkers
52 Flow Hijacked עדשת

53 חלק רביעי : פסיכיאטריה אדפטיבית

54 16. למדוד, להסיק, להתערב ולמדוד שוב

54	מפרוטוקול לבקר
55	בעיית המדידה
55	concept of Proof בפסיכיאטריה
56	targeting circuit Adaptive
56	Flow Hijacked עדשת

57 17. כאשר stimulation פוגש חוויה

57	הטיפול אינו מסתיים כשהמכשיר נכבה
57	שילוב עם psychotherapy
58	reconsolidation Reactivation
59	Context ומשמעות
59	Flow Hijacked עדשת

60 18. ארבעה מבחני מאמץ

60	למה diagnosis אינו מספיק
60	דיכאון: עתידים שקשה להיכנס אליהם
61	OCD: לולאות שמקבלות יותר מדי precision
61	PTSD: נגישות יתר לאיום
62	התמכרות: פעולה בתוך ערך נלמד
62	Flow Hijacked עדשת

64 חלק חמישי : הסינתזה של Flow Hijacked

65 19. שדה הנגישות הנוירומודולטורי

65	אובייקט מושגי, לא חומר שהתגלה
65	"יצוג רב קצבי"
66	נגישות
67	חמש דרכים לשנות accessibility
68	guardrail למושגי basin barrier
68	שלושה קצבי זמן
69	הליבה הניתנת לבדיקה

70 20. לפתוח דלת איננו לבחור יעד

70	הטעות הנורמטיבית בפנטזיה טכנית
71	Agency אחרי שינוי ביולוגי
71	זהות ואוטונומיה
72	Neuroprivacy
72	Equity

73	ההבחנה הסופית
74	נספח א : ארכיטקטורת הראיות
75	דרגות ראיה
77	נספח ב : מפת הראיות לפי claims
77	Claim 1: ניירומודולציה תלויה במצב
78	Claim 2: היסטוריית הפלסטיות משנה תגובתיות עתידית
78	Claim 3: מערכות transmitter משנות coupling gain ו plasticity ואינן ממפות רגש אחד
79	Claim 4: תצורת הרשת משנה את תגובת stimulation
80	Claim 5: פרוטוקולים מסוימים של rTMS ו TBS יעילים בדיכאון
80	Claim 6: לוחות accelerated ו SNT יכולים ליצור השפעה antidepressant מהירה
81	Claim 7: superior rTMS personalized ל targeting fixed
81	Claim 8: ל tDCS קיימת antidepressant efficacy
82	Claim 9: ל tACS ול tRNS יש ערך טיפולי פסיכיאטרי
82	Claim 10: ECT יעיל מאוד בדיכאון קשה והמנגנון המדויק עדיין אינו יחיד
83	Claim 11: MST עשוי לשמר efficacy עם profile קוגניטיבי שונה
84	Claim 12: DBS יכול להיות משמעותי ב OCD קשה ועמיד
84	Claim 13: DBS ב TRD הוא טיפול שגרתי מבוסס
85	Claim 14: DBS בהתמכרות הוא טיפול קליני מבוסס
86	Claim 15: VNS מושתל יכול לתת benefit מתמשך בחלק מאוכלוסיות TRD
86	Claim 16: taVNS הוא טיפול antidepressant מבוסס
87	Claim 17: pairing מדויק של VNS עם behavior יכול להניע specific task plasticity
87	Claim 18: neuromodulation loop closed כבר מבוסס כ class פסיכיאטרי
88	Claim 19: קיימים כבר biomarkers עצביים אמינים לגירוי adaptive בפסיכיאטריה
88	Claim 20: LIFU או tFUS מציעים גישה עמוקה וממוקדת יותר ללא ניתוח
89	Claim 21: interference temporal כבר מטפל באופן סלקטיבי במעגלים פסיכיאטריים עמוקים
90	Claim 22: stimulation יחד עם psychotherapy או learning תמיד עדיף על stimulation לבדו
90	Claim 23: reactivation memory יחד עם TMS יכול לשכתב memory פתולוגי באופן מהימן
91	

Claim 24:	מסגרת attractor control שימושית לנוירומודולציה	92
Claim 25:	Field Accessibility Neuromodulatory הוא	92
quantity	מדעי מבוסס	92
94	נספח ג : העדשה הדינמית הפורמלית	
97	נספח ד : חיבורים בתוך Flow Hijacked	
97	התמכרות וכמיהה	97
97	דיכאון	97
98	PTSD	98
98	ADHD	98
98	תרופות פסיכיאטריות ודינמיקת מוח	98
98	הגוף לפני המחשבה	98
99	ויסות הדדי	99
99	Reconsolidation	99
99	Orientation Re Existential	99
100	נספח ה : מילון עבודה	
105	נספח ו : מאגר מקורות העוגן	
113	הערת סיום	

הערה לקורא

המונוגרף הזה מתחיל מתיקון פשוט. נוירומודולציה איננה שלט רחוק למוח. היא אינה פועלת באמצעות לחיצה על אזור שמייצרת מחשבה, רגש או התנהגות. היא משנה את התנאים שבהם מערכות עצביות מבוזרות מגיבות, מתחברות זו לזו, לומדות, מתייצבות ועוברות ממצב אחד לאחר.

התיקון הזה חשוב משום שכמעט כל תיאור פופולרי של התחום נמשך אל הסיפור הקצר יותר. דופמין הופך לעונג. סרוטונין הופך לאושר. נקודה פרה פרונטלית הופכת לדיכאון. גרעין עמוק הופך למרכז הכמיהה. פרוטוקול גירוי הופך למינון קבוע. סמן ביולוגי הופך מיד לטיפול מותאם אישית. בכל אחד מן הקיצורים האלה יש גרעין של אמת, אבל הוא נעשה מטעה כאשר הוא מוצג כמנגנון השלם.

לכן העמדה המדעית כאן בנויה בשכבות. מנגנון, יעילות, בטיחות, עמידות לאורך זמן ויכולת תרגום לקליניקה נשמרים כשאלות נפרדות. ממצא יכול להיות חזק ברמה אחת וחלש באחרת. תגובה פיזיולוגית יכולה לחזור על עצמה ועדיין לא להוכיח תועלת טיפולית. טיפול יכול להיות יעיל גם כאשר המנגנון המיקרוסקופי המדויק שלו עדיין אינו פתור. עיקרון הנדסי מבריק יכול להצדיק תכנית מחקר בלי להצדיק שימוש שגרתי במרפאה.

החיבור המרכזי של Flow Hijacked נקרא **שדה הנגישות הנוירומודולטורי**. הוא אינו מוצג כסמן ביולוגי שכבר תוקף, וגם לא כשדה סקלרי מילולי שנמדד ברחבי המוח. זהו מודל מושגי שמנסה לשאול שאלה שימושית יותר: אילו מצבים נגשים מכאן, כמה קשה לעבור ביניהם, אילו קלטים מסוגלים להסיט את המערכת, ומה גורם למעבר להפוך לשינוי שנשאר? המודל נשען על תלות במצב, דינמיקה רשתית, פלסטיות, מטא פלסטיות ותורת הבקרה. הערך שלו ייקבע רק אם יוכל להוליד תחזיות שאפשר למדוד ולא רק דימויים יפים.

לאורך הטקסט נשמרות ארבע רמות ודאות. **מבוסס** פירושו שיש התכנסות של ראיות איכותיות. **סינתזה נתמכת** פירושה שממצאים מבוססים מחוברים באמצעות מודל שעוד לא תוקף קלינית בפני עצמו. **מתהווה** מציין כיוון סביר שיש לו ראיות אנושיות ראשוניות אך הוא עוד אינו בשל. **השערת Flow Hijacked** מציינת הצעה מושגית חדשה שדורשת בדיקה מפורשת.

סקר הספרות שעליו נשען המונוגרף עבר את רף 300 הפרסומים שנבדקו. 76 מקורות העוגן שמופיעים בסוף הם השלד בעל המשקל הגבוה ביותר, ולא כל הקורפוס שנבחן. השלב הבא בתהליך מיועד לביקורת claim, by claim כדי לוודא שכל ניסוח חזק נשען על סוג הראיה המתאים לפני שהחומר הופך לשכבה ציבורית באתר ובמערכת. ASK.

התזה המרכזית

המוח אף פעם אינו פשוט "פועל". הוא תמיד נמצא במצב מסוים: תצורה נעה של עוררות, אקסיטביליות, פאזה אוסצילטורית, טונוס נוירומודולטורי, קישוריות אפקטיבית, מצב גופני, למידה קרובה והיסטוריה מצטברת. נוירומודולציה פועלת בתוך התצורה הזאת. לכן התערבות שזהה פיזיקלית יכולה להיות שונה ביולוגית כאשר היא פוגשת את המערכת ברגע אחר.

מכאן שתלות במצב איננה רעש סטטיסטי. היא חלק מן המנגנון. ומכאן גם שפלסטיות איננה יכולת אינסופית להשתנות. לפלסטיות יש היסטוריה. פעילות קודמת, גירוי קודם ופיצוי הומאוסטטי משנים את התגובה להפרעה הבאה. המערכת משנה לא רק את מצבה, אלא גם את הרגישות שלה לשינוי הבא.

אותו היגיון עולה לרמת הרשת. מטרה טיפולית משמעותית היא בדרך כלל לא נקודה אנטומית מבודדת. היא צומת בתוך מעגל, מחוברת במסילות שהארגון שלהן שונה בין אנשים. הפרעה חשמלית, מגנטית, אקוסטית או מושתלת חשובה בגלל הרשת שאליה היא נכנסת. הסיפור של sgACC או BA25 בדיכאון נעשה שימושי יותר דווקא כאשר הפסיקו לתאר אותו כמרכז דיכאון בודד והתחילו לראות אותו כחלק ממערכת מבוזרת.

לכן נוירומודולציה מכילה שלוש בעיות מחוברות. הראשונה היא **גישה**: האם אפשר להשפיע על המערכת הרלוונטית בעומק, בדיוק ובבטיחות מספיקים. השנייה היא **מצב**: מה המערכת עושה ברגע שההתערבות מגיעה. השלישית היא **למידה**: מה קורה אחרי ההתערבות, כאשר המערכת צריכה להתאיב, להתחרות בדפוסים הישנים ולפגוש שוב את העולם.

תיאור בוגר של התחום חייב להחזיק יחד טיפולים מבוססים וטכנולוגיות חזית בלי להעמיד פנים שהראיות שקולות. ל ECT ולפרוטוקולים מסוימים של TMS יש בסיס קליני משמעותי בדיכאון. ל DBS יש ראיות בעלות משמעות ב OCD קשה ועמיד, אך הוא עדיין אינו טיפול שגרתי מבוסס לדיכאון עמיד והוא ניסויי מאוד בהתמכרות. VNS מושתל עשוי לתת תועלת מתמשכת בחלק מן האנשים עם דיכאון עמיד, בעוד taVNS עדיין נשען על בסיס פחות יציב. אולטרסאונד ממוקד ו interference temporal הם חזיתות מדעיות חשובות, אך היעילות הפסיכיאטרית שלהן עדיין מחקרית. גירוי פסיכיאטרי ב closed loop הוא כיוון הנדסי מבריק עם בשלות קלינית מוגבלת מאוד.

הטענה המאחדת של המונוגרף צנועה יותר, ובדיוק בגלל זה חזקה יותר: **נוירומודולציה היא שליטה ברגישות, בצימוד, במעבר ובלמידה**. היא יכולה לשנות מרחב אפשרויות. היא אינה בוחרת לבדה איזה חיים צריכים למלא את המרחב הזה.

חלק ראשון : מה פירוש באמת לווסת מערכת עצבית

1. המוח אינו נמצא במצב

אחד

קו הבסיס זז

טיפול לעולם אינו ניתן ל"מוח" מופשט. הוא מגיע למערכת עצבים מסוימת ברגע מסוים: ערה או מנומנמת, מאוימת או בטוחה, תחת תרופה או בלעדיה, אחרי גירוי קודם או אחרי מנוחה, ממוקדת החוצה או שקועה פנימה. הטעות הראשונה בנירומודולציה היא להתייחס לקו הבסיס הנע הזה כרעש. נקודת הפתיחה השימושית יותר היא שהמצב ההתחלתי הוא חלק מן ההתערבות עצמה.

אפשר לתאר מצב עצבי בכמה רמות בבת אחת. אקסיטביליות של הממברנה חשובה, אבל גם אוסצילציות באוכלוסיות, עוררות, מצב אוטונומי, קישוריות תפקודית, טונוס נירומודולטורי והיחס המשתנה בין אינטגרציה להפרדה ברשת. אף אחד מן המדדים האלה אינו "המצב" כולו. כל אחד מהם הוא חלק חלקי למערכת שהארגון שלה משתנה עם משימה, גוף והקשר.

מצב הוא חלק מן המנגנון

מערכות כמו noradrenaline מן coeruleus locus או acetylcholine מן forebrain basal יכולות לשנות gain ואת מידת ההשתתפות של רשתות רחבות בלי לשאת מסר תוכני אחד. עוררות משנה אילו אותות מצליחים להתחרות. פאזה אוסצילטורית משנה מתי אוכלוסייה עצבית רגישה יותר לגירוי. פעילות קודמת משנה אילו סינפסות קרובות לסף של פלסטיות. תרופה משנה את משטח התגובה שעליו נוחת פרוטוקול הגירוי.

המושג metastability מציע דרך ביניים בין תמונה של attractor קשיח לבין רעש אקראי. המערכת יכולה לשהות בתצורה, לעזוב אותה, לחזור אליה ולשנות את קלות המעברים. לכן מצב דיכאוני, מאיים או מוכוון כמיהה אינו חייב להיות רשת קפואה. הוא יכול להיות רפרטואר שבו למצבים מסוימים נכנסים מהר מדי, מהם יוצאים לאט מדי, ואילו חלופות נעשות קשות יחסית להשגה.

מה הראיות מאפשרות לומר

בניסויי גירוי בבני אדם נמצאה תלות במצב במערכות מוטוריות, תפיסתיות וקוגניטיביות. אותה פעימת TMS יכולה להוביל לתגובה אחרת בהתאם להפעלה שקדמה לה, לפאזה, למשימה או להיסטוריית הגירוי. זה מבסס את עצם התופעה הרבה יותר מאשר את הטענה שכבר ידוע מהו המצב האופטימלי לטיפול בדיכאון, PTSD או התמכרות.

מחקרי רשת בדיכאון ובהפרעות נוספות עוברים בהדרגה מחיפוש אחר קשר חריג יחיד לחקר רפרטוארים, מצבים דינמיים ומבנה המעבר ביניהם. זהו

מעבר חשוב, אך הוא תלוי מאוד בשיטת הניתוח. מצב שמתגלה באמצעות pipeline מסוים אינו הופך אוטומטית לישות טבעית במוח.

קריאה קלינית

טיפול שניתן אחרי לילה כמעט ללא שינה, תחת סטרס חריף או לאחר שינוי תרופתי אינו בהכרח אותו אירוע ביולוגי שניתן ביום אחר. טיפול רגיש למצב אינו דורש למדוד הכול. הוא דורש להפסיק להניח שכל שונות היא חסרת משמעות. תיעוד שינה, שימוש בחומרים, שינוי תרופתי, עוררות חריפה והיסטוריית גירוי יכול כבר לשפר את פירוש התגובה.

למטופל המשמעות היא שפה פחות מוחלטת. פרוטוקול אינו מבטיח יעד. הוא משנה הסתברויות. היעדר תגובה יכול לנבוע ממטרה, מינון, מצב, אנטומיה, היסטוריה של פלסטיות או פשוט מגבולות הטיפול. גם תגובה מוצלחת אינה מוכיחה אוטומטית את הסיפור המנגנוני האהוב עלינו.

עדשת Flow Hijacked

המהלך הראשון הוא להחליף מפה סטטית בשדה נגישות נע. מצב שנעשה דביק יכול להפוך מעברים מסוימים ליקרים מאוד ואחרים לכמעט אוטומטיים. נוירומודולציה נעשית מעניינת כאשר היא משנה את יחסי המעבר האלה ולא רק עוצמה מקומית.

זו סינתזה נתמכת ולא טענה שנמדד במוח נוף פוטנציאל גלובלי. במערכת לא ליניארית, לא נייחת ולא נצפית במלואה, ייתכן שאין בכלל פוטנציאל יחיד כזה. לכן מילים כמו עומק או מחסום חייבות להתייחס למודל מפורש או

לשמש בזהירות כשפה של קושי אפקטיבי במעבר.

עמדת הראיות: חזקה לגבי תלות פיזיולוגית במצב, בינונית לגבי אופטימיזציה

קלינית ספציפית. מקורות עוגן: A26. A25, A18, A09, A08, A05, A04,

2. מודולציה איננה העברת

מסר

איפה דימוי הדואר נשבר

המילה neurotransmitter מזמינה דימוי של דואר: תא אחד שולח חומר, תא אחר מקבל מסר, ואז נוצרת התנהגות. ברמת הסינפסה זה דימוי שימושי. ברמת neuromodulation הוא צר מדי. מערכות מודולטוריות רבות פועלות באופן רחב, דרך משפחות רצפטורים שונות, בקצבי זמן שונים, ובתלות במה שהמעגל המקבל כבר עושה.

מודולציה יכולה לשנות gain, יחס noise, to signal הסתברות לשחרור סינפטי, מוליכות ממברנלית ואת הכללים שקובעים האם פעילות מסוימת תהפוך ללמידה. אות כימי יכול לשנות את עוצמת התגובה לאותו קלט מבלי לקודד את תוכן הקלט. הוא יכול לשנות את סף הפלסטיות או את היחס בין אותות מתחרים.

רצפטורים, מעגלים וזמן

אותו transmitter יכול ליצור השפעות מנוגדות ברצפטורים, תאי מטרה ומעגלים שונים. לכן סיפורים חד ממדיים נשברים שוב ושוב. סרוטונין אינו פעולה אחת. דופמין אינו פעולה אחת. noradrenaline ואצטילכולין אינם פעולות אחת. חלוקת הרצפטורים, אנטומיית ההשלכה, שחרור phasic לעומת tonic והמצב המקומי של המיקרו מעגל משנים את התוצאה.

השלכות רחבות ו transmission volume מאפשרים למערכות מודולטוריות לתאם רשתות מבוזרות בלי לקודד מחשבה, עונג או רגש יחיד. ההבחנה השימושית היא בין תוכן המידע לבין התנאים שבהם מידע מוגבר, נחלש, נלמד או מתחבר לפעולה.

ראיות בלי סיסמאות

מדעי המערכות תומכים היטב בתלות רצפטורית ומעגלית של dopamine, noradrenaline serotonin, ו acetylcholine. מחקרים על פלסטיות תחת גירוי לא פולשני מראים גם שמצב פרמקולוגי יכול לשנות את הכיוון או העוצמה של פלסטיות שנגרמת על ידי stimulation. זהו מפגש, לא סכום פשוט.

אין בסיס איכותי לסיסמאות כמו dopamine "שווה pleasure" או serotonin "שווה happiness" כתיאור מנגנוני מספק. הן שורדות משום שהן זוכרות היטב, אבל הדחיסה הופכת לעיוות כאשר היא מחליפה את הארכיטקטורה האמיתית.

קריאה קלינית

הסבר קליני טוב לא יבטיח שטיפול "מחזיר חומר שחסר" או "מאפס מתג". תרופה וגירוי יכולים להשפיע זה על זה מפני ששניהם משנים את פיזיולוגיית הבסיס ואת הכללים שבהם ההפרעה הבאה מתבטאת. כאשר שואלים מה הטיפול עושה, לעיתים התשובה המדויקת ביותר היא שהוא משנה איך מעגלים מגיבים ולומדים, לא שהוא מכניס רגש מסוים.

מכאן גם שהמצב התרופתי צריך להיכנס אל תוך מחקרי גירוי ולא להישאר הערת שוליים. ניסוי שמערבב רקעים פרמקולוגיים רבים יכול להעריך אפקט ממוצע ועדיין להסתיר תתי קבוצות מנגנוניות חשובות.

עדשת Flow Hijacked

המסגרת של Flow Hijacked מתייחסת למודולציה כשינוי בשדה הזרימה האפקטיבי שבו הפעילות ממשיכה. השפה הזו מועילה רק אם זוכרים שמדובר בייצוג מושגי ולא במפה שנמדדה בכל נקודה במוח.

המשמעות המרכזית היא שאפשרות יכולה להשתנות עוד לפני שתוכן סובייקטיבי משתנה. מערכת יכולה להפוך רגישה יותר לראיות, מסוגלת יותר לעזוב מסלול קשיח או פלסטית יותר בנוכחות למידה, מבלי שההתערבות תכתיב מה צריך ללמוד.

עמדת הראיות: גבוהה לגבי מודולציה תלויה רצפטור ומעגל, גבוהה לגבי דחיית מודלים של transmitter אחד מול רגש אחד. מקורות עוגן: A01, A67. A15, A14, A13, A06, A03, A02,

3. לפלסטיות יש זיכרון

שינוי משנה את היכולת להשתנות

פלסטיות מתוארת לעיתים כיכולת של המוח להשתנות. זה נכון אך חסר. גם הפלסטיות עצמה משתנה. מעגל שעבר הפעלה חזקה יכול להגיב אחרת להפרעה הבאה. סף potentiation או depression יכול לזוז. תהליכים הומאוסטטיים יכולים להתנגד לעוררות חוזרת. למערכת יש זיכרון של האופן שבו ניסו לשנות אותה לאחרונה.

מטא פלסטיות היא שינוי בנטייה לפלסטיות עתידית. פלסטיות הומאוסטטית כוללת מנגנוני ייצוב שמונעים מפעילות לנדוד ללא גבול. שני המושגים אינם זהים, אבל יחד הם שוברים את דימוי המינון הפשוט: פי שניים stimulation אינו בהכרח פי שניים אפקט ביולוגי.

סדר ומרווח

בגירוי לא פולשני אפשר לראות priming שמחליש, מחזק ולעיתים הופך את השפעת הגירוי שבא אחריו. המרווח בין בלוקים משנה. הסדר משנה. הפעילות הראשונית משנה. לכן sequence הוא משתנה מנגנוני ולא רק

עניין של לוח זמנים.

גם לחלונות פלסטיות יש כמה קצבי זמן. תזמון של מילישניות יכול להשפיע על coincidence סינפטי. דקות ושעות חשובות ל effects after ולקונסולידציה. ימים ושבועות חשובים ללמידה חוזרת, לשינוי מבני ולהקשר ההתנהגותי שבו הטיפול נטמע.

מגבלות האנלוגיה ל LTP ו LTD

מחקר אנושי משתמש לעיתים בשפה של like LTP ו like LTD משום שפרוטוקולים מסוימים משנים אקסיטביליות באופן שדומה לפוטנציאל או דיכוי. זו אנלוגיה שימושית, אך היא אינה מדידה ישירה של LTP מיקרוסקופי בסינפסה אנושית חיה. אותו readout יכול להיווצר מכמה מנגנונים תאיים.

עם זאת, הראיות למטא פלסטיות ולהומאוסטזיס חזקות מספיק כדי לשנות את האופן שבו חושבים על קורס טיפולי. הן מסבירות למה accelerated schedules דורשים תשומת לב למרווחים ולמה session זהה בשם יכול להפסיק להיות זהה ביולוגית ככל שהטיפול מתקדם.

קריאה קלינית

תכנון מינון צריך לכלול היסטוריה. מה קרה דקות, שעות וימים לפני הטיפול הנוכחי עשוי לשנות את התגובה. היעדר שיפור לאחר סדרת sessions יכול לנבוע ממטרה או מינון, אבל גם מאדפטציה, effect ceiling או מצב חדש של רגישות.

עמידות טיפולית אמיתית דורשת יותר מהפרעה חריפה. הדפוס החדש צריך

לשרוד את חזרתם של כוחות הומאוסטטיים וסביבתיים. מערכת העצבים אינה ממתנה לשמר את המצב שנוצר בקליניקה. היא ממשיכה לווסת, ללמוד ולפגוש רמזים ישנים.

עדשת Flow Hijacked

במודל הפורמלי קיים משתנה איטי θ שמייצג היסטוריה של קישוריות אפקטיבית ופלטיות. התערבות יכולה לשנות את מצב x של היום ובאותו זמן לשנות את H , הכלל שקובע כיצד פעילות היום תשפיע על התגובה של מחר.

מכאן נובע באופן עקרוני מדוע חשוב מה קורה אחרי טיפול. אם נפתח חלון אך הסביבה הישנה מתרגלת מיד את המסלול הישן, הפלטיות יכולה לייצב דווקא את הפתרון המוכר. פלטיות איננה טיפולית מעצם היותה פלטיות.

עמדת הראיות: גבוהה ברמה המנגנונית, בינונית לגבי כללי תזמון קליניים ספציפיים. מקורות עוגן: A67, A30, A24, A23, A12, A11, A10, A07.

4. Gain, אי ודאות וקשב

קשב הוא הקצאה

קשב מרגיש כמו זרקור, אבל מבחינה ביולוגית הוא אינו קרן אחת. הוא תלוי בהגברה היחסית של אותות מסוימים, בהחלשת אחרים, בציפייה לאי ודאות ובמוכנות של האורגניזם לפעול. acetylcholine ו noradrenaline מרכזיים לבעיה הזו מפני שהם יכולים לשנות gain ואת מידת ה precision של עיבוד קורטיקלי ברשתות רחבות.

המערכת noradrenergic של coeruleus locus תוארה במודלים של gain adaptive שמחברים בין exploitation של מדיניות נוכחית לבין exploration כאשר הסביבה נעשית לא ודאית. זהו מודל חזק משום שהוא מחבר מודולציה לגמישות התנהגותית ולא לרגש יחיד, אבל הוא עדיין אינו רשימה מלאה של כל תפקידי ה coeruleus. locus

אצטילכולין ורלוונטיות

המערכת של Acetylcholine יכולה לחדד עיבוד חושי, לשנות מצב קורטיקלי ולהשתתף בפלסטיות תלויה ניסיון, במיוחד כאשר האות חשוב

התנהגותית. במקרים רבים הוא משנה ממה כדאי ללמוד, לא את התוכן שנלמד. noradrenaline ו acetylcholine פועלים גם זה על זה ועל דינמיקה קיימת ולא כשני ערוצים מבודדים.

עוררות אינה טובה יותר ככל שהיא גבוהה יותר. רמות נמוכות מאוד וגבוהות מאוד יכולות לפגוע בשליטה סלקטיבית, והטווח האופטימלי תלוי במשימה ובאדם. בפסיכיאטריה זה קריטי, מפני שהיפר עוררות ותת מעורבות יכולות להופיע בזמנים שונים אצל אותו אדם.

מה הראיות מאפשרות

ספרות gain adaptive ואי הוודאות מציעה מודלים מנגנוניים בעלי תמיכה פיזיולוגית והתנהגותית, אך אף מודל יחיד אינו מסביר כל פונקציה של המערכות האלה. הדמיה ו electrophysiology בבני אדם מראים שינויי ארגון רשתיים הקשורים למצב ומתיישבים עם בקרה נוירומודולטורית על segregation. ו integration

בקליניקה משנים את המערכות האלה תרופתית כבר שנים, אך היכולת לנבא תוצאה רשתית אצל אדם מסוים עדיין מוגבלת. תרופה יכולה להראות אפקט ממוצע יציב ועדיין ליצור שינויים שונים בעוררות, קשב וחוויה בין אנשים.

קריאה קלינית ועדשת Flow Hijacked

ב ADHD, דיכאון, PTSD והתמכרות, לכידה של קשב יכולה לנבוע משילובים שונים של arousal, salience, ציפייה וערך נלמד ולא מחסר כימי משותף אחד. שינוי בעוררות יכול לקבוע אם חומר קוגניטיבי או פסיכותרפי בכלל ניתן

לעיבוד ברגע מסוים.

ב Flow Hijacked, gain הוא דרך אחת שבה מסלול נעשה דביק. קלטים חלופיים קיימים, אבל אינם מקבלים מספיק משקל אפקטיבי כדי להסיט את ההתנהגות. שינוי gain יכול להרחיב את קבוצת האותות שמסוגלים להפריע למסלול. הוא עדיין אינו מבטיח שהאותות החדשים יהיו טיפוליים.

עמדת הראיות: גבוהה לגבי בקרה נוירומודולטורית של gain ומצב, בינונית לגבי פירוש חישובי ספציפי לכל אבחנה. מקורות עוגן: A04, A03, A02, A18. A15, A06, A05,

5. מוטיבציה בלי מיתוס

הדופמין

קיצור הדרך של pleasure

מבחינה תרבותית, Dopamine הפך בתרבות לקיצור של pleasure משום שקל לזכור אותו. מדעית, זה קיצור מסוכן. דופמין משתתף ב prediction error, למידה, vigor, בחירת פעולה ו salience motivational בתוך מעגלים שונים מאוד. גם serotonin אינו שקול ל happiness. רצפטורים ומסלולים שונים שלו משפיעים על גמישות, סבלנות, למידה אברסיבית, מצב רוח ובחירת מדיניות בהקשרים שונים.

אותות phasic dopamine יכולים לקודד פער בין תוצאה צפויה לתוצאה שהתקבלה ולאפשר עדכון ערכים ומדיניות פעולה. אבל error prediction איננו תיאוריה מלאה של מוטיבציה. tonic, signalling סוג רצפטור, יעד ההשלכה וההיסטוריה של המעגל משפיעים גם הם על מאמץ, vigor והיכולת לבחור תוצאה דחויה.

Serotonin, גמישות והתמדה

מודולציה serotonergic היא תלויה רצפטור ויכולה לשנות פלסטיות סינפטית, גמישות התנהגותית והאיזון בין persistence לשינוי. עלייה ב serotonin לכן אינה "תוספת אושר". אותה מערכת יכולה להשתתף בחישובים שונים במיקום ובזמן שונים.

הנקודה חשובה משום שמצב רוח הוא תכונה מתהווה של מערכת מוח גוף סביבה. transmitter יכול לשנות רכיב חשוב בלי למפות אחד לאחד אל החוויה המודעת.

התמכרות ודיכאון

בהתמכרות, הכמיהה יכולה להישאר חזקה גם כאשר ההנאה המיידית נמוכה. ערך incentive נלמד, הרגל, סטריס ורמזים סביבתיים ממשיכים לארגן פעולה. אדם יכול לומר בכנות שהחומר כבר אינו מהנה ובאותו זמן להרגיש שהפעולה עדיין כמעט אוטומטית.

בדיכאון, ירידה ב vigor ובפעולה מכוונת עתיד יכולה לכלול חישובים מוטיבציוניים בלי שמשמעות הדבר שריכוז של transmitter יחיד מסביר את התסמונת. עתיד יכול להישאר נראה קוגניטיבית ולהיות חלש דינמית. האדם יודע מה חשוב ועדיין כמעט אינו מרגיש כוח תנועה אליו.

עדשת Flow Hijacked

המודל של Flow Hijacked משתמש ב dopamine וב serotonin כדוגמאות לחלוקה מחדש של נגישות לפעולות. אפשרות עתידית יכולה להישאר במודעות אך להיות קשה מאוד לכניסה, בעוד פעולה מוכרת בעלת ערך גבוה נעשית נגישה במהירות.

הכמות המעניינת איננה pleasure. היא ההסתברות המשתנה שמדיניות פעולה אחת תגבר על המתחרות. מכאן נוצר הגשר לשאלה הגדולה יותר: כיצד קורה שמחר אינו מצליח להתחרות במה שזמין עכשיו.

עמדת הראיות: גבוהה לתפקידי dopamine בלמידה ולמודולציה serotonergic תלויה רצפטור, גבוהה נגד הסבר של חומר אחד מול רגש אחד. מקורות עוגן: A68, A67, A21, A20, A14, A13,

6. האקולוגיה הכימית של

מצב

אין מצב שבנוי מחומר אחד

אף מצב מוחי אינו נבנה מ transmitter יחיד. inhibition, ו excitation בקרה endocannabinoid רטרוגרדית, opioids אנדוגניים, orexin, CRF ופפטידים נוספים יוצרים את הרקע שבו serotonin, dopamine, noradrenaline ו acetylcholine פועלים. התמונה המתאימה יותר היא אקולוגיה כימית ולא שורת חוגות נפרדות.

המערכות Glutamate ו GABA מספקות חלק גדול מן התשתית הסינפטית המהירה שעליה נשענות יציבות ופלטטיות. אבל הפרעה פסיכיאטרית אינה "יחס E/I גלובלי אחד. האיזון הוא מקומי, משתנה ותלוי מעגל. מערכת יכולה להיות hyperexcitable במסלול אחד ו responsive under באחר.

הגוף בתוך המנגנון

מערכת Endocannabinoids פועלת לאחר בסינפסות רבות ומשנים שחרור, הסתגלות לסטרס ולמידה. opioids אנדוגניים מחברים כאב, reward ותהליכים חברתיים רגשיים. orexin ו CRF מדגימים את הממשק בין עוררות, סטרס ומוטיבציה. כאן קשה מאוד להפריד מוח מגוף.

הטיפול Ketamine הוא דוגמה קלינית חשובה לכך שהפרעה glutamatergic קצרה יכולה להוביל למפל של שינויים פלסטיים ורשתיים. הדיון הטיפולי לכן עובר מאירוע רצפטורי יחיד אל חלון של susceptibility ולמידה.

קריאה קלינית ועדשת Flow Hijacked

תרופה, שינה, סטרס, חומר פסיכואקטיבי וגירוי יכולים לשנות את הרקע שבו ההתערבות הבאה מתקבלת. זו שאלה מנגנונית וגם שאלה של בטיחות. אינטראקציות יכולות לשנות threshold, seizure עוררות, לחץ דם או קוגניציה גם כאשר כל רכיב מוכר בפני עצמו.

במודל Flow Hijacked, $m(t)$ מייצג את ההקשר הנוירומודולטורי והפיזיולוגי לצד מצב הרשת המהיר. אותה התערבות $u(t)$ יכולה לכן להוביל למסלול אחר תחת אקולוגיה כימית אחרת. זה גם החיבור הישיר ל Before Body Thought: מצב אוטונומי ואינטרוספטיבי יכול לשנות את תנאי הפתיחה עוד לפני שהסבר מודע נכנס לתמונה.

עמדת הראיות: גבוהה לגבי מודולציה כימית תלויה מצב, בינונית לגבי הסקות טיפוליות בין מערכות. מקורות עוגן: A69, A68, A67, A15, A07,

חלק שני : להפריע למערכת

7. הפרעה מגנטית

מן הסליל אל הקורטקס

טיפול TMS נראה מבחוץ פשוט: סליל מעל הקרקפת, קליק, וזרם מושרה בקורטקס. בפועל, המינון הביולוגי אינו המספר שעל המכשיר. גיאומטריית הסליל, הכיוון, האנטומיה, פיזור השדה החשמלי, intensity, דפוס הפעילות, מצב הבסיס והקישוריות של הרשת קובעים יחד מה המוח באמת מקבל.

שדה מגנטי שמשתנה במהירות משרה שדה חשמלי. האלמנטים העצביים שמגיבים תלויים בכיוון ובאנטומיה המקומית. rTMS, iTBS ו cTBS מנסים ליצור שינוי שחורג בזמן מעבר לרכבת הפעילות, לעיתים באמצעות מנגנונים שמתוארים כ like. plasticity

המינון אינו הכפתור

המדד threshold Motor הוא כלי כיול שימושי, אבל אינו מדד אוניברסלי למינון בכל יעד. המערכת המוטורית נגישה למדידה. יעד פרה פרונטלי שונה בקיפול, בעומק ובקישוריות. E field modeling מדגים כיצד אותו scalp position יכול ליצור שדות שונים בין אנשים.

גם הזמן הוא חלק מן המינון. structure, burst frequency, מספר הפעילות, interval session inter ומספר הימים מתחברים למצב ולהיסטוריית הפלסטיות. שם של פרוטוקול דוחס את כל הממדים האלה למילה אחת ולעיתים יוצר תחושה מופרזת של סטנדרטיזציה ביולוגית.

יעילות מבוססת ומנגנון חלקי

ל rTMS ול TBS יש בסיס מבוסס בדיכאון בפרוטוקולים מסוימים. ניסויי sham, מטא אנליזות והנחיות בטיחות מצדיקים שימוש קליני. במקביל, after effects פיזיולוגיים משתנים מאוד בין ובתוך אנשים, וההסבר המדויק של השפעתם הטיפולית נשאר חלקי.

שיטות modeling field E individual i targeting Connectivity משפרים את הסבירות שהמערכת הרלוונטית אכן מקבלת את השדה הרצוי. עם זאת, שיפור בהיגיון המנגנוני אינו מבטיח עלייה ממוצעת ביעילות, והמטא אנליזה הקיימת עדיין אינה מוכיחה עליונות כללית של targeting personalized על targeting fixed טוב.

עדשת Flow Hijacked

טיפול TMS מדגים היטב את G במודל: מידת הצימוד בין input חיצוני למערכת תלויה בגיאומטריה, במצב ובמיקום ברשת. אותה פעימה פיזיקלית יכולה להיות הפרעה אפקטיבית אחרת משום שהמערכת המקבלת השתנתה. לכן היעד אינו רק coordinate. הוא נקודת כניסה לרשת שתלויה גם במצב. השאלה העמוקה אינה רק איפה הפעימה פגעה, אלא איזה מעבר נעשה

בעקבותיה סביר יותר או פחות.

עמדת הראיות: גבוהה לפרוטוקולי דיכאון נבחרים ולמסגרות בטיחות, בינונית למנגנוני הפלסטיות הספציפיים ולעליונות של personalization. מקורות עוגן: A34. A33, A32, A31, A27, A25, A24, A23,

8. קצבים חשמליים

משפחה של טכנולוגיות

גירוי חשמלי מחליף את הקליק של TMS בזרמים חלשים דרך הקרקפת, אבל השם המשפחתי מסתיר הבדלים גדולים. tDCS מטה polarization ממברנלי בעדינות. tACS מנסה לקיים אינטראקציה עם rhythms קיימים. tRNS מפזר אנרגיה על פני טווח תדרים. interference temporal מנסה ליצור envelope בתדירות נמוכה בעומק באמצעות שדות בתדר גבוה שמצטלבים. אלה אינן גרסאות של אותו טיפול. ב tDCS המצב הקיים חשוב במיוחד משום שבדרך כלל אין forcing של spikes אלא bias של excitability. ב tACS השאלות הן frequency phase, ויחס ל oscillations אנדוגניות. ב tRNS מנגנוני resonance stochastic אפשריים אך אינם מוכחים בכל שימוש. interference temporal הוא עדיין בעיקר הישג הנדסי בדרך להוכחת תועלת פסיכיאטרית.

tRNS | tACS tDCS,

מטא אנליזה ברמת participant individual תומכת באפקט antidepressant ממוצע צנוע ל tDCS. זהו אפקט שיכול להיות משמעותי קלינית בלי להיות דרמטי. שונות במונטאז', current, מספר sessions, תרופות וחומרת הדיכאון חשובה במיוחד כאשר האפקט הממוצע קטן.

ב tACS וב tRNS קיימים אותות מבטיחים, אך בסיס הראיות קטן והטרוגני יותר מזה של TMS בדיכאון. טווח הפרמטרים עצום, ולכן אסור לבחור בדיעבד frequency שהצליח ולתאר אותו כמנגנון מבוסס בלי שחזור.

interference Temporal

הרעיון של interference temporal מלהיב משום שהוא מבקש להגיע לעומק בלי השתלה. מחקרים אנושיים כבר מראים feasibility והשפעות פיזיולוגיות. עדיין אין מכאן קפיצה לגירוי סלקטיבי ומבוסס של מעגלים פסיכיאטריים עמוקים.

פיזור השדה, רגישות התא ל envelope והקשר בין השדה הפיזיקלי לתגובה העצבית עדיין נמצאים במחקר. לכן הסטטוס הנכון הוא טכנולוגיה מתהווה בעלת ערך אסטרטגי גבוה.

Flow Hijacked עדשת

הגישות החשמליות הופכות את התזמון לגלוי. אם מערכת מתנודדת, קיימים רגעים שבהם perturbation מתחבר היטב ורגעים שבהם אותו

perturbation כמעט מחטיא את החלון. בעיית הבקרה איננה רק כמה אנרגיה ניתנה, אלא מתי המערכת רגישה.

מכאן הדרך ל loop closed קצרה מבחינה רעיונית: מודדים phase או state, מזהים חלון, מתערבים ומודדים שוב. ההבטחה גדולה, ורמת הראיות חייבת להתקדם יחד איתה ולא מאחוריה.

עמדת הראיות: בינונית ל tDCS בדיכאון, נמוכה עד בינונית ל tACS ול tRNS בפסיכיאטריה, מתהווה ל interference. temporal מקורות עוגן: A39. A38, A37, A36, A35,

9. הפרכוס כטיפול

למה ECT מחייב צניעות

טיפול ECT מערער סיפורים פשוטים משום שהוא בו זמנית טיפול יעיל מאוד ומנגנון שאינו מצטמצם להסבר יחיד. פרכוס טיפולי מבוקר יכול להביא לשיפור מהיר בדיכאון קשה, כולל מצבים שבהם עצם ההמתנה מסוכנת. ובכל זאת, אף הסבר מולקולרי, רשתי או אנדוקריני יחיד לא זכה בזכות להיקרא "המנגנון" של ECT.

זהו שיעור חשוב לנוירומודולציה בכלל. יעילות קלינית אינה מחכה עד שהמנגנון יהיה פתור לחלוטין. טיפול יכול להיות מבוסס באמצעות תוצאות עקביות גם כאשר השרשרת הסיבתית מן ההתערבות ועד להחלמה יציבה עדיין חלקית. גם ההפך נכון: מנגנון אלגנטי אינו מבטיח טיפול יעיל.

הפרעה רחבת מערכת

טיפול ECT שונה מגירוי קורטיקלי מוקדי מפני שהפרכוס הוא אירוע דינמי גדול. הוא משנה פעילות רשתית, מצב נוירואנדוקריני, perfusion ומסלולים רבים הקשורים לפלסטיות. מחקרי הדמיה חוזרים ומוצאים שינויים מבניים

ותפקודיים לאחר טיפול, אך הקשר בין אותם שינויים לבין שיפור סימפטומטי אינו יציב מספיק כדי להפוך נפח או connectivity למנגנון יחיד.

גם הביטוי "reboot" למוח" אינו מדויק. reboot מרמז על מחיקה והתחלה מחדש, בעוד ECT פועל על מערכת ששומרת היסטוריה, למידה וזהות. תיאור טוב יותר הוא perturbation חזק שאחריו תקופה של ארגון מחדש ואדפטציה פלסטית.

יעילות וקוגניציה

טיפול ECT נשאר אחד הטיפולים היעילים ביותר לדיכאון קשה ועמיד. השאלה אינה האם הוא מסוגל לעבוד, אלא כיצד למקסם efficacy ובמקביל לצמצם נטל, relapse והשפעות קוגניטיביות. electrode, dose width, pulse placement, ביחס ל threshold seizure ותדירות הטיפול משפיעים על האיזון.

ההשפעות הקוגניטיביות דורשות ניסוח מדויק. בלבול זמני והפרעת זיכרון הם תופעות ממשיות, ותלונות על memory autobiographical יכולות להיות משמעותיות מאוד לאדם. מצד שני, דיכאון קשה עצמו פוגע בקוגניציה ושיפור במחלה יכול לשפר תחומים מסוימים. סקירות ארוכות טווח אינן מצדיקות סיפור של הידרדרות קוגניטיבית גלובלית בלתי נמנעת, אך ממוצעים אינם מבטלים חוויה אינדיבידואלית.

MST כנסיון לעדן את ההפרעה

הגישה therapy seizure Magnetic מבקשת לגרום לפרקוס טיפולי באמצעות induction מגנטי ממוקד יותר. ההיגיון הוא לשמר רכיב טיפולי אפשרי של seizure תוך צמצום engagement של אזורים שאינם נדרשים. הנתונים ההשוואתיים מתפתחים אך בסיס הראיות עדיין קטן משמעותית מזה של ECT.

זהו דפוס חוזר בהנדסת neuromodulation: לנסות לשמר את המרכיב שנחשב סיבתי ולהפחית engagement. collateral האלגנטיות של ההנדסה עדיין חייבת לעמוד במבחן קליני עצמאי.

עדשת Flow Hijacked

טיפול ECT מדגים ש perturbation גדול יכול לשנות מסלול פתולוגי בלי לבחור target מקומי אחד. במונחי accessibility, ייתכן שההתערבות משנה זמנית את מבנה המעברים ופותחת גישה למצבים שהיו פחות נגישים. ואז עולה שאלת העמידות: מה גורם למערכת להישאר ברפרטואר בריא יותר לאחר שההפרעה החריפה הסתיימה.

השאלה הזאת מובילה באופן טבעי ל treatment, continuation תרופות, שינה, סביבה חברתית ולמידה. פתיחת מעבר איננה זהה לייצוב היעד.

עמדת הראיות: גבוהה ליעילות ECT, בינונית למנגנון ספציפי, מתהווה עד בינונית ליתרון ההשוואתי של MST. מקורות עוגן: A40, A41, A42, A43, A44, A45.

10. הוואגוס כשער לפלסטיות

עצב שחוצה רמות

הוואגוס מעניין במיוחד מפני שהוא מחבר ויסות גופני, גרעיני גזע מוח ומערכות נוירומודולטוריות רחבות. VNS מושתל התחיל באפילפסיה ובהמשך נכנס לדיכאון עמיד. גישות transcutaneous מבקשות להגיע לענפים אאוריקולריים או צוואריים בלי ניתוח. קו מחקר נוסף מצמיד stimulation קצר לאירוע התנהגותי מסוים כדי להטות פלסטיות לעבר מה שקורה באותו רגע.

אלה אינם אותו טיפול. VNS כרוני מושתל, VNS paired ו taVNS נבדלים במינון, בראיות ובמנגנון המשוער ולכן צריך להציג אותם בנפרד.

VNS מושתל בדיכאון

ב depression, resistant treatment ל VNS מושתל יש פרופיל מעניין שבו השיפור יכול להופיע לאט ולהישאר לאורך זמן אצל חלק מן המטופלים. ראיות observational ארוכות טווח תומכות בתועלת באוכלוסיות נבחרות, אך מבנה הראיות שונה מניסוי קצר וגדול עם sham. ניתוח, device

burden והתחלה איטית משנים את חישוב התועלת מול הסיכון.

גם המנגנון מבוזר. afferents של הוואגוס משפיעים על nuclei בגזע המוח שמקרינים למערכות noradrenergic ו cholinergic רחבות המעורבות בעוררות ובפלסטיות. זו דוגמה טובה לאופן שבו input פריפרי יכול לשנות susceptibility מרכזי בלי להיות target קורטיקלי ישיר.

taVNS

מטא אנליזות של taVNS בדיכאון מציגות signal מעודד, אך איכות הראיות נמוכה יותר והפרוטוקולים משתנים מאוד ב frequency, site, stimulation condition control intensity, duration. גירוי באוזן אינו שקול ביולוגית ל VNS מושתל, ולכן אסור להעביר confidence ממודאליות אחת לאחרת כאילו הן אותה התערבות.

גם blinding קשה כאשר התחושה שונה בין active ל sham. במחקרים קטנים, expectation יכולה להגדיל אפקטים. לכן הסטטוס הראוי הוא emerging ולא established.

Pairing ופלסטיות מכוונת

העבודה המושגית החזקה ביותר ב VNS מגיעה אולי משיקום. כאשר stimulation קצר מצומד שוב ושוב לתנועה מוצלחת או לאירוע חושי, אפשר להטות פלסטיות לעבר המעגל הפעיל. זהו principle of proof חזק: **תזמון יכול להפוך אות מודולטורי רחב ללמידה ספציפית למשימה.**

המעבר לפסיכיאטריה סביר מבחינה מנגנונית אך עדיין אינו מוכח. pairing

עם extinction, exposure, עבודה קוגניטיבית או signal חברתי דורש ניסויים משלו. מנגנון שנבנה היטב בשיקום מוטורי אינו הוכחה לטיפול ב PTSD או התמכרות.

עדשת Flow Hijacked

הגישה VNS Paired היא דוגמה מוחשית לשינוי H, כלל הלמידה, בזמן שהחווייה מספקת את התוכן. stimulation אינו מקודד את התנועה או הזיכרון. הוא מסמן חלון שבו האירוע המקביל מקבל משקל פלסטי גדול יותר.

מכאן העיקרון: modulation יכולה לפתוח שער, והחווייה קובעת מה יעבור בו. בהקשרים מסוימים context אינו מעטפת סביב טיפול ביולוגי. הוא חלק מן המנגנון.

עמדת הראיות: בינונית לתועלת ארוכת טווח של VNS מושתל ב TRD נבחר, נמוכה עד בינונית ל taVNS, גבוהה לעיקרון plasticity paired מחוץ לפסיכיאטריה. מקורות עוגן: A56, A57, A58, A59, A60.

11. גישה לעומק

בעיית העומק

חלק מן ההיפותזות הפסיכיאטריות נוגעות למבנים עמוקים שקשה להשפיע עליהם באופן סלקטיבי מן הקרקפת. כאן מופיע off trade ברור. DBS מעניק גישה ישירה וכרונית באמצעות השתלה וניתוח. ultrasound focused מבטיח גישה עמוקה ולא פולשנית אך עדיין צעיר מאוד כטיפול פסיכיאטרי. היכולת הטכנית להגיע ל target והראיות לכך שטיפול במחלה עובד הן שתי שאלות שונות.

עומק גם אינו שקול לחשיבות. node קורטיקלי שטחי יכול להשפיע על מעגל עמוק דרך, connectivity, ומטרה עמוקה יכולה להיכשל אם היא נקודת כניסה לא נכונה לרשת. הבעיה היא גישה למעגל סיבתי, לא יוקרה אנטומית.

DBS והלקח של מסילות

טיפול DBS מעביר stimulation דרך אלקטרודות מושתלות. ב disorders movement נלמד במשך שנים שהתוצאה תלויה לא רק בשם ה nucleus אלא גם במסילות שנפגעות או מגויסות. הפסיכיאטריה

לומדת את אותו שיעור. connectomics ו tractography מראים לעיתים engagement של bundles fiber שחזה outcome טוב יותר מאשר מרחק מ coordinate מסוים.

ב OCD קשה ועמיד קיימות ראיות מבוקרות ו participant individual שתומכות באפקט טיפולי משמעותי אצל מטופלים שנבחרו בקפידה. זהו טיפול פולשני ומרכזי מומחים, אבל הוא חצה רף ראיתי גבוה יותר מרבות מן האפליקציות הפסיכיאטריות האחרות של DBS.

דיכאון והתמכרות

ב TRD קיימים responders מרשימים, cohorts ארוכי טווח ותובנות רשת חשובות. במקביל היו גם trials randomized שליליים או מעורבים. לכן המסקנה הנכונה אינה ש DBS נכשל וגם לא שהוא established. התחום מחקרי, זה, engagement network phenotype, target, ועיצוב הניסוי עדיין אינם סגורים.

ב addiction התחום מוקדם יותר. המחקרים האנושיים קטנים ולעיתים uncontrolled. accumbens nucleus מושך מבחינה מנגנונית בגלל reward ו action, אבל הסיכון האתי גבוה ואין בסיס לשימוש שגרתי.

ultrasound Focused

הטכנולוגיות LIFU או tFUS מאפשרות focusing פיזיקלי לעומק ברמת מילימטרים באופן שקשה להשיג ב TMS או tES רגילים. מחקרים אנושיים

מצטברים ומראים modulation, physiological וניסויים פסיכיאטריים ראשוניים מתחילים להופיע. סקירות בטיחות מעודדות בטווחי הפרמטרים שנבדקו, אך safety term long modeling, skull standardization, efficacy עדיין מתפתחים.

הטכנולוגיה ראויה להשקעה דווקא משום שהפוטנציאל אמיתי. בגלל זה צריך להקפיד עוד יותר לא להפוך feasibility human in first להוכחת טיפול.

עדשת Flow Hijacked

גישת Deep access משנה את G במודל: הוא יוצר מסלולי צימוד חדשים שדרכם controller חיצוני יכול להשפיע על המערכת. אבל control נשאר תלוי רשת. coordinate עמוק מועיל רק אם שינוי שם משנה את transition structure שרלוונטי לבעיה.

העתיד הסביר משלב access עם estimation: state לא רק להגיע עמוק יותר, אלא לפגוע במסילה הנכונה בזמן הנכון ולדעת שהמעגל שאכן רצינו לשנות השתנה.

עמדת הראיות: בינונית עד גבוהה ל DBS ב OCD קשה ועמיד, נמוכה עד בינונית ומחקרית ב TRD, נמוכה ב addiction, פוטנציאל טכני גבוה אך efficacy פסיכיאטרי מוקדם ב LIFU/tFUS. מקורות עוגן: A48, A47, A46, A66. A65, A64, A63, A62, A61, A51, A50,

חלק שלישי : היעד הוא מעגל וזמן

12. מנקודה לרשת

הקואורדינטה איננה ה target

תחום Brain stimulation מעדיף coordinates מפני שהם שימושיים. ניוירוכירורג צריך trajectory. מפעיל TMS צריך מיקום. מהנדס צריך model. field אבל ה target הקליני כמעט אף פעם אינו הקואורדינטה עצמה. הוא התבנית של הקשרים שהופכת perturbation באותה נקודה למשמעותי.

בדיכאון זה נעשה ברור במיוחד. אתרי DLPFC שקשורים לתוצאה טובה יותר ב TMS נוטים להיות בעלי יחסים תפקודיים מסוימים ל sgACC. ב outcome DBS, עשוי להיות קשור ל engagement של matter white pathways ולא רק לשאלה אם contact נמצא בתוך nucleus מסוים.

BA25 בלי "מרכז דיכאון"

ה sgACC המזוהה לעיתים עם BA25, הוא node חשוב מאוד בספרות הדיכאון. הוא גם קל מאוד לפישוט יתר. אסור לקרוא לו depression center. הוא פועל בתוך רשת שכוללת medial ו lateral prefrontal

thalamus striatum, structures, limbic cortex, ומערכות אוטונומיות. הערך שלו הוא יחסי. target cortical יכול להיות יעיל בגלל connectivity אליו. contact עמוק יכול להיות יעיל בגלל pathways fiber שהוא מגייס. היחידה המנגנונית עוברת מנקודה למעגל.

causality אינה connectivity Functional

מדד connectivity Functional הוא תלות סטטיסטית ולא הוכחת השפעה סיבתית. שני אזורים יכולים להשתנות יחד בגלל global input, common state או מסלול עקיף. targeting מבוסס connectivity מתחזק כאשר הוא מתכנס עם effects stimulation tractography, mapping, lesion ו outcomes. prospective

לכן connectomics איננו רק correlation חסר ערך, אבל גם לא causality אוטומטי. הטענות החזקות ביותר נוצרות כאשר כמה שיטות שונות מגבילות את אותה היפותזה מעגל.

הבדלים בין אנשים

קיפול קורטיקלי, מסילות matter white וארגון network functional משתנים בין אנשים. coordinate ממוצע הוא. MRI approximation אישי, tractography ו E field modeling יכולים לצמצם mismatch. השאלה הפתוחה היא כמה מן הדיוק האנטומי הנוסף הופך ליתרון קליני.

DBS מילימטרים יכולים לשנות fiber engagement. ב TMS, scan state resting individualized יכול להוסיף מידע אבל גם noise.

personalization מועיל רק אם ה signal שהוא מוסיף גדול מן האי ודאות שהוא מכניס.

עדשת Flow Hijacked

יעד רשתי הוא point: control מקום שבו perturbation מקבל leverage על transitions חשובים. leverage גבוה אינו זהה לפעילות גבוהה. node שקט יחסית יכול להיות אסטרטגי אם הוא יושב על מסילות שמגבילות את הזרימה בין מצבים.

כאן נוצר החיבור ל control network theory. אבל controllability metrics תלויים במודל רשת, לעיתים ליניארי ומופשט. הם היפותזה על leverage ולא מדידה ישירה של שליטה פסיכולוגית.

עמדת הראיות: גבוהה לחשיבות רשתית, בינונית עד גבוהה ל targets מסוימים מבוססי connectivity, תלויה מודל לגבי controllability פורמלי. מקורות עוגן: A55, A54, A51, A50, A33, A31, A21, A19, A17, A16.

13. המצב שאותו מגרים

משנה

אותה פעימה, מערכת אחרת

אם dependence state אמיתי, טיפול עתידי יצטרך להיות state aware. הקושי הוא להחליט מה פירוש state בפועל. phase אוסצילטורי. engagement arousal במשימה. מצב אוטונומי. intensity. symptom. state latent רב משתני. כנראה שאין תשובה אחת לכל target וטכנולוגיה.

הטענה הבטוחה אינה שקיים marker state אוניברסלי. הטענה היא שהתגובה תלויה במערכת שאליה stimulation נכנס, וחלק מן התלות הזאת ניתן למדידה.

Phase ואקטיביליות

במערכות מוטוריות ותפיסתיות, אפקט הגירוי יכול להשתנות לפי oscillatory phase ולפי preactivation. אוכלוסייה קרובה לסף מגיבה אחרת מאוכלוסייה inhibited או עסוקה בחישוב מתחרה. מכאן ההיגיון ב EEG stimulation. locked phase | triggered

אבל phase אינו EEG scalp destiny. הוא projection חלקי ורועש של מקורות מבוזרים, ו targets deep אינם תמיד מיוצגים היטב. loop closed timing צריך להראות שה signal הנמדד מנבא תגובה בעלת משמעות, לא רק שניתן לעקוב אחריו טכנית.

עוררות, סטרס ותרופות

אדם שמגיע אחרי deprivation sleep או stress acute אינו באותו מצב פיזיולוגי של יום רגוע. שינוי ב anticonvulsant benzodiazepine, או stimulant יכול לשנות cortical excitability, seizure threshold, attention | plasticity.

גם אם גודל האפקט הקליני עדיין אינו ידוע לכל משתנה, הרלוונטיות המנגנונית ברורה. trials | clinics צריכים לתעד גורמים שמשנים state מספיק טוב כדי לפרש outliers ואירועי בטיחות.

Priming והפעלת רשת

אפשר גם ליצור state באופן מכוון. task קוגניטיבי, reactivation של cue memory, של exposure או תנועה יכולים להפעיל מעגל לפני stimulation. אז אפשר לנסות לכוון לא רק anatomy אלא computation פעיל.

העיקרון נתמך טוב יותר בניסויים פיזיולוגיים מאשר בפרוטוקולים פסיכיאטריים שגרתיים. אין להניח שהפעלת symptom לפני stimulation תמיד טובה. לפי timing וכללי plasticity היא יכולה להחליש, לחזק או לא לשנות דבר.

עדת Flow Hijacked

במודל, x_0 הוא תנאי ההתחלה. accessibility תלויה במקום שממנו יוצאים. transition שקל לבצע מ state אחד יכול להיות קשה מאוד מ state אחר תחת אותו input.

זה מוביל לעיקרון ניסויי ברור: למדוד state, לבצע stratification או triggering, ולשאל האם אותה התערבות nominal נעשית צפויה יותר. החלק הקריטי הוא validation prospective ולא הסבר בדיעבד.

עמדת הראיות: גבוהה לתלות פיזיולוגית במצב, מתהווה לאלגוריתמים פסיכיאטריים robust שמפעילים stimulation לפי state. מקורות עוגן: A73, A67, A53, A52, A26, A25,

14. מינון הוא גם זמן

מעבר ל intensity

ברפואה מינון מתואר לרוב ככמות. ב neuromodulation זה אינו מספיק. אותו מספר pulses יכול להינתן ב structure burst שונה, frequencies שונים, מרווחים שונים ומספר ימים שונה. מכיוון ש plasticity תלויה בהיסטוריה, הזמן עצמו הופך לחלק מן המינון.

זה בולט ב TMS, accelerated שבו ניתנים כמה sessions ביום. היתרון ברור: אם אפשר לדחוס טיפול בבטיחות, שיפור יכול להגיע מהר יותר והנגישות לטיפול עשויה להשתפר. אבל הדחיסה משנה את הבעיה הביולוגית משום שה session הבא מגיע לפני שההשפעה הקודמת בהכרח התייצבה.

מרווח ומטא פלסטיות

המרווח Inter session interval יכול לקבוע אם perturbations מצטברים, מגיעים לרוויה או מפעילים homeostatic opposition. המרווח האופטימלי כנראה אינו אוניברסלי. הוא יכול להשתנות עם medication intensity, והפיזיולוגיה ההתחלתית.

מכאן ההבחנה בין dose calendar לבין dose. biological שני קורסים עם אותו pulses total יכולים להוביל למסלולים שונים בגלל מבנה הזמן שלהם.

iTBS accelerated ו SNT

הפרוטוקול Stanford therapy neuromodulation ופרוטוקולים דומים של iTBS accelerated הראו responses antidepressant מהירים בניסויים מבוקרים. replication גדול יותר ו response dose מחזקים את האפשרות שמדובר באפקט אמיתי ולא באנקדוטה של center יחיד.

עם זאת, specialized, pulse targeting, counts גבוהים, לוחות טיפול אינטנסיביים ומידע מוגבל יותר על comparison term long לא מאפשרים לקצר את הספרות למשפט "יותר sessions ביום טוב יותר". התרומה היחסית של spacing targeting ו dose total עדיין אינה מופרדת לחלוטין.

עמידות

יש להבחין בין response Rapid לבין response durable כשתי שתי תוצאות שונות. טיפול יכול להזיז את המערכת במהירות ועדיין לדרוש change behavioral medication, maintenance, או קורסים חוזרים. עמידות צריכה להימדד ולא להיות מוסקת מתוך remission חריף.

אותו עיקרון חל על ECT, VNS, DBS וטכנולוגיות מתהוות. לכל modality חתימת זמן משלה: perturbation מידי, adaptation מאוחר, effect cumulative ודינמיקת relapse.

עדשת Flow Hijacked

ב framework accessibility קיים T. horizon transition יכול להפוך נגיש מאוד לאורך שעות ולא להישאר כזה לאורך חודשים. cost control יכול לרדת זמנית ואז לעלות מחדש כאשר המערכת מתארגנת.

הזמן לכן נמצא בתוך המנגנון ולא רק ביומן התורים. השאלה איננה רק האם intervention עובד, אלא מתי, לכמה זמן, וכיצד ההיסטוריה שהוא יוצר משנה את intervention הבא.

עמדת הראיות: בינונית עד גבוהה ל iTBS accelerated ול SNT בדיכאון, גבוהה לתלות בזמן של plasticity, לא מלאה לגבי spacing אוניברסלי. מקורות עוגן: A30, A29, A28, A12, A11, A10,

15. ההבטחה והמגבלות של personalization

Personalized אינו מושג אחד

“נירומודולציה מותאמת אישית” יכולה להיות targeting לפי anatomy, field, E individualized tractography, connectivity, functional biomarker target, specific symptom EEG, timing מבוסס selection או dose. individualized אלה התערבויות שונות תחת תווית אחת מושכת.

מבחינת first principles, ההיגיון חזק. brains שונים. fields שונים. networks שונים. symptoms שונים. יהיה מפתיע אם coordinate ומינון אחד יהיו אופטימליים לכולם. אבל plausibility איננה clinical superiority.

גם המדידה האישית רועשת

תהליך Personalization מוסיף, measurements, ולכל measurement יש error. connectivity state resting pipeline. וב. tractography מכיל false positives ו false negatives. field E models תלויים ב segmentation וב assumptions של conductivity. EEG biomarker משתנה עם state ו artifact.

שיטה אישית מועילה רק אם המידע שהיא מוסיפה גדול מן האי ודאות שהיא מכניסה. measure unstable repeated יכול להיות גרוע יותר מ target population יציב.

מה הראיות אומרות עכשיו

גישת targeting Connectivity קיבלה תמיכה מנגנונית חזקה והוא עזר לארגן ממצאים מוצלחים ב TMS וב sgACC individualized DBS. relationship ו engagement tract הם כיוונים חשובים. אבל meta analysis מ 2025 לא מצאה עליונות כוללת משכנעת של personalized rTMS מול fixed targeting.

זה אינו אומר ש personalization חסר ערך. זה אומר שהחבילה ההטרוגנית שנושאת את השם הזה עדיין לא הראתה יתרון קליני אחיד. subgroups, algorithms ו measurements טובים יותר עשויים לשנות זאת.

Biomarkers

סמן biomarker Predictive צריך לעשות יותר מלהיות correlated עם outcome במדגם שבו התגלה. הוא צריך generalize, prospectively, להוסיף מידע מעבר למנבאים קליניים, להיות יציב מספיק להחלטה ולכלל הפחות להיות קשור למנגנון שמסביר מדוע פעולה על פיו אמורה לעזור.

ב neuromodulation psychiatric יש הרבה biomarkers candidate ומעטים שעומדים בכל הקריטריונים האלה. biomarker תוך אישי עדיין יכול להיות שימושי ב stimulation adaptive גם אם הוא אינו marker אבחנתי אוניברסלי.

עדשת Flow Hijacked

אפשר להבין personalization כאמידה של geometry מקומית של accessibility אצל מערכת מסוימת. המטרה אינה לבנות סיפור חד פעמי לכל אדם, אלא להעריך איזה perturbation מקבל leverage בהינתן state anatomy, והיסטוריה מסוימים.

המסגרת אף מרמזת ש personalization אמיתי עשוי להיות conditional ולא static. target טוב יכול להשתנות ככל שהמערכת משתנה. מכאן מגיעים ישירות ל closed loop.

עמדת הראיות: rationale מדעי חזק, evidence מעורב ל superiority קליני ממוצע, מתהווה ל personalization אדפטיבי ותלוי מצב. מקורות עוגן: A55, A54, A53, A52, A51, A50, A33, A32, A27.

חלק רביעי : פסיכיאטריה אדפטיבית

16. למדוד, להסיק, להתערב

ולמדוד שוב

מפרוטוקול לבקר

רוב הנירומודולציה הקלינית עדיין פועלת ב open loop. בוחרים פרוטוקול, מפעילים אותו שוב ושוב ומודדים outcome בקצב איטי יחסית. closed loop משנה את הארכיטקטורה: המערכת נמדדת, state רלוונטי מוערך, stimulation משתנה בהתאם, ולאחר מכן מודדים שוב. המטרה איננה רק automation. המטרה היא control. feedback.

ההיגיון חזק משום שסימפטומים פסיכיאטריים משתנים, states neural נודדים, והקשר בין setting device לבין effect neural אינו קבוע. אם המערכת משתנה, controller קבוע עלול להפוך עם הזמן לפחות מתאים ל state שאותו הוא מנסה להשפיע.

בעיית המדידה

לעיתים הבעיה הקשה ביותר אינה stimulation אלא signal sensing. ל closed loop צריך להיות ניתן למדידה ב noise to signal מספיק, קשור ל state החשוב, זמין בקצב הזמן המתאים ויציב מספיק כדי לכוון פעולה. biomarker שמנבא חומרת דיכאון פעם בחודש עשוי להיות חסר ערך לתזמון stimulation במילישניות. potential field local שנמדד מצוין יכול להיות חסר חשיבות קלינית אם אינו מייצג את התהליך הפתולוגי.

מערכות מושתלות נהנות מיכולת להקליט מעומק לאורך זמן. EEG, scalp signals autonomic | behavior פחות פולשניים אך רועשים ועקיפים יותר. ייתכן ש sensing רב מודאלי יהיה עדיף על signal יחיד, במחיר של complexity ועומס נתונים.

concept of Proof בפסיכיאטריה

מקרים פורצי דרך של personalized closed loop stimulation ב depression resistant treatment הראו שאפשר לזהות intracranial biomarker שקשור ל state סימפטומטי ולהפעיל stimulation באופן אדפטיבי. המשמעות המדעית גדולה: feasibility הודגם. המשמעות הקלינית עדיין מצומצמת: אין עדיין class treatment מבוסס.

המרחק בין 1 of N מרשים לבין טיפול פסיכיאטרי scalable הוא גדול. biomarkers יכולים להשתנות בין אנשים. implantation פולשני. symptoms משתנים לאורך זמן. algorithms יכולים controller drift. לומד יכול גם לטעות בדרכים שקשה להבין.

targeting circuit Adaptive

הכיוון הרחב יותר הוא שילוב, sensing connectivity, anatomy, ומבנה סימפטומטי כדי לבחור לא רק איפה אלא מתי וכיצד להתערב. כאן הגבול בין device לבין model מתחיל להיעלם. האובייקט הטיפולי הופך למערכת של, actuator controller, inference, sensor, ואדם.

זה יוצר שאלות רגולטוריות חדשות. מה בדיוק הוא הטיפול כאשר algorithm מתעדכן? כיצד מאמתים version חדש? מי אחראי כאשר performance משתנה? איך מנהלים false detections? שאלות כאלה אינן טכניות בלבד. הן חלק מן הבטיחות.

עדשת Flow Hijacked

גישת loop Closed היא הביטוי ההנדסי הישיר ביותר של Neuromodulatory Field. Accessibility מודדים מצב, מעריכים האם transition לא רצוי מתקרב או חלון טיפולי נפתח, מתערבים ואז מעדכנים את האמידה.

האלגנטיות של הרעיון אינה מאפשרת לדלג על הראיות. ההתקדמות החשובה הבאה איננה רק stimulation טוב יותר, אלא estimation state טוב יותר והוכחה prospective שה policy feedback אכן משפר outcomes שמעניינים את המטופל.

עמדת הראיות: rationale הנדסי גבוה, concept of proof פסיכיאטרי אך evidence קליני דל. מקורות עוגן: A53, A52, A49, A22, A17, A16, A76.

17. כאשר stimulation

פוגש חוויה

הטיפול אינו מסתיים כשהמכשיר נכבה

נהוג לדבר על neuromodulation כאילו האירוע החשוב מסתיים בסוף session. מחקרי plasticity מציעים אפשרות אחרת. perturbation יכול לשנות ממה המערכת מוכנה ללמוד אחר כך. אם זה נכון, החוויה סביב stimulation ואחריו יכולה להפוך לחלק מן השרשרת הסיבתית.

מכאן לא נובע שכל טיפול צריך להיות משולב אוטומטית עם psychotherapy. נובע שתזמון בין susceptibility ביולוגית לבין experience הוא משתנה שניתן לבדוק.

שילוב עם psychotherapy

מטא אנליזות של rTMS יחד עם CBT בדיכאון מצביעות על incremental benefit קטן עד בינוני בחלק מן ההשוואות. זה חשוב, אך אינו כלל

אוניברסלי. התוצאה אינה מוכיחה שכל plus neuromodulation psychotherapy היא synergistic, וגם אינה מזהה מנגנון יחיד.

ניסויי Combination trials קשים לתכנון משום שלשתי ההתערבויות יש timing dose, ו fidelity. האם העבודה הקוגניטיבית נעשתה בזמן stimulation, מיד אחריו או ביום אחר. האם המעגל הרלוונטי היה פעיל. האם therapy השתנתה בעקבות המכשיר. האם האפקט הוא פשוט יותר זמן טיפול. אלה שאלות ניסוי ולא סיבות לוותר על הרעיון.

reconsolidation | Reactivation

רעיון מפתה במיוחד הוא להפעיל memory פתולוגי ואז להתערב כאשר ה labile. trace הספרות על TMS עם reactivation memory או reconsolidation קטנה והטרוגנית. ההיגיון המנגנוני מספיק חזק כדי להצדיק מחקר, לא מספיק חזק כדי להבטיח rewriting מהימן של trauma או craving. memory.

ל reconsolidation יש boundary conditions. לא כל retrieval of strength and age error, prediction memory. destabilizes context memory, ו timing יכולים לקבוע אם updating בכלל נפתח. intervention שמחמיץ את החלון יכול לא לעשות דבר, ולעיתים אף לתרגל את הזיכרון במקום לשנותו.

Context ומשמעות

העיקרון רחב יותר מפסיכותרפיה פורמלית. therapeutic expectation, behavior ו safety environmental relationship, להשפיע על מה שנלמד כאשר plasticity משתנה. רואים את זה גם במחקר psychotherapy plus ketamine psychedelics, ושילובם, אם כי רמת הראיות שונה בכל תחום.

אסור להשתמש ב context כהסבר עמום לכל outcome. השאלה המדעית היא האם שינוי הקשר מוגדר משנה את אפקט ההתערבות הביולוגית המוגדרת מול control מתאים.

עדת Flow Hijacked

במודל, stimulation יכול לשנות H, כלל הלמידה, בזמן שה experience מספק input מובנה ל. א. חלון accessibility מוגברת ללא directional signal יכול להוביל לכל מקום, כולל חזרה ל attractor הישן והדומיננטי.

לכן "לפתוח את המוח" איננו מושג טיפולי מספיק. טיפול נמדד לפי transitions ולמידה שהוא מאפשר בפועל, לא לפי plasticity מופשטת.

עמדת הראיות: בינונית לשילובים מסוימים של rTMS ו CBT בדיכאון, נמוכה עד בינונית ל reactivation memory עם TMS כאסטרטגיה כללית, חזקה לעיקרון שמצב פלסטי וחוויה פועלים יחד. מקורות עוגן: A67, A59, A58, A73, A72, A71, A70, A69, A68,

18. ארבעה מבחני מאמץ

למה diagnosis אינו מספיק

מסגרת טובה צריכה לעמוד מול בעיות שונות. דיכאון, PTSD OCD, והתמכרות מטילים דרישות שונות על neuromodulation. הם שונים בסימפטומים, בקצב הזמן, בהיסטוריית הלמידה, בהיפותזות המעגליות וב outcome measures. לתאר את כולם כ"network disorder" אחד יהיה פשטני בדיוק כמו לתאר אותם כארבע מחלות חסרות קשר.

הערך של lens חוצה אבחנות הוא לשאול שאלות בקרה דומות ולאפשר תשובות שונות: אילו states שולטים, אילו transitions כושלים, מה משמר את הדפוס, היכן אפשר להשפיע, ומה חייב להילמד לאחר מכן.

דיכאון: עתידים שקשה להיכנס אליהם

בדיכאון יכולים להופיע states של reference self שלילי, ירידה ב reward responsiveness, שינוי בשליטה קוגניטיבית והיחלשות של future vigor. directed interactions בין default systems limbic ו executive salience, mode, circuit יחיד של

דיכאון.

הטיפול, ECT TMS ו VNS מספקים סוגים שונים של evidence לכך ששינוי דינמיקה רשתית יכול לשפר סימפטומים קשים. אבל response אינו שקול לנרמול connection אחד. חלק משתפרים מהר, חלק לאט, חלק אינם מגיבים, ו relapse נשאר בעיה דינמית נפרדת.

OCD: לולאות שמקבלות יותר מדי precision

הפרעת OCD היא אחד המקרים החזקים יותר ל DBS. psychiatric obsessions ו compulsions חוזרים יכולים להיקרא ככשל של, stopping resolution uncertainty ו selection action בתוך striato cortico cortical thalamo stimulation deep circuitry. יכול לשנות את הדינמיקה של הלולאות האלה בחולים קשים ועמידים.

הצלחת DBS אצל חלק מן המטופלים אינה אומרת ש OCD הוא loop יחיד. symptoms שונים, targets שונים, ו learning behavioral נשאר חשוב. ההתערבות משנה תנאים מעגליים בתוך הפרעה שנשמרת גם באמצעות reinforcement. ו avoidance

PTSD: נגישות יתר לאיום

הפרעת PTSD היא בעיית dependence state טבעית. states threat יכולים להפוך נגישים ומתמשכים מדי, בזמן learning safety ו contextual discrimination אינם מקבלים מספיק שליטה. arousal ו memory reactivation משנים מאוד את state שאליו stimulation נכנס.

ניתוח analysis meta Network מצביע על פוטנציאל במספר modalities, אבל הספרות קטנה ופחות בשלה מזו של pairing depression עם exposure או work memory מושך מבחינה תאורטית ועדיין אינו closed question אמפירית.

התמכרות: פעולה בתוך ערך נלמד

בתחום Addiction מופעל כמעט כל רכיב במסגרת. habit, stress, cues, withdrawal prediction, reward environment social משנים accessibility בין דקות לחודשים. craving אינו נמצא במרכז יחיד. הוא נוצר ממערכות, executive salience, motivation, interoceptive ו שמתחברות להיסטוריה נלמדת.

מחקרי TMS מראים signals של benefit ב use substance disorders, אך heterogeneity גדולה ב substances targets, ו DBS outcomes. ו ultrasound focused בהתמכרות מוקדמים בהרבה. הלקח הבטוח הוא ש perturbation של reward circuitry ללא שינוי learning ו environment כנראה לא יספיק.

עדשת Flow Hijacked

בארבעת המקרים אותה שפה מופשטת מקבלת תוכן אחר. בדיכאון ייתכן compression של access למצבים מכווני עתיד. ב OCD ייתכנו error loops checking מיוצבים מדי. ב PTSD כניסה מהירה מדי ל state threat ויציאה חלשה. בהתמכרות מסלולים בעלי ערך גבוה נעשים נגישים באופן לא

פרופורציונלי תחת cue או stress.

המסגרת שווה משהו רק אם ההבדלים האלה מולידים measurements ו interventions שונים. metaphor שמסביר הכול בלי יכולת להיכשל אינו מסביר דבר.

עמדת הראיות: גבוהה לכמה modalities בדיכאון, בינונית עד גבוהה ל DBS ב OCD קשה, בינונית והטרוגנית ל PTSD, מתהווה והטרוגנית בהתמכרות. מקורות עוגן: A48, A47, A46, A42, A35, A21, A20, A19, A74. A73, A72, A55, A54,

חלק חמישי : הסינתזה של

Flow Hijacked

1. שדה הנגישות הנוירומודולטורי

אובייקט מושגי, לא חומר שהתגלה

המושג Field Accessibility Neuromodulatory הוא ההצעה המרכזית של המונוגרף. השם שאפתני ולכן המגבלה צריכה להיות ברורה באותה מידה: לא תוקף שדה כזה ככמות ביולוגית יחידה שניתנת למדידה. זו סינתזה נתמכת שנועדה לארגן ידע קיים על dynamics, network dependence, state learning, ו control plasticity,

המסגרת שואלת שאלה ש language target רגיל לעיתים מפספס. מתוך מצב המערכת הנוכחי, אילו neural ו behavioral states נגישים בתוך horizon מסוים. מה הסתברות המעבר. איזה perturbation נדרש. כיצד history recent משנה את התשובה. ומה קורה ללמידה אחרי המעבר.

ייצוג רב קצבי

נסמן ב $x(t)$ את מצב הרשת המהיר. ב $m(t)$ את ההקשר הנוירומודולטורי והפיזיולוגי. ב $\theta(t)$ פרמטרים איטיים יותר של connectivity, effective plasticity והיסטוריה מצטברת. ב $u(t)$ התערבות חיצונית, וב $\xi(t)$ שונות

אנדוגנית שאינה מוסברת במלואה.

אפשר לכתוב מערכת stochastic כללית:

$$dx = F(x; \theta, m) dt + G(x; \theta, m)u(t) dt + \Sigma(x, m) dW_t,$$

ולצידה כלל הסתגלות איטי:

$$d\theta = \varepsilon H(x, \theta, m, u, \text{history}) dt, \quad 0 < \varepsilon \ll 1.$$

אין כאן טענה שזה model brain whole שנאמד מנתונים. מטרת הסימון היא משמעת מושגית. F מפריד את ה flow הפנימי מן intervention. G מייצג coupling תלוי state. Σ הופך variability למפורש. H נותן לפלסטיות ולמטא פלסטיות מקום משלהן.

נגישות

עבור קבוצת מצבי יעד Ω ו horizon סופי T נגדיר נגישות מושגית:

$$A_T(\Omega \mid x_0, m, \theta, u) = \Pr\{\exists t \leq T : x(t) \in \Omega\}.$$

אפשר להשלים אותה באמצעות cost: control

$$E^*(\Omega) = \inf_u \int_0^T \|u(t)\|^2 dt,$$

תחת אילוץ שהמערכת מגיעה אל Ω לפי המודל שהוגדר. הכמויות האלה תלויות מודל. הן אינן energy brain מילולי ואינן biomarker קליני ללא model observation מפורש.

חמש דרכים לשנות accessibility

תהליך Neuromodulation יכול לשנות את F דרך שינוי flow, intrinsic coupling או times. dwell היא יכולה לשנות את G ולהפוך את המערכת רגישה יותר או פחות ל input מסוים. היא יכולה לשנות את Σ ולשנות variability או exploration בגבולות פיזיולוגיים. היא יכולה לשנות את H ולפתוח או לסגור windows. plasticity והיא יכולה לשנות את target geometry האפקטיבי מפני שה consequence של perturbation מקומי תלוי ברשת שאליה הוא נכנס.

כל מסלול כזה מייצר predictions אחרים: time dwell שונה, transition probability שונה, תגובה שונה לאותו learning perturbation, שונה אחרי, dose stimulation, שגורם להגיע ל state מסוים, או hysteresis אחרי גירוי חוזר.

guardrail למושגי basin ו barrier

המונחים basin Attractor ו barrier שימושיים כאשר הם מתייחסים למודל reduced מפורש או משמשים בזהירות כשפה של persistence ו difficulty. transition הם נעשים מטעה כאשר הם מציגים את המוח כאילו הוא נע על landscape potential יחיד. המוח הוא nonequilibrium, normal non nonlinear, ונצפה חלקית בלבד. בהרבה מודלים אין potential גלובלי אמיתי.

לכן barrier צריך בדרך כלל להתפרש כ difficulty transition effective או quasipotential תחת assumptions מסוימות, לא כ energy פסיכולוגית שנאגרת במוח. הזהירות המתמטית היא חלק מן הרעיון ולא התנצלות עליו.

שלושה קצבי זמן

דינמיקה מסוג Fast dynamics פועלת במילישניות ושניות: phase, excitability ו gain מידי. dynamics intermediate פועלים משניות עד שעות: arousal, neuromodulator, drug tone, task state ו stress. dynamics slow פועלים בימים עד חודשים: circuit and synaptic plasticity, habit, consolidation, metaplasticity ו behavioral ecology.

עקרון State dependence נובע באופן טבעי מהמפגש בין קצבי הזמן האלה. הוא אינו experimental nuisance שמתווסף למודל סטטי.

הליבה הניתנת לבדיקה

השערת Flow Hijacked היא שטיפול נירומודולטורי מוצלח ניתן לעיתים להבנה כשינוי ב accessibility למצבים ולא רק activation מקומי. ההיפותזה ראויה להישאר רק אם אפשר operationalize את states, transitions או costs באופן שמנבא outcome טוב יותר ממודל פשוט יותר.

המטרה אם כך איננה להגן על המטפורה. המטרה היא להפוך אותה למיותרת באמצעות מדידות.

עמדת הראיות: סינתזה נתמכת על plasticity dependence, state ו control; network השדה עצמו הוא הצעה מושגית של Flow Hijacked ולא biomarker מבוסס. מקורות עוגן: A20, A18, A17, A16, A09, A08, A22, A21,

20. לפתוח דלת איננו

לבחור יעד

הטעות הנורמטיבית בפנטזיה טכנית

הפנטזיה המסוכנת ביותר ב neuromodulation איננה שהטכנולוגיה תיכשל. היא שטכנולוגיה מדויקת מספיק תוכל לקבוע מה הם חיים בריאים. targeting טוב יותר, access deep ו loop closed יכולים לשנות תנאים עצביים. הם אינם יכולים לענות על השאלה אילו מטרות, יחסים, זהויות ועתידים ראוי לייצב.

זו איננה תוספת פילוסופית. זהו גבול מעשי. biomarker יכול לסמן pattern שקשור לחומרת symptoms. הוא אינו יכול להחליט האם grief מסוים משמעותי, האם relationship צריך להסתיים, איזה sacrifice מוצדק או איזה future ראוי לבחירה.

Agency אחרי שינוי ביולוגי

תהליך Neuromodulation יכול לשנות את קלות הפעולה. אדם בדיכאון קשה עשוי לקבל חזרה energy לפני שהמשמעות חוזרת. אדם עם OCD עשוי לחוות ירידה בלחץ הקומפולסיבי לפני שבנה מחדש tolerance ל uncertainty. אדם עם addiction עשוי להרגיש פחות urgency מול cue ועדיין להזדקק לסביבה, routines וקשרים שיכולים להתחרות במסלול הישן.

הפערים האלה חשובים. intervention משנה את התנאים של agency; הוא אינו מחליף. agency לעיתים זה בדיוק הערך של intervention ביולוגי: הוא מחזיר מספיק flexibility כדי שעבודה פסיכולוגית וחברתית תיעשה שוב אפשרית.

זהות ואוטונומיה

מערכות devices adaptive and Implanted הופכות שאלות זהות לגלויות במיוחד. מטופל יכול לשאול אם mood שהשתנה באמת "שלי", האם device שולט בו, או מה יקרה אם יכבה אותו. אלה אינן טעויות הבנה שצריך לבטל. הן חלק מחוויית הטיפול.

מנגנון loop Closed מחדד את העניין משום ש algorithm יכול לזהות state ולהתערב עוד לפני שהאדם מודע אליו. זה יכול להיות טיפולי ומערער בו זמנית. consent צריך לכלול לא רק risk surgical אלא גם את logic של control. ׀ adaptation sensing,

Neuroprivacy

תחום Adaptive psychiatry מייצר data אינטימיים מאוד. neural behavior ו metadata contextual labels, mood recordings, יכולים לחשוף states שאדם אינו רוצה לשתף מעבר לטיפול. security ו governance הם לכן חלק מבטיחות קלינית.

מי הבעלים של data. מי יכול לבדוק החלטות. algorithmic. האם מטופל יכול לערער על model שמסווג state כפתולוגי. מה קורה כאשר incentives מסחריים מעודדים sensing רחב יותר מן הנדרש. אלה שאלות treatment ולא רק שאלות IT.

Equity

התחום עלול לשחזר דפוס מוכר: personalization יקר ו invasive technologies במרכזי על, בזמן שטיפול בסיסי מבוסס ראיות אינו נגיש לאוכלוסיות גדולות. technology עם rate response מצוין אצל מעטים יכולה לחיות לצד כישלון בריאות ציבור רחב.

גישת Optimization צריכה לכלול geography, cost, burden, maintenance ו cost. opportunity הטיפול "הטוב ביותר" אינו מוגדר רק לפי outcome בתנאים אידאליים.

ההבחנה הסופית

תהליך Neuromodulation יכול לשנות coupling, susceptibility, transition ו learning. היא יכולה לפתוח דלת. אבל לדלת פתוחה אין כיוון משל עצמה.

כאן המונוגרף הזה פוגש את Orientation. Re Existential השאלה הביולוגית היא כיצד מערכת לכודה נעשית שוב ניתנת לשינוי. השאלה האקזיסטנציאלית היא לאן נעשה ראוי להשתנות. Flow Hijacked זקוק לשתייה משום ש recovery ללא flexibility עלול להיות בלתי אפשרי, ו flexibility ללא direction עלול להישאר ריק.

ההבטחה הבוגרת של neuromodulation איננה control mind וגם לא repair. mechanical היא צנועה ואנושית יותר: לשנות את התנאים שבהם אדם ומערכת עצבים יכולים שוב ללמוד, לבחור, להתחבר ולנוע.

עמדת הראיות: ethics ו governance הם צורך מבוסס, וההשפעות הספציפיות על identity ומודלי governance עתידיים עדיין תלויות הקשר. מקורות עוגן: A76. A75, A53, A49, A22,

נספח א : ארכיטקטורת הראיות

שיטת הראיות של המונוגרף נבנתה כדי למנוע כשל נפוץ במדעי המוח הבין תחומיים: שימוש במחקר מנגנוני חזק כהוכחה ליעילות טיפולית, או שימוש בניסוי קליני חיובי כהוכחה לסיפור מולקולרי מועדף. לכן נשמרים חמישה צירים נפרדים.

מנגנון שואל האם התהליך הסיבתי המוצע נתמך. **יעילות** שואלת האם ההתערבות משפרת outcome משמעותי מול comparator מתאים. **עמידות** שואלת האם benefit נשאר מעבר להשפעה החריפה. **בטיחות** כוללת harms מידיים וארוכי טווח, cognition ו device burden. **תרגום** שואל אם הממצא עובר בין אנשים, מרכזים ותנאי עולם אמיתי.

הקורפוס שנבדק עבר את רף 300 הרשומות וכלל pools נפרדים יחסית של neuroplasticity בדיכאון, TMS בהתמכרות, metaplasticity ב NIBS, ultrasound focused בנושי, VNS tDCS, tractography plasticity, DBS, OCD interference, temporal tRNS, ECT, imaging DBS, memory stimulation, PTSD taVNS, DBS, addiction DBS, TRD

neuroethics. ו safety stimulation, adaptive reactivation, המספר אינו סכימה מכנית של כל studies מתוך כל overlap review. נלקח בחשבון. מטרת הסקר הרחב הייתה ליצור pool גדול מספיק כדי שאפשר יהיה להסיר material חלש, כפול או לא רלוונטי בלי לפגוע בכיסוי.

דרגות ראיה

A Tier כולל guidelines איכותיים, safety, analyses meta consensus, sham randomized analysis, meta participant individual חזקים, trials controlled בעלי power טוב ו work mechanistic landmark שהחזיק מעמד מול מחקר מאוחר.

B Tier כולל reviews systematic טובים, trials randomized מספקים, connectomics cohorts, multicenter ו tractography בעלי validation מתכנס וממצאים פיזיולוגיים ששוחזרו.

C Tier כולל RCTs קטנים, label open, studies biomarker cohorts, חד מרכזיים, imaging correlational ו work. feasibility הם יכולים לתמוך בכיוון emerging אך לא לשאת efficacy claim חזק לבדם.

D Tier הוא hypothesis generating: pilots reports, case ללא human in first control, preclinical evidence כאשר מדברים על efficacy קליני ו papers theoretical ללא validation.

מחקר יכול להיות A Tier לשאלה אחת ולא רלוונטי לשאלה אחרת. physiology מצוין יכול להוכיח dependence state ולא לומר כמעט דבר על trial remission. קליני גדול יכול להוכיח benefit בלי לזהות את

המתווך הביולוגי המדויק.

הכלל המרכזי הוא פשוט: ציר ראיה אחד אינו מחליף ציר אחר.

נספח ב : מפת הראיות לפי claims

Claim 1: ניירומודולציה תלויה במצב

עמדת הראיות. ראיות מנגנוניות חזקות וראיות פיזיולוגיות אנושיות בינוניות עד חזקות.

רמת ביטחון. גבוהה לגבי עצם התופעה, בינונית לגבי אלגוריתמים טיפוליים ספציפיים.

תנאי גבול. אין marker state אוניברסלי והמשתנים החשובים משתנים לפי target modality, והפרעה.

כלל פרשני. יש להשתמש בטענה רק ברמה שהראיות מאפשרות. signal מנגנוני אינו הופך להמלצת טיפול רק משום שהוא מתאים למודל של Flow Hijacked, ו outcome clinical אינו מאמת אוטומטית כל intermediate mechanism שהוצע. ההפרדה הזאת נשמרת כדי שמחקר חדש יוכל לחזק או להחליש שכבה מסוימת בלי להכריח את המסגרת כולה לזוז יחד איתה.

Claim 2: היסטוריית הפלסטיות משנה תגובתיות

עתידיית

עמדת הראיות. ספרות ניסויית אנושית חזקה ב NIBS יחד עם reviews ו consensus.

רמת ביטחון. גבוהה מנגנונית, בינונית ביישום קליני.

תנאי גבול. העברה מפרוטוקול לפרוטוקול מוגבלת והכיוון יכול להשתנות עם timing ו intensity.

כלל פרשני. יש להשתמש בטענה רק ברמה שהראיות מאפשרות. signal מנגנוני אינו הופך להמלצת טיפול רק משום שהוא מתאים למודל של Flow Hijacked, ו outcome clinical אינו מאמת אוטומטית כל intermediate mechanism שהוצע. ההפרדה הזאת נשמרת כדי שמחקר חדש יוכל לחזק או להחליש שכבה מסוימת בלי להכריח את המסגרת כולה לזוז יחד איתה.

Claim 3: מערכות transmitter משנות gain,

plasticity ו coupling ממפות רגש אחד

עמדת הראיות. ראיות חזקות במדעי המערכות והנירוביולוגיה הבסיסית.

רמת ביטחון. גבוהה.

תנאי גבול. ספציפיות של רצפטור ומעגל מונעת סיפור של חומר אחד מול פונקציה אחת.

כלל פרשני. יש להשתמש בטענה רק ברמה שהראיות מאפשרות. signal מנגנוני אינו הופך להמלצת טיפול רק משום שהוא מתאים למודל של Flow Hijacked, ו outcome clinical אינו מאמת אוטומטית כל intermediate mechanism שהוצע. ההפרדה הזאת נשמרת כדי שמחקר חדש יוכל לחזק או להחליש שכבה מסוימת בלי להכריח את המסגרת כולה לזוז יחד איתה.

Claim 4: תצורת הרשת משנה את תגובת stimulation

עמדת הראיות. ראיות connectivity ו connectomics מתכנסות לצד literature קליני מתפתח.

רמת ביטחון. גבוהה ברמת העיקרון, בינונית עד גבוהה ב targets נבחרים.

תנאי גבול. connectivity functional רגישה לשיטה ואינה זהה להשפעה סיבתית.

כלל פרשני. יש להשתמש בטענה רק ברמה שהראיות מאפשרות. signal מנגנוני אינו הופך להמלצת טיפול רק משום שהוא מתאים למודל של Flow Hijacked, ו outcome clinical אינו מאמת אוטומטית כל intermediate mechanism שהוצע. ההפרדה הזאת נשמרת כדי שמחקר חדש יוכל לחזק או להחליש שכבה מסוימת בלי להכריח את המסגרת כולה לזוז יחד איתה.

Claim 5: פרוטוקולים מסוימים של rTMS ו TBS יעילים בדיכאון

עמדת הראיות. ניסויי analyses meta sham, והטמעה ב guidelines.

רמת ביטחון. גבוהה.

תנאי גבול. גודל אפקט, durability ו response משתנים בין protocols ואוכלוסיות.

כלל פרשני. יש להשתמש בטענה רק ברמה שהראיות מאפשרות. signal מנגנוני אינו הופך להמלצת טיפול רק משום שהוא מתאים למודל של Flow Hijacked, ו outcome clinical אינו מאמת אוטומטית כל intermediate mechanism שהוצע. ההפרדה הזאת נשמרת כדי שמחקר חדש יוכל לחזק או להחליש שכבה מסוימת בלי להכריח את המסגרת כולה לזוז יחד איתה.

Claim 6: לוחות accelerated ו SNT יכולים ליצור השפעה antidepressant מהירה

עמדת הראיות. כמה studies controlled ומטא אנליזה עדכנית.

רמת ביטחון. בינונית עד גבוהה.

תנאי גבול. size sample protocols, specialized durability ו מגבילים generalization.

כלל פרשני. יש להשתמש בטענה רק ברמה שהראיות מאפשרות. signal

מנגנוני אינו הופך להמלצת טיפול רק משום שהוא מתאים למודל של Flow Hijacked, ו outcome clinical אינו מאמת אוטומטית כל intermediate mechanism שהוצע. ההפרדה הזאת נשמרת כדי שמחקר חדש יוכל לחזק או להחליש שכבה מסוימת בלי להכריח את המסגרת כולה לזוז יחד איתה.

Claim 7: superior rTMS personalized targeting fixed

עמדת הראיות. העליונות הכוללת אינה מבוססת; analysis meta לא מצאה יתרון משכנע.

רמת ביטחון. נמוכה או לא מוכרעת.

תנאי גבול. השם personalized כולל שיטות שונות וייתכן שתתי קבוצות ייהנו בעתיד.

כלל פרשני. יש להשתמש בטענה רק ברמה שהראיות מאפשרות. signal מנגנוני אינו הופך להמלצת טיפול רק משום שהוא מתאים למודל של Flow Hijacked, ו outcome clinical אינו מאמת אוטומטית כל intermediate mechanism שהוצע. ההפרדה הזאת נשמרת כדי שמחקר חדש יוכל לחזק או להחליש שכבה מסוימת בלי להכריח את המסגרת כולה לזוז יחד איתה.

Claim 8: tDCS קיימת antidepressant efficacy

עמדת הראיות. analysis meta participant individual מצביעה על benefit ממוצע צנוע.

רמת ביטחון. בינונית.

תנאי גבול. האפקט קטן יחסית ויש heterogeneity בפרוטוקולים וב remission.

כלל פרשני. יש להשתמש בטענה רק ברמה שהראיות מאפשרות. signal מנגנוני אינו הופך להמלצת טיפול רק משום שהוא מתאים למודל של Flow Hijacked, ו outcome clinical אינו מאמת אוטומטית כל intermediate mechanism שהוצע. ההפרדה הזאת נשמרת כדי שמחקר חדש יוכל לחזק או להחליש שכבה מסוימת בלי להכריח את המסגרת כולה לזוז יחד איתה.

Claim 9: ל tACS ול tRNS יש ערך טיפולי

פסיכיאטרי

עמדת הראיות. signals מתהווים ומעורבים.

רמת ביטחון. נמוכה עד בינונית לפי indication.

תנאי גבול. space parameter רחב והרבה studies קטנים.

כלל פרשני. יש להשתמש בטענה רק ברמה שהראיות מאפשרות. signal מנגנוני אינו הופך להמלצת טיפול רק משום שהוא מתאים למודל של Flow Hijacked, ו outcome clinical אינו מאמת אוטומטית כל intermediate mechanism שהוצע. ההפרדה הזאת נשמרת כדי שמחקר חדש יוכל לחזק או להחליש שכבה מסוימת בלי להכריח את המסגרת כולה לזוז יחד איתה.

Claim 10: ECT יעיל מאוד בדיכאון קשה

והמנגנון המדויק עדיין אינו יחיד

עמדת הראיות. evidence קליני חזק וספרות מנגנונית רחבה ולא אחידה.

רמת ביטחון. גבוהה ל efficacy, בינונית לספציפיות המנגנון.

תנאי גבול. השפעות קוגניטיביות דורשות הצגה מאוזנת.

כלל פרשני. יש להשתמש בטענה רק ברמה שהראיות מאפשרות. signal מנגנוני אינו הופך להמלצת טיפול רק משום שהוא מתאים למודל של Flow Hijacked, ו outcome clinical אינו מאמת אוטומטית כל intermediate mechanism שהוצע. ההפרדה הזאת נשמרת כדי שמחקר חדש יוכל לחזק או להחליש שכבה מסוימת בלי להכריח את המסגרת כולה לזוז יחד איתה.

Claim 11: MST עשוי לשמר efficacy עם

profile קוגניטיבי שונה

עמדת הראיות. comparative evidence מתפתח.

רמת ביטחון. בינונית ומוקדמת.

תנאי גבול. בסיס הראיות קטן משמעותית מזה של ECT.

כלל פרשני. יש להשתמש בטענה רק ברמה שהראיות מאפשרות. signal מנגנוני אינו הופך להמלצת טיפול רק משום שהוא מתאים למודל של Flow Hijacked, ו outcome clinical אינו מאמת אוטומטית כל intermediate

mechanism שהוצע. ההפרדה הזאת נשמרת כדי שמחקר חדש יוכל לחזק או להחליש שכבה מסוימת בלי להכריח את המסגרת כולה לזוז יחד איתה.

Claim 12: DBS יכול להיות משמעותי ב OCD

קשה ועמיד

עמדת הראיות. evidence participant individual | controlled sham יחד עם follow up.

רמת ביטחון. בינונית עד גבוהה באוכלוסייה נבחרת מאוד.

תנאי גבול. פולשני, דורש centers מומחים ומספרי מטופלים קטנים.

כלל פרשני. יש להשתמש בטענה רק ברמה שהראיות מאפשרות. signal מנגנוני אינו הופך להמלצת טיפול רק משום שהוא מתאים למודל של Flow Hijacked, | outcome clinical אינו מאמת אוטומטית כל intermediate mechanism שהוצע. ההפרדה הזאת נשמרת כדי שמחקר חדש יוכל לחזק או להחליש שכבה מסוימת בלי להכריח את המסגרת כולה לזוז יחד איתה.

Claim 13: DBS ב TRD הוא טיפול שגרתי

מבוסס

עמדת הראיות. הראיות מעורבות זה signals ב open label חזקים יותר מחלק מן evidence. randomized

רמת ביטחון. נמוכה עד בינונית לשימוש שגרתי.

תנאי גבול. phenotype target ו selection network עדיין אינם פתורים.

כלל פרשני. יש להשתמש בטענה רק ברמה שהראיות מאפשרות. signal מנגנוני אינו הופך להמלצת טיפול רק משום שהוא מתאים למודל של Flow Hijacked, ו outcome clinical אינו מאמת אוטומטית כל intermediate mechanism שהוצע. ההפרדה הזאת נשמרת כדי שמחקר חדש יוכל לחזק או להחליש שכבה מסוימת בלי להכריח את המסגרת כולה לזוז יחד איתה.

Claim 14: DBS בהתמכרות הוא טיפול קליני

מבוסס

עמדת הראיות. ספרות אנושית מוקדמת מאוד, קטנה ולעיתים uncontrolled.

רמת ביטחון. נמוכה.

תנאי גבול. selection ו burden ethical גבוהים ויש relapse משמעותי.

כלל פרשני. יש להשתמש בטענה רק ברמה שהראיות מאפשרות. signal מנגנוני אינו הופך להמלצת טיפול רק משום שהוא מתאים למודל של Flow Hijacked, ו outcome clinical אינו מאמת אוטומטית כל intermediate mechanism שהוצע. ההפרדה הזאת נשמרת כדי שמחקר חדש יוכל לחזק או להחליש שכבה מסוימת בלי להכריח את המסגרת כולה לזוז יחד איתה.

benefit :15 Claim VNS מושגל יכול לתת benefit

מתמשך בחלק מאוכלוסיות TRD

עמדת הראיות. ראיות observational term long ו systematic.

רמת ביטחון. בינונית.

תנאי גבול. onset איטי, device פולשני ומעט sham term long evidence.

כלל פרשני. יש להשתמש בטענה רק ברמה שהראיות מאפשרות. signal מנגנוני אינו הופך להמלצת טיפול רק משום שהוא מתאים למודל של Flow Hijacked, ו outcome clinical אינו מאמת אוטומטית כל intermediate mechanism שהוצע. ההפרדה הזאת נשמרת כדי שמחקר חדש יוכל לחזק או להחליש שכבה מסוימת בלי להכריח את המסגרת כולה לזוז יחד איתה.

antidepressant :16 Claim VNS הוא טיפול antidepressant

מבוסס

עמדת הראיות. קיים analytic meta signal אך איכות evidence נמוכה או נמוכה מאוד.

רמת ביטחון. נמוכה עד בינונית.

תנאי גבול. stimulation ו controls הטרוגניים.

כלל פרשני. יש להשתמש בטענה רק ברמה שהראיות מאפשרות. signal

מנגנוני אינו הופך להמלצת טיפול רק משום שהוא מתאים למודל של Flow Hijacked, ו outcome clinical אינו מאמת אוטומטית כל intermediate mechanism שהוצע. ההפרדה הזאת נשמרת כדי שמחקר חדש יוכל לחזק או להחליש שכבה מסוימת בלי להכריח את המסגרת כולה לזוז יחד איתה.

Claim 17: pairing מדויק של VNS עם behavior יכול להניע task plasticity specific

עמדת הראיות. translational principle of proof חזק בשיקום.

רמת ביטחון. גבוהה לעיקרון מחוץ לפסיכיאטריה.

תנאי גבול. הסקה פסיכיאטרית היא hypothesis ולא established treatment.

כלל פרשני. יש להשתמש בטענה רק ברמה שהראיות מאפשרות. signal מנגנוני אינו הופך להמלצת טיפול רק משום שהוא מתאים למודל של Flow Hijacked, ו outcome clinical אינו מאמת אוטומטית כל intermediate mechanism שהוצע. ההפרדה הזאת נשמרת כדי שמחקר חדש יוכל לחזק או להחליש שכבה מסוימת בלי להכריח את המסגרת כולה לזוז יחד איתה.

neuromodulation loop closed :18 Claim

כבר מבוסס כ class פסיכיאטרי

עמדת הראיות. לא. קיימים concept of proofs חזקים אך מעט trials פסיכיאטריים.

רמת ביטחון. נמוכה קלינית, גבוהה ב rationale. engineering

תנאי גבול. adaptation sensing, stability, biomarker ו governance לא פתורים.

כלל פרשני. יש להשתמש בטענה רק ברמה שהראיות מאפשרות. signal מנגנוני אינו הופך להמלצת טיפול רק משום שהוא מתאים למודל של Flow Hijacked, ו outcome clinical אינו מאמת אוטומטית כל intermediate mechanism שהוצע. ההפרדה הזאת נשמרת כדי שמחקר חדש יוכל לחזק או להחליש שכבה מסוימת בלי להכריח את המסגרת כולה לזוז יחד איתה.

19 Claim: קיימים כבר biomarkers עצביים

אמינים לגירוי adaptive בפסיכיאטריה

עמדת הראיות. יש biomarkers candidate אך generalizability מוגבלת.

רמת ביטחון. נמוכה עד בינונית.

תנאי גבול. signal person within יכול להיות שימושי בלי להפוך marker אוניברסלי.

כלל פרשני. יש להשתמש בטענה רק ברמה שהראיות מאפשרות. signal מנגנוני אינו הופך להמלצת טיפול רק משום שהוא מתאים למודל של Flow Hijacked, ו outcome clinical אינו מאמת אוטומטית כל intermediate mechanism שהוצע. ההפרדה הזאת נשמרת כדי שמחקר חדש יוכל לחזק או להחליש שכבה מסוימת בלי להכריח את המסגרת כולה לזוז יחד איתה.

Claim 20: LIFU או tFUS מציעים גישה עמוקה

וממוקדת יותר ללא ניתוח

עמדת הראיות. rationale טכני ואנטומי חזק ו physiology human מתפתח.

רמת ביטחון. גבוהה לפוטנציאל טכני, נמוכה עד בינונית ל efficacy פסיכיאטרי.

תנאי גבול. standardization ו safety term long efficacy עדיין נבדקים.

כלל פרשני. יש להשתמש בטענה רק ברמה שהראיות מאפשרות. signal מנגנוני אינו הופך להמלצת טיפול רק משום שהוא מתאים למודל של Flow Hijacked, ו outcome clinical אינו מאמת אוטומטית כל intermediate mechanism שהוצע. ההפרדה הזאת נשמרת כדי שמחקר חדש יוכל לחזק או להחליש שכבה מסוימת בלי להכריח את המסגרת כולה לזוז יחד איתה.

Claim 21: interference temporal כבר

מטפל באופן סלקטיבי במעגלים פסיכיאטריים

עמוקים

עמדת הראיות. feasibility human מתהווה זה evidence הטיפול הפסיכיאטרי מינימלי.

רמת ביטחון. נמוכה ל efficacy.

תנאי גבול. distribution field והמנגנון הפיזיולוגי עדיין נחקרים.

כלל פרשני. יש להשתמש בטענה רק ברמה שהראיות מאפשרות. signal מנגנוני אינו הופך להמלצת טיפול רק משום שהוא מתאים למודל של Flow Hijacked, ו outcome clinical אינו מאמת אוטומטית כל intermediate mechanism שהוצע. ההפרדה הזאת נשמרת כדי שמחקר חדש יוכל לחזק או להחליש שכבה מסוימת בלי להכריח את המסגרת כולה לזוז יחד איתה.

Claim 22: stimulation יחד עם psychotherapy

או learning תמיד עדיף על stimulation לבדו

עמדת הראיות. אין כלל אוניברסלי. יש incrementally evidence חיובי בשילובים מסוימים כגון rTMS עם CBT בדיכאון.

רמת ביטחון. בינונית לשילוב הספציפי, נמוכה עד בינונית כהכללה.

תנאי גבול. האפקט תלוי, comparator timing, task, disorder, state.

כלל פרשני. יש להשתמש בטענה רק ברמה שהראיות מאפשרות. signal מנגנוני אינו הופך להמלצת טיפול רק משום שהוא מתאים למודל של Flow Hijacked, ו outcome clinical אינו מאמת אוטומטית כל intermediate mechanism שהוצע. ההפרדה הזאת נשמרת כדי שמחקר חדש יוכל לחזק או להחליש שכבה מסוימת בלי להכריח את המסגרת כולה לזוז יחד איתה.

Claim 23: reactivation memory יחד עם TMS יכול לשכתב memory פתולוגי באופן

מהימן

עמדת הראיות. הבסיס systematic קטן וניסויי בעיקרו.

רמת ביטחון. נמוכה.

תנאי גבול. ל reconsolidation יש conditions boundary רבים.

כלל פרשני. יש להשתמש בטענה רק ברמה שהראיות מאפשרות. signal מנגנוני אינו הופך להמלצת טיפול רק משום שהוא מתאים למודל של Flow Hijacked, ו outcome clinical אינו מאמת אוטומטית כל intermediate mechanism שהוצע. ההפרדה הזאת נשמרת כדי שמחקר חדש יוכל לחזק או להחליש שכבה מסוימת בלי להכריח את המסגרת כולה לזוז יחד איתה.

Claim 24: מסגרת attractor ו control

שימושית לנוירומודולציה פסיכיאטרית

עמדת הראיות. ספרות computational ו network הולכת ותומכת בשפה של transitions ו control.

רמת ביטחון. בינונית כמודל.

תנאי גבול. המוח, nonstationary nonlinear, ו partially observed; energy control ו basin תלויות. assumptions.

כלל פרשני. יש להשתמש בטענה רק ברמה שהראיות מאפשרות. signal מנגנוני אינו הופך להמלצת טיפול רק משום שהוא מתאים למודל של Flow Hijacked, ו outcome clinical אינו מאמת אוטומטית כל intermediate mechanism שהוצע. ההפרדה הזאת נשמרת כדי שמחקר חדש יוכל לחזק או להחליש שכבה מסוימת בלי להכריח את המסגרת כולה לזוז יחד איתה.

Claim 25: Accessibility Neuromodulatory

Field הוא quantity מדעי מבוסס

עמדת הראיות. לא. זהו synthesis של Flow Hijacked שנבנה ממספר תחומי. evidence.

רמת ביטחון. השערה או סינתזה מושגית.

תנאי גבול. יש לסמן אותו תמיד כמודל עד שיעבור operationalization ו validation.

כלל פרשני. יש להשתמש בטענה רק ברמה שהראיות מאפשרות. signal מנגנוני אינו הופך להמלצת טיפול רק משום שהוא מתאים למודל של Flow Hijacked, ו outcome clinical אינו מאמת אוטומטית כל intermediate mechanism שהוצע. ההפרדה הזאת נשמרת כדי שמחקר חדש יוכל לחזק או להחליש שכבה מסוימת בלי להכריח את המסגרת כולה לזוז יחד איתה.

נספח ג : העדשה הדינמית הפורמלית

הנוטציה המתמטית כאן כללית במכוון. היא נועדה לחשוף assumptions חבויים ולא לטעון שמדובר ב model brain whole שנאמד מנתונים. נסמן ב $x(t)$ מצב neural או network מהיר, ב $m(t)$ את ההקשר הנורומודולטורי והפיזיולוגי, ב $\theta(t)$ פרמטרים איטיים של effective connectivity, ו ב $u(t)$ intervention חיצוני וב $\xi(t)$ שונות שאינה מוסברת.

$$dx = F(x; \theta, m) dt + G(x; \theta, m)u(t) dt + \Sigma(x, m) dW_t.$$

$$d\theta = \varepsilon H(x, \theta, m, u, \text{history}) dt, \quad 0 < \varepsilon \ll 1.$$

הפירוק מכריח ארבע הבחנות. F מתאר את ה flow הפנימי של המערכת. G מתאר כיצד intervention מתחבר למערכת הנתונה.

Σ מייצג variability ותנודות שאינן מוסברות. H מתאר plasticity ו metaplasticity איטיות יותר שבאמצעותן פעילות בהווה משנה responsiveness עתיד. כך טיפול יכול להזיז את x באופן חריף ובמקביל לשנות את הכלל שלפיו השינוי הבא יתרחש.

עבור Ω set target ו T horizon אפשר להגדיר נגישות מושגית:

$$A_T(\Omega \mid x_0, m, \theta, u) = \Pr\{\exists t \leq T : x(t) \in \Omega\}.$$

אפשר להוסיף cost: control

$$E^*(\Omega) = \inf_u \int_0^T \|u(t)\|^2 dt,$$

תחת האילוץ שהמערכת מגיעה ל Ω . אלה quantities תלויות מודל. אין לתאר אותן כ energy brain מילולי או כ biomarker ישיר בלי model תצפיתי מפורש.

אפשר להבחין בחמש דרכי פעולה. intervention יכול לשנות את F , כלומר את ה dynamics הפנימיים. הוא יכול לשנות את G , כלומר את הרגישות ל input. הוא יכול לשנות את Σ , כלומר את מבנה variability. הוא יכול לשנות את H , כלומר את כללי הפלסטיות. ולבסוף הוא יכול לשנות את geometry האפקטיבית של target משום שה consequence של perturbation מקומי תלוי coupling. network

ה guardrail החשוב ביותר נוגע ל language. attractor במערכת normal non nonlinear, nonequilibrium, ונצפית חלקית, ייתכן שאין

scalar potential גלובלי. לכן basin ו barrier הם לגיטימיים כאשר הם שייכים למודל reduced מפורש או כאשר הם מתארים בזהירות persistence ו difficulty הם אינם רישיון לצייר landscape ולהתייחס אליו כאל המוח עצמו.

המסגרת נעשית שימושית כאשר היא יוצרת tests: prospective האם state baseline מנבא response. האם policy triggered state טובה מ loop. open האם intervention מפחית את dose שנדרש להגיע ל state. network האם accessibility חדשה מנבאת learning אחרי treatment. האם מופיעים hysteresis או reversal שתלויים בהיסטוריה. כך synthesis יכול להפוך להיפותזה שמסתכנת בכישלון ולכן גם מסוגלת ללמוד.

נספח ד : חיבורים בתוך

Flow Hijacked

התמכרות וכמיהה

מסלול בעל ערך נלמד גבוה יכול להפוך נגיש באופן לא פרופורציונלי תחת stress cue, או neuromodulation withdrawal. חשובה כאשר היא משנה את ה leverage של control executive cues, או learning, אך durability תלויה גם בסביבה החברתית וההתנהגותית שמגיעה אחר כך.

דיכאון

מצבים מכווני עתיד יכולים להישאר נראים קוגניטיבית ולהפוך קשים דינמית לכניסה. ECT, TMS ו VNS מספקים דרכים שונות לראות כיצד שינוי dynamics יכול לפתוח מחדש רפרטואר פעולה ורגש בלי לזהות circuit depression יחיד.

PTSD

מצבי threat יכולים להיות נגישים ומתמשכים מדי, בעוד learning safety ו control contextual חלשים. memory dependence state reactivation לכן מרכזיים, אך pairing עם stimulation עדיין אינו technology rewriting מבוססת.

ADHD

שונות ב, salience gain, arousal, ו control יכולה להפוך performance לתלוי הקשר מאוד. העדשה כאן מדגישה regulation state ולא deficiency פשוט של transmitter.

תרופות פסיכיאטריות ודינמיקת מוח

מצב תרופתי משנה את $m(t)$ ולעיתים גם את כללי הפלסטיות. stimulation תחת background פרמקולוגי אחר אינו בהכרח אותה intervention ביולוגית.

הגוף לפני המחשבה

מצב interoceptive ואוטונומי משתתף בתנאי ההתחלה שאליהם control cognitive נכנס. שינוי גופני יכול להופיע לפני שינוי בהסבר או באמונה המפורשת.

ויסות הדדי

מערכת עצבים אחרת יכולה לשנות, prediction arousal ו transitions
 דרך safety חברתי, timing ו embodied feedback. הדבר אינו מצטמצם
 ל support כמשתנה פסיכולוגי עמום.

Reconsolidation

תהליך plasticity לאחר retrieval הוא. neuromodulation conditional.
 עשויה לפגוש updating memory רק כאשר התנאים של destabilization
 ו timing מתקיימים.

Orientation Re Existential

תהליך neuromodulation יכול להגדיל flexibility ולפתוח. possibility.
 היא אינה קובעת אילו possibilities נושאות. meaning. השכבה
 האקזיסטנציאלית מספקת orientation במקום שבו השכבה הביולוגית
 מספקת מחדש change. for capacity

נספח ה : מילון עבודה

גישות. הקלות או ההסתברות, בתוך model מוגדר, להגיע ממצב נתון לקבוצת states בתוך horizon מסוים.

גירוי אדפטיבי. stimulation שהפרמטרים שלו משתנים לפי state שנמדד או feedback.

עוררות. מצב פיזיולוגי רב ממדי שמשפיע על, responsiveness vigilance, ו gain ואינו זהה לחרדה.

Attractor. מושג דינמי המתאר state או קבוצה שאליהם trajectories נוטים להתכנס במודל מוגדר.

BA25 או sgACC. אזור cingulate anterior subgenual בעל חשיבות ברשתות דיכאון; node ולא center depression יחיד.

מינון ביולוגי. ה perturbation העצבי האפקטיבי, כולל, field, anatomy, timing state, והיסטוריה ולא רק machine. setting.

Biomarker. מאפיין מדיד הקשור ל state ביולוגי או קליני; שימוש prospective. generalization דורש

loop. Closed architecture feedback שבה sensing מכוון

intervention והמידה הבאה מעדכנת. control.

targeting. Connectivity בחירת target על בסיס קשרים functional או structural לרשת רחבה.

cost. Control כמות input תלוית model שנדרשת כדי להוביל מערכת אל state. target.

DBS. stimulation brain deep באמצעות אלקטרודות מושתלות.

connectivity. functional Dynamic תלות סטטיסטית משתנה בזמן signals; brain אינה causality אוטומטית.

ECT. therapy, electroconvulsive טיפול מבוסס פרכוס מבוקר בעל efficacy גבוהה בדיכאון קשה.

connectivity. Effective מודל של influence מכוון בין neural populations שתלוי. assumptions.

regulation. E/I אינטראקציה דינמית בין excitation ל inhibition, לא ratio גלובלי שמסביר מחלה פסיכיאטרית.

modeling. field Electric אמידה חישובית של השדות שמשרה stimulation בתוך anatomy אישית או. template.

Gain. הרגישות שבה population עצבית הופכת input ל output.

plasticity. Homeostatic adaptations שמייצבות activity אחרי שינוי ממושך.

Hysteresis. תלות של response נוכחי במסלול ההיסטורי שבו המערכת

הגיעה ל state הנוכחי.

iTBS. stimulation, burst theta intermittent פרוטוקול TMS המשמש קלינית בדיכאון.

LIFU או tFUS. ultrasound focused בעוצמה נמוכה, גישה מתהווה ל targeting עמוק וממוקד ללא ניתוח.

Metaplasticity. שינוי בנטייה לפלסטיות עתידית בעקבות activity או stimulation קודמים.

Metastability. יציבות זמנית של configurations לצד יכולת מתמשכת לעבור ביניהם.

MST. seizure magnetic therapy, seizure גישה ניסויית מבוססת seizure שמנסה לשנות engagement spatial לעומת ECT.

Neuromodulation. שינוי התנאים שבהם systems neural מגיבים, מתחברים, לומדים או עוברים state.

Field. Accessibility Neuromodulatory סינתזה מושגית של Flow Hijacked על שינוי reachability של states; לא biomarker מבוסס.

loop. Open פרוטוקול שניתן ללא feedback מהיר מן state הביולוגי הנוכחי.

phase. Oscillatory המיקום בתוך rhythm עצבי שיכול להשפיע על excitability ועל timing של response.

Personalization. שימוש ב physiology, connectivity, anatomy symptoms או biomarkers אישיים לבחירת treatment.

Plasticity. יכולת תלויה activity לשינוי durable neural בתפקוד או מבנה.

Quasipotential. דרך תלוית model לתאר difficulty transition במערכות nonequilibrium. stochastic

rTMS. stimulation. magnetic transcranial repetitive

SNT. accelerated therapy, neuromodulation Stanford iTBS targeted connectivity שנחקרה בדיכאון.

dependence. State תלות של effect intervention ב state של המערכת בזמן. perturbation.

tACS. stimulation current alternating transcranial שנועד לקיים activity. rhythmic עם interaction

taVNS. stimulation. nerve vagus auricular transcutaneous

tDCS. polarization שמה stimulation current direct transcranial excitability בעדינות.

interference. Temporal שימוש בשדות חשמליים frequency high מצטלבים כדי ליצור envelope modulation בעומק.

tRNS. stimulation. noise random transcranial

Tractography. white MRI diffusion מבוסס reconstruction של pathways, matter שימושי אך לא מושלם.

probability. Transition ההסתברות לעבור בין states מוגדרים בתוך

window. time | model

VNS. stimulation, nerve vagus בדרך כלל device מושתל אלא אם

מצוין אחרת.

נספח ו : מאגר מקורות העוגן

להלן 76 מקורות העוגן בעלי המשקל הגבוה שנבחרו בשלבים 1 עד 8. התיאור באנגלית הוא תווית העבודה שמציינת את תפקיד המקור במונוגרף, ואילו PMID הוא מזהה האיתור הקנוני. הקורפוס הרחב שעבר סינון גדול מ 300 פרסומים ואינו משוכפל כאן כאילו לכל מאמר שנבדק יש אותו משקל ראייתי.

transmitter neuromodulatory cortical .12031406 PMID A01.
PubMed plasticity. and systems

PubMed gain. adaptive LC-NE **.16022602 PMID A02.**

and neuromodulation uncertainty, **.15944135 PMID A03.**
PubMed attention.

states. brain of neuromodulation **.23040816 PMID A04.**
PubMed

reconfiguration. network dynamic **.28782684 PMID A05.**

PubMed

integration/segregation. and neuromodulators **.31076192 PMID A06.**

PubMed

PubMed regulation. E/I homeostatic **.35594578 PMID A07.**

PubMed dynamics. neural metastable **.35284030 PMID A08.**

metastability. of mechanisms **.40103058 PMID A09.**

PubMed

plasticity homeostatic on consensus **.26598772 PMID A10.**

PubMed NIBS. with

metaplasticity. cortical human **.24620008 PMID A11.**

PubMed

NIBS. with plasticity/metaplasticity **.40813159 PMID A12.**

PubMed

reward-prediction-error dopamine **.26865020 PMID A13.**

PubMed learning. and structure temporal signalling,

of neuromodulation serotonergic **.38876308 PMID A14.**

PubMed plasticity. synaptic

and acetylcholine endogenous **.32601996 PMID A15.**

PubMed modulation. microcircuit cortical

control brain-network of development **.39845725 PMID A16.**

PubMed theory.

PubMed pipeline. network-control **.39075309 PMID A17.**

in transitions and states brain **.32905760 PMID A18.**

PubMed neuroscience. computational

in connectivity functional dynamic **.38972502 PMID A19.**

PubMed review. systematic MDD

pathological as depression **.42092365 PMID A20.**

PubMed framework. attractor/circuit

neural and neuromodulation **.40999798 PMID A21.**

PubMed disorders. psychiatric in networks

from stimulation brain personalizing **.41764060 PMID A22.**

PubMed control. closed-loop to circuits

review. neuroplasticity rTMS-induced **.38040046 PMID A23.**

PubMed

PubMed plasticity. for tool a as TMS **.35034759 PMID A24.**

PubMed TMS. of dependence state **.18791818 PMID A25.**

neural of effects state-dependent **.35577959 PMID A26.**

PubMed stimulation.

targeting rTMS fixed vs personalized **.40194626 PMID A27.**

PubMed meta-analysis.

- PubMed RCT. sham-controlled SNT **.34711062 PMID A28.**
- study. replication/EEG SNT larger **.41536095 PMID A29.**
PubMed
- dose-response iTBS accelerated **.42508605 PMID A30.**
PubMed meta-analysis.
- logic. target TMS connectivity-based **.23142067 PMID A31.**
PubMed
- targeting/electric-field personalized **.40194594 PMID A32.**
PubMed modeling.
- connectivity sgACC individualized **.40628558 PMID A33.**
PubMed targeting.
- guidelines. safety expert TMS **.33243615 PMID A34.**
PubMed
- meta-analysis. IPD depression tDCS **.41498282 PMID A35.**
PubMed
- systematic neuropsychiatric tACS **.39211537 PMID A36.**
PubMed review.
- review. systematic psychiatry tRNS **.41582468 PMID A37.**
PubMed
- temporal-interference human **.40925398 PMID A38.**
PubMed review. systematic

in interference temporal deep-brain **.42157014 PMID A39.**

PubMed review. humans

review. scoping neuroplasticity ECT **.40222573 PMID A40.**

PubMed

PubMed review. mechanisms ECT **.37962811 PMID A41.**

across changes neuroplastic **.40994837 PMID A42.**

PubMed treatments. depression nonpharmacological

review. scoping PET/SPECT ECT **.39714318 PMID A43.**

PubMed

review/meta- systematic ECT vs MST **.42389389 PMID A44.**

PubMed analysis.

safety cognitive/dementia long-term **.41176476 PMID A45.**

PubMed synthesis.

review/meta- systematic TRD for DBS **.39197490 PMID A46.**

PubMed analysis.

meta- IPD DBS OCD sham-controlled **.40579425 PMID A47.**

PubMed analysis.

disorders substance-use for DBS **.39237552 PMID A48.**

PubMed review. systematic

stimulation closed-loop personalized **.34608328 PMID A49.**

PubMed case. proof-of-concept TRD, in

review. DBS TRD in tractography **.38037329 PMID A50.**

PubMed

individual- tractography DBS **.38679323 PMID A51.**

PubMed evidence. participant/meta-analytic

framework. targeting circuit adaptive **.40903613 PMID A52.**

PubMed

closed- for biomarkers intracranial **.41093090 PMID A53.**

PubMed neuromodulation. psychiatric loop

TRD. in targets functional-network **.36936612 PMID A54.**

PubMed

PubMed TRD. in DBS connectomic **.34400379 PMID A55.**

meta-analysis. depression taVNS **.37230264 PMID A56.**

PubMed

TRD in VNS implanted long-term **.41106630 PMID A57.**

PubMed review.

PubMed VNS. with plasticity targeted **.24309259 PMID A58.**

rehabilitation/plasticity VNS paired **.26671658 PMID A59.**

PubMed mechanism.

VNS paired of substrates neural **.39243394 PMID A60.**

PubMed plasticity.

psychiatry focused-ultrasound **.41711827 PMID A61.**

PubMed review. scoping

PubMed review. LIFU human **.38645585 PMID A62.**

review. systematic FUS psychiatric **.39217636 PMID A63.**

PubMed

PubMed pilot. OUD LIFU NAcc **.39798597 PMID A64.**

review. systematic safety LIFU **.38061596 PMID A65.**

PubMed

for recommendations clinical **.39084519 PMID A66.**

PubMed neuromodulation. ultrasound

TMS of modulation pharmacological **.38359933 PMID A67.**

PubMed review. systematic plasticity

plasticity/ketamine multiscale **.41526004 PMID A68.**

PubMed framework.

social- of reopening and psychedelics **.37316665 PMID A69.**

PubMed anchor). mechanistic (preclinical period critical reward

review. systematic set/setting **.40353492 PMID A70.**

PubMed

psychotherapy + ketamine **.37128856 PMID A71.**

PubMed review. systematic

systematic depression for CBT + rTMS **.42524058 PMID A72.**

PubMed review/meta-analysis.

reactivation/reconsolidation memory with TMS **.42536010 PMID A73.**

PubMed review. systematic

meta- network neuromodulation PTSD **.39094317 PMID A74.**

PubMed analysis.

DBS/neuromodulation of neuroethics **.40863235 PMID A75.**

PubMed review. scoping

neuromodulation closed-loop of ethics **.40781164 PMID A76.**

PubMed review. scoping

הערת סיום

אפשר לצמצם את הטיעון המרכזי למשפט אחד: נירומודולציה משנה את התנאים שבהם מערכת עצבים יכולה לנוע וללמוד. המשפט רחב יותר מכל מכשיר מסוים וצר יותר מפנטזיה של שליטה במחשבה. הוא מאפשר להציב גירוי מגנטי, חשמלי, אקוסטי, מושתל ומודולציה אנדוגנית בתוך אותה בעיה דינמית, בלי למחוק את ההבדלים העצומים ברמת הראיות בין הטכנולוגיות.

השלב הבא אינו הרחבה לשם הרחבה. הוא ביקורת. כל משפט חזק צריך להיבדק מול evidence מן הסוג הנכון, trials שליליים ומעורבים צריכים להופיע בהוגנות, language safety צריכה להיות עדכנית, והמודל החדש של Flow Hijacked חייב להישאר מסומן בבירור בנפרד מן הידע הקליני המבוסס. רק אחרי הביקורת הזאת נכון להתייחס למונוגרף כאל שכבת ידע מוכנה לפרסום ציבורי ולאסימילציה עמוקה לתוך ASK.