חתימות נוירוביולוגיות של טראומה, אישיות ודכאוניות: מחקר למידת-מכונה חוצה-אבחנות

שם המאמר: Neurobiological Signatures of Trauma, Personality, and Depressivity: A Transdiagnostic Machine Learning Study in Adolescents and Young Adults

כתב עת: Biological Psychiatry | **פורסם:** 15 בספטמבר 2026, כרך 100, גיליון 6 (מלווה בפרשנות נלווית מאת Diego A. Pizzagalli, עמ' 608–610) | **Impact Factor:** 9.0 (2024, לפי דף כתב העת הרשמי ב-Elsevier/ScienceDirect)

מחברים: Clara Weyer (ראשונה) ... Sara Piccin (אחרונה); מחקר משותף מטעם קונסורציום PRONIA האירופי

הערה: זהו מחקר אמפירי מקורי (Archival Report) בהתאם להנחיות STROBE. הקובץ שהועלה הוא הדפסת-דף-אינטרנט מ-ScienceDirect (29 עמודים, כולל ניווט אתר, "Reading Assistant" ופרסומות ClinicalKey) ולא PDF המאמר המקורי בפורמט הוצאה-לאור — התוכן המדעי (תקציר, שיטות, תוצאות, דיון, מגבלות) חולץ ממנו במלואו, אך טבלאות ואיורים מלאים (Table 1–2, Figures 1–4) מוצגים באתר בפורמט חלקי/חתוך ולא נקלטו כאן בשלמותם.

רקע ומטרת המחקר

גיל ההתבגרות ובגרות צעירה הם תקופות של פגיעות מוגברת להפרעות נפשיות קשות, ובהן דיכאון ופסיכוזה. אסטרטגיות זיהוי מוקדם והתערבות מוקדמת נתונות בסימן שאלה לאור עדויות מטא-אנליטיות עדכניות, ככל הנראה בשל הטרוגניות רבה באוכלוסיות הקליניות. טראומה בילדות היא אחד מגורמי הסיכון החוצי-אבחנות המוצקים ביותר להתפתחות דיכאון או פסיכוזה, אך לא כל החשופים לטראומה מפתחים הפרעה נפשית — מרמז על גורמים מווסתים נוספים, כגון מבנה אישיות (הן גורם סיכון והן גורם מגן) ורמת דכאוניות (depressivity, עומס תסמינים דיכאוניים). מטרת המחקר: לבחון קו-וריאציה בין טראומה בילדות, אישיות, דכאוניות ומבנה מוחי (נפח חומר אפור) במתבגרים ובבוגרים צעירים מקוהורט PRONIA הרב-מרכזי, לחקור תלות בין הממדים הללו, ולבחון את ערכן הפרוגנוסטי לחיזוי תוצא תפקודי.

שיטות

המחקר בוצע בהתאם להנחיות STROBE. אוכלוסיית המחקר: קוהורט PRONIA הרב-לאומי, פרוספקטיבי (רישום גרמני DRKS00005042), שגייס משתתפים בשבעה אתרים אירופיים (מינכן, מילאנו, בזל, קלן, בירמינגהם, טורקו, אודינה) ועקב אחריהם עד 36 חודשים. מדגם גילוי (discovery, n=633; 52.9% נשים; גיל ממוצע 25.41) ומדגם שכפול (replication, n=343; 53.0% נשים; גיל ממוצע 24.69), הכוללים: דיכאון בהופעה-חדשה (ROD), פסיכוזה בהופעה-חדשה (ROP), מצבי סיכון קליני-גבוה לפסיכוזה (CHR-P), ובקרות בריאות (HC). שיטה סטטיסטית עיקרית: sparse partial least squares (SPLS) — אלגוריתם למידת-מכונה בלתי-מפוקחת המזהה קו-וריאציה רב-משתנית בין מטריצת פנוטיפ (123 מאפיינים: שאלוני BDI-II, NEO-FFI, CTQ, וסעיף ההפרעות האפקטיביות-דינמיות ב-SPI-A, בתוספת גיל, מין, קבוצת מחקר ואיכות הדמיה) לבין מטריצת מוח (60,381 מאפיינים: נפח חומר אפור וקסלי בכל המוח). SPLS מייצר משתנים סמויים (LV) עם וקטורי משקל לכל תחום, ומעריך את מובהקות הקו-וריאציה באמצעות בדיקת פרמוטציה (permutation testing) ויציבות משקלים באמצעות bootstrap. הניתוח בוצע במסגרת אימות-צולב מקונן (nested cross-validation) עם תיקון להשפעות סורק. בנוסף בוצעו: (1) מודלים למשוואות מבניות (SEM) עם אמידת סבירות-מרבית ו-100 מדגמי bootstrap, לבחינת מסלולי תיווך בין הממדים; (2) חיזוי תוצא תפקודי (סולם GAF:D/I, דיכוטומיה טוב≥81/גרוע<81 בהמעקב 9-חודשים) באמצעות מסווג SVM (ותת-מדגם קטן יותר, n=504/312, עקב נשירה) בתוך מסגרת אימות-צולב חוזרת ומקוננת, עם מדד BAC (balanced accuracy) כקריטריון אופטימיזציה; (3) קורלציות דרג-ספירמן בין ציוני ה-SPLS לבין תת-סולמות התמודדות (Coping Inventory), חוסן (Resilience Scale for Adults), והפרעות ראייה (14 סעיפי SPI-A) — עם תיקון FDR למרובה השוואות.

תוצאות: שישה משתנים סמויים (LV) מזוהים ומשוכפלים

זוהו שישה LV מובהקים במדגם הגילוי ואומתו במדגם השכפול: LV1 (גיל, ρ=0.56/0.48), LV2 (דכאוניות, ρ=0.22/0.44), LV3 (טראומת ילדות, ρ=0.40/0.45), LV4 (מין, ρ=0.33/0.29), LV5 (טראומה-אישיות-דכאוניות, ρ=0.24/0.45), ו-LV6 (גיל+מין, ρ=0.23/0.22) — כל הערכים p<0.001 (למעט LV6 במדגם הגילוי, p=0.027). שלושה מהם (LV2, LV3, LV5) היוו "חתימות עניין" עיקריות:

LV2 — חתימת דכאוניות: משקלים חיוביים על 14 פריטי BDI-II ופריט SPI-A אחד, וגיל צעיר יותר, נקשרו לנפח חומר אפור (GMV) מוגבר בבזל גנגליה, תלמוס וקורטקס אוקסיפיטלי ונטרו-מדיאלי, ומופחת בהיפוקמפוס, אמיגדלה, וגירוסים אורביטלי/טמפורלי-תחתון/פאראהיפוקמפלי — ברמת הרשת: עלייה ברשת הראייה וירידה במערכת הלימבית.

LV3 — חתימת טראומת ילדות: משקלים חיוביים על 6 פריטי CTQ (בעיקר התעללות פיזית ומינית) וגיל צעיר, עם תרומות קטנות יותר מ-BDI-II ו-SPI-A, נקשרו ל-GMV מופחת בגירוסים טמפורליים-עליונים/אמצעיים ופרונטליים (עליון/אמצעי/תחתון) ובלובולי הפריאטלי-תחתון — ממוקדים בעיקר ברשת ברירת-המחדל (default mode network), רשת הסליינס, רשת הבקרה ורשת הראייה. חשוב לציין: חשיפה לטראומה מינית/פיזית נקשרה גם לפחות דכאוניות מדווחת-על-ידי-משקיף (SPI-A) — מרמז על "סימנים נוירוביולוגיים שקטים" (silent neurobiological marks) של טראומה ללא פסיכופתולוגיה קלינית גלויה, אולי בשל וריאציה גנטית או קישוריות מוחית מפצה.

LV5 — חתימת טראומה-אישיות-דכאוניות: החתימה המורכבת ביותר — משקלים חיוביים על 6 פריטי SPI-A, 11 פריטי BDI-II, 10 פריטי NEO-FFI (בעיקר נוירוטיות) ו-5 פריטי CTQ (התעללות רגשית ופיזית), וכן מין נקבה; משקלים שליליים על מצפוניות (conscientiousness), חלק מהאקסטרוברסיה, וחברות בקבוצת בקרה בריאה. נקשרה לדפוס GMV נרחב החוצה את כל הרשתות התפקודיות — GMV מוגבר בתלמוס, בזל גנגליה וקורטקס אוקסיפיטלי, ומופחת באמיגדלה, גירוסים פראהיפוקמפליים, אינסולה, וסולקוס טמפורלי-עליון-אחורי. חתימה זו הייתה בולטת יותר בנשים ובקבוצות חולים (CHR-P, ROP, ROD), כללה דפוס נוירואנטומי הכולל את שתי החתימות האחרות (LV2, LV3) בתוספת רשתות נוספות — מרמז על אפקט סינרגטי.

תוצאות: ניתוח תיווך (SEM)

ניתוח תיווך מבוסס-SEM על חתימת LV5 גילה אפקט עקיף מובהק של טראומת ילדות על דכאוניות דרך אישיות, בשני המדגמים (β ;p<0.01 סטנדרטי 0.19–0.24). נמצאו גם אפקטים ישירים מובהקים: טראומת ילדות → אישיות (β=0.36–0.40); טראומת ילדות → דכאוניות (β=0.14–0.17); אישיות → דכאוניות (β=0.52–0.58). אישיות תיווכה 62% (מדגם גילוי) ו-53% (מדגם שכפול) מהאפקט הכולל של טראומת ילדות על דכאוניות — כלומר רוב ההשפעה של טראומה על דכאוניות עוברת דרך שינויים באישיות, ולא ישירות.

תוצאות: חיזוי תוצא תפקודי

ציוני הפנוטיפ והמוח משישת ה-LV ניבאו תוצא תפקודי במעקב 9-חודשים בדיוק מאוזן (BAC) של 75.79% במדגם הגילוי (AUC=0.82; רגישות 72.08%; ספציפיות 79.50%; p<0.002), ו-83.2% במדגם השכפול (AUC=0.91; רגישות 81.1%; ספציפיות 85.3%). המנבאים האמינים ביותר לתוצא תפקודי טוב היו ציוני הפנוטיפ של חתימת המין (LV4) וציוני המוח של חתימת גיל+מין (LV6); ואילו החתימה טראומה-אישיות-דכאוניות (LV5) הייתה המנבא החזק ביותר לתוצא גרוע, ואחריה חתימת הדכאוניות (LV2) וחתימת הגיל (LV1). ניתוח רגרסיה משלים (SVR) לחיזוי ציון GAF:D/I ישיר הניב מודל מובהק וחזק (R^2=25.24%) במדגם הגילוי, R^2=39.68% במדגם השכפול).

תוצאות: קשרים עם התמודדות, חוסן והפרעות ראייה

בשני המדגמים, ציוני מוח גבוהים יותר של חתימות הדכאוניות (LV2) והטראומה-אישיות-דכאוניות (LV5) נקשרו להתמודדות מוכוונת-רגש רבה יותר, תפיסה עצמית מופחתת (RSA), והפרעות ראייה רבות יותר (p<0.05 מתוקנן-FDR). ציוני מוח גבוהים של LV5 נקשרו גם ללכידות משפחתית, כשירות חברתית, משאבים חברתיים וסגנון מובנה מופחתים. ציוני פנוטיפ גבוהים של שתי החתימות נקשרו להתמודדות מוכוונת-משימה, גיוון חברתי והימנעות מופחתים; התמודדות מוכוונת-רגש מוגברת; חוסן מופחת בכל התחומים; והפרעות ראייה רבות יותר. לא נמצאו קשרים עקביים עם נטילת תרופות קודמת בשני המדגמים.

מגבלות (כפי שהוגדרו במפורש על ידי המחברים)

המחברים מציינים במפורש: (1) האופי האסוציאטיבי של חתימות ה-SPLS שולל מסקנות סיבתיות, וחסר הערכה אורכית של יציבות זמנית של החתימות; (2) הוערכה רק דכאוניות עדכנית/נוכחית — דפוסים דכאוניים מתמשכים או דמויי-תכונה (trait-like), הרלוונטיים במיוחד בהקשר של פתולוגיית אישיות, לא נתפסו ישירות; (3) קוהורט PRONIA כולל בעיקר אנשים ב-CHR-P ובשלבים מוקדמים של הפרעות פסיכוטיות/דכאוניות — יכולת ההכללה מעבר לספקטרום האפקטיבי-פסיכוטי עשויה להיות מוגבלת; (4) חתימות הטראומה (LV3) והטראומה-אישיות-דכאוניות (LV5) נקשרו לאיכות נתוני ה-MRI (אם כי במשקלים קטנים יחסית) — ייתכן שמשקף את התכנון הנטורליסטי של המחקר ואת גיל המשתתפים הצעיר, ולא הטיה מהותית; (5) חשיפה תרופתית לא נכללה כמאפיין במודל ה-SPLS; אף שהקוהורט טופל במינימום תרופתי מעצם תכנונו וניתוחים בדיעבד לא הראו קשרים עקביים לחשיפה תרופתית, לא ניתן לשלול לחלוטין אפקטים שיוריים — נדרש מחקר עתידי במדגמים נטולי-תרופות לחלוטין; (6) שימוש נרחב במדדי

דיווח-עצמי מכניס הטיות פוטנציאליות (רצייה חברתית, מצב רוח בעת המילוי). המחברים ממליצים למחקר עתידי להרחיב לגורמים גנטיים וסביבתיים מפורטים יותר.

שורה תחתונה ומשמעויות קליניות

המסר המרכזי: טראומת ילדות, אישיות ודכאוניות קשורות לחתימות מוחיות משותפות ונפרדות החוצות את הספקטרום האפקטיבי-פסיכוטי. שלוש חתימות מרכזיות זוהו ושוכפלו: חתימת דכאוניות (GMV לימבי מופחת), חתימת טראומת ילדות (GMV ברשת ברירת-המחדל מופחת, לעיתים ללא ביטוי קליני גלוי — "סימן שקט"), וחתימת טראומה-אישיות-דכאוניות משולבת (הדפוס הנרחב ביותר, החזקה ביותר בניבוי תוצא תפקודי גרוע). ניתוח התיווך מראה כי רוב ההשפעה של טראומה על דכאוניות (כ-53–62%) עוברת דרך שינויים במבנה האישיות (בעיקר נוירוטיות מוגברת ומצפוניות מופחתת) ולא ישירות — ממצא בעל השלכות פוטנציאליות למיקוד התערבויות.

משמעויות קליניות / למחקר המשך: ברמה הקלינית — הממצאים תומכים בגישת סטרטיפיקציה של פרופילי סיכון (ולא אבחנה קטגורית בלבד) לצורך התאמת התערבויות מניעה מדויקות (precision prevention) המתמקדות בעיבוד טראומה, הקלה בתסמינים וחיזוק חוסן בשלב הטיפולי המוקדם ביותר; הפרעות ראייה, המוזנחות לרוב בפרקטיקה קלינית, עולות כמדד רלוונטי הראוי להערכה רב-מודלית שגרתית. ברמת המחקר — נדרשים מחקרי המשך אורכיים והתערבותיים לבחינת יציבות התוואי ההתפתחותי של פרופילים אלו לאורך זמן ורגישותם להתערבויות ממוקדות-רב-מודליות, וכן שילוב עתידי של נתונים גנטיים וסביבתיים מפורטים יותר.

דיסקליימר

סיכום זה הופק באמצעות כלי בינה מלאכותית (Claude, Anthropic) על בסיס טקסט שחולץ מקובץ PDF שהוא הדפסת-דף-אינטרנט מ-ScienceDirect (ולא PDF ההוצאה-לאור המקורי), ומיועד לשימוש פנימי-חינוכי (הכשרת מתמחים) בלבד. עקב פורמט המקור, טבלאות (Table 1, Table 2) ואיורים (Figures 1–4) המכילים נתונים מפורטים (ובכללם ערכי משקל מלאים לכל ה-LV, נתוני Table 1 המלאים לכל תת-הקבוצות הקליניות) מוצגים באתר בצורה חלקית/חתוכה, ולא כל הפרטים המספריים נקלטו בסיכום זה. הסיכום עשוי להכיל אי-דיוקים או השמטות נוספות, ואינו תחליף לקריאת המאמר המלא (כולל ה-Supplement הנרחב, הכולל טבלאות S1–S44 ואיורים S1–S9). נתון ה-Impact Factor אותר באמצעות חיפוש רשת חיצוני ולא מתוך המאמר עצמו — מומלץ לאמת נתון זה בעצמכם טרם הצגתו הלאה. אין להסתמך על מסמך זה כמקור בלעדי להחלטות קליניות, אקדמיות או פרסומיות.