

טכנולוגיות למניעת דמנציה – אופקים חדשים

אופיר בן נתן, מנהל חדשנות וגרונטכנולוגיה – טכנולוגיות בשירות הזקנה

גיוינט-אשל



טכנולוגיות למניעת דמנציה – אופקים חדשים

אופיר בן נתן, חדשנות וגרונטכנולוגיה – טכנולוגיה בשירות הזקנה, גיוינט-אשל

תוכן העניינים

4.....	דמנציה בעולם ובישראל – מבחר נתונים	1.
5.....	גורמי סיכון ברי השפעה ושאינם ברי השפעה	2.
6.....	דמנציה וטכנולוגיה במבט מסורתי	3.
6.....	טכנולוגיות לאבחון והערכה (Diagnosis and Assessment Technologies)	3.1.
6.....	טכנולוגיות מסייעות (Assistive Technologies)	3.2.
7.....	טכנולוגיות לטיפול (Therapeutic Technologies)	3.3.
7.....	טכנולוגיות להשגחה (Monitoring Technologies)	3.4.
7.....	טכנולוגיות לתמיכה במטפלים (Care-Support Technologies)	3.5.
7.....	דמנציה וטכנולוגיה – סיווגים חסרים	4.
8.....	המהפכה הטכנולוגית הרביעית – אופקים חדשים	5.
8.....	פלטפורמות חדשות למחקר, ניבוי ומניעת דמנציה	6.
8.....	מחקר – Research	6.1.
9.....	מחשוב ענן, נתוני עֶתֶק ובינה מלאכותית	6.1.1.
10.....	שימוש בפלטפורמת Mobile, אפליקציות ומשחק (Gamification)	6.1.2.
11.....	ניבוי ואבחון מוקדם – Prediction and Early Diagnosis	6.2.
12.....	ניבוי באמצעות ניתוח של קול ודיבור	6.2.1.
12.....	ניבוי ואבחון מוקדם באמצעות סריקת אישונים ורשתית: העיניים פְּחֶלֶן למוח	6.2.2.
13.....	ניבוי באמצעות מציאות רבודה ומובייל	6.2.3.
14.....	ניבוי באמצעות בינה מלאכותית, למידת מכונה ולמידה עמוקה	6.2.4.
14.....	ניבוי באמצעות מובייל, בינה מלאכותית, נתוני עֶתֶק	6.2.5.
14.....	ניבוי באמצעות בדיקות דם	6.2.6.
15.....	מניעה – Prevention – הזדמנויות חדשות בעידן המהפכה הטכנולוגית 4.0	6.3.
15.....	מחקר FINGER	6.3.1.
16.....	מחקר ACTIVE	6.3.2.
17.....	מחקר HATICE	6.3.3.
17.....	מחקר PRODEMOS	6.3.4.
18.....	מחקר BBL-CD	6.3.5.
18.....	מחקר SHARP	6.3.6.
19.....	מחקר ISLAND	6.3.7.
19.....	העלאת מודעות, התערבות ועידוד ללקיחת אחריות אישית	7.
19.....	העלאת מודעות באמצעות בדיקות בריאות, אתר מקוון ואפליקציות	7.1.
20.....	העלאת מודעות – כמה מוקדם זה מוקדם?	7.2.
21.....	העלאת מודעות ועידוד לשינוי אורח חיים באמצעות אפליקציות	7.3.
21.....	העתיד?	8.
23.....	סיכום והמלצות	9.
24.....	ביבליוגרפיה	10.

מבוא

תחומי המדע, הרפואה והטכנולוגיה עושים כבר שנים כל שביכולתם לפתח פתרונות רפואיים וטכנולוגיים להתמודדות עם מחלת הדמנציה, אך ללא פריצות דרך אמיתיות. החסמים הם רבים, ובכללם: הסיבות לדמנציה לא ברורות עדיין באופן מלא; גורמי הסיכון לדמנציה מורכבים ממשנתנים רבים (גורמים גנטיים, גיל, אורח חיים, השכלה ועוד); העובדה כי חלק מסוגי הדמנציה מתחילים להתפתח במוח שנים רבות לפני הופעת התסמינים; הקושי בעריכת מחקרים ארוכי טווח; ומגבלות הטכנולוגיה עצמה.

לצד חסמים אלה, צומחות גם הזדמנויות. בשנים האחרונות אנו עומדים בפתחה של תקופה חדשה – וכפי שמגדיר אותה שוואב (Schwab, 2016): המהפכה התעשייתית הרביעית. מהפכה עמוקה ומשבשת¹ זו, מאפשרת פיתוחים שלא ניתן היה לדמינם עד כה – בכל תחומי החיים, ובכללם – בתחום המאבק בדמנציה. אט אט אנו מתחילים להבחין במענים טכנולוגיים מעוררי תקווה. הם מאפשרים לראשונה להגיע להיקפים גדולים של אנשים, לנטר פעילות בזמן אמת, לנתח וללמוד על מגמות ועוד. בנוסף, בעקבות מחקרים שנערכו בעשור האחרון, הושגה הבנה טובה יותר – הן לגבי גורמי הסיכון לדמנציה, והן לגבי הפוטנציאל האמיתי למניעת המחלה. עם זאת, חוסר היכרות ושיתוף פעולה מספקים בין קהילת הטכנולוגיה לקהילת מומחי הדמנציה מקשים על מיצוי מלוא הפוטנציאל של ניצול התפתחויות אלה למאבק בדמנציה (Wright, 2016).

תרומת הטכנולוגיה בטיפול באדם עם דמנציה ובסיוע לבני משפחה ולאנשי מקצוע מוכרת בספרות ואינה במוקד סקירה זו. עבודה זו מנסה, אם כן, לבחון האם ובאיזה אופן, נעשה שימוש בטכנולוגיה בשירות שלוש תחומים נוספים על אלה: טכנולוגיות עבור מחקר, עבור ניבוי ואבחון מוקדם, ולמניעת הדמנציה. לצורך כך, נערכה סקירת ספרות מקיפה, שכללה איתור מחקרים, תכניות, פרויקטים, דוחות שנתיים וניירות עמדה של גופים העוסקים בדמנציה, תוך התייחסות לטכנולוגיה. בסקירה נעשה שימוש במאגרי מידע וכתבי עת: PubMed, NCBI, MEDLINE, ClinicalTrials, MeSH, AJADD, Lancet, NACDA, JAGS, Neurology, ואחרים. מהסקירה עולה בבירור החוסר בהמשגה ובהתייחסות לשימוש בטכנולוגיה בשירות התחומים הנוספים שהוזכרו: מחקר, ניבוי ומניעה.

“עלינו לשנות את אופן החשיבה שלנו לגבי הטיפול באנשים שאופן החשיבה שלהם השתנה”, אומר פאואר (Power, 2017). ברוח דבריו, מטרת עבודה זו היא לנסות ולפתוח אופקים חדשים של חשיבה לגבי האופן בו טכנולוגיה יכולה לקחת חלק בהתמודדות עם המחלה, ובנוסף – לנסות לענות על השאלה: האם קיימת בכלל טכנולוגיה למניעת דמנציה? כל זאת, באמצעות סקירת חידושים, פיתוחים ושימושים שונים בטכנולוגיה, שמיושמים בעולם בשנים האחרונות.

¹ חדשנות משבשת (Disruptive Innovation), זו חדשנות המשנה באופן מהותי את השוק הקיים בתחום מסוים

1. דמנציה בעולם ובישראל – מבחר נתונים^{4,3,2}

דיון במחלת הדמנציה, הגורמים לה, הטיפול בה ומשמעויות אחרות, חורג מתחום עבודה זו, ולכן יפורטו להלן מספרים ונתונים כלליים בלבד.

דמנציה היא ירידה משמעותית בתפקודים הקוגניטיביים, כגון: זיכרון, יכולת החשיבה וקבלת החלטות, התמצאות בזמן ובמרחב והיכולת לזהות אנשים וחפצים. לדמנציה מספר סוגים, כאשר מחלת האלצהיימר היא הנפוצה ביניהם. בין הסוגים הנוספים נכללים: מחלת גופיפי לואי (Lewy Body Disease), דמנציה פרונטו-טמפורלית (Frontotemporal Dementia) ודמנציה וסקולרית (Vascular dementia). למחלת הדמנציה השפעה פיזית, פסיכולוגית, חברתית וכלכלית, לא רק על אנשים עם דמנציה, אלא גם על המטפלים, בני המשפחה והחברה בכלל.

נכון ל-2023, מעריכים כי כ-55 מיליון אנשים ברחבי העולם סובלים מדמנציה, ובשנת 2050 צפוי מספרם להגיע לכ-152 מיליון. בכל 3 שניות מאובחן עם דמנציה אדם נוסף בעולם. בכל שנה מתגלים 10 מיליון מקרים חדשים. דמנציה היא כיום הגורם ה-7 בעולם לתמותה, אחרי מחלות לב, שבץ, מחלות במערכת הנשימה (COPD, אסטמה), סרטן, מערכת עיכול, ומחלות כלי דם במוח⁵. ההוצאות עקב דמנציה בעולם עמדו ב-2021 על כטריליון דולר, והצפי הוא כי ב-2030 הן תגענה לכ-2 טריליון דולר⁶.

שכיחות מחלת אלצהיימר גבוהה בנשים מאשר בגברים (Rachel, 2018, Beam et al., 2019). נוכחות של דמנציה אצל קרוב משפחה מדרגה ראשונה מעלה את הסיכון לדמנציה (Lisa et al., 2019).

בסקר עמדות כלפי דמנציה נמצא כי 2 מתוך 3 אנשים חושבים כי דמנציה היא חלק רגיל מההזדקנות, ו-1 מתוך 4 סבורים כי אין ביכולתם לעשות דבר על מנת למנוע דמנציה⁷.

ההערכה היא כי בישראל כ-150,000 אנשים עם דמנציה⁸, וב-2050 צפויים להיות כ-200,000-250,000. כ-10% מבני 65 ומעלה וכ-30% מבני 85 ומעלה בישראל סובלים מדמנציה.

כמחצית מן הלוקים בדמנציה בעולם אינם מאובחנים (Ferri et al., 2011). בסקר משנת 2016 נמצא כי בישראל רק 20% מכלל חולי הדמנציה אובחנו על ידי רופא⁹. נתון זה דומה לנתונים במחקרים שונים שנערכו ובעולם, וכן ממחקר דומה בישראל (Wertman, Brodsky, King, Bentur, Chekhir, 2007).

² Alzheimer's Disease International. 2019. World Alzheimer Report 2019: Attitudes to dementia

³ WHO. Global action plan on the public health response to dementia, 2017–2025, (2017)

⁴ The Lancet Commission on Dementia Prevention, Intervention, and Care. Presented at the Alzheimer's Association International Conference 2017

⁵ <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates>

⁶ World Alzheimer Report 2018: The Global Impact of Dementia

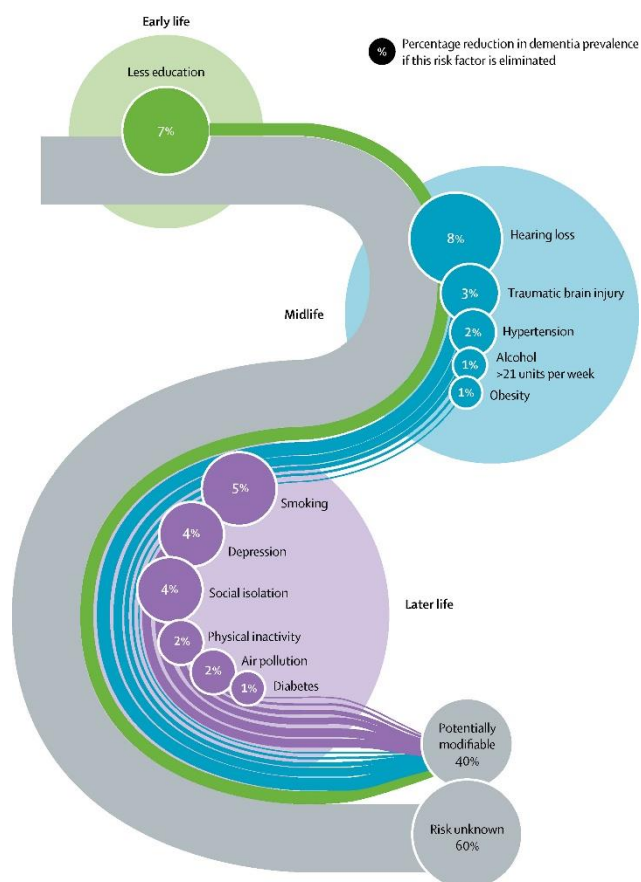
⁷ Alzheimer's Disease International. 2019. World Alzheimer Report 2019: Attitudes to dementia.

⁸ יש הבדלים בין נתוני משרד הבריאות לנתוני עמותת עמדי"א למען חולי אלצהיימר ודמנציה

⁹ סקר שנערך בכל קופות החולים על ידי המכון לבקרה על מחלות כרוניות ומשרד הבריאות על נתוני 2016

2. גורמי סיכון ברי השפעה ושאנים ברי השפעה

גורמים רבים וביניהם: ארגון הבריאות העולמי, המועצה העולמית לדמנציה¹⁰ (WDC) שהוקמה בעקבות פסגת G8 לדמנציה ב-2013, ארגון האלצהיימר הבינלאומי, ועדת Lancet למניעת, התערבות וטיפול בדמנציה¹¹ ואחרים (Prince et al., 2015, Norton et al., 2014, Livingston et al., 2017), מציינים כי על פי מחקרים מהשנים האחרונות, נראה כי יותר משליש ממקרי הדמנציה בעולם יכולים באופן תאורטי להימנע, על ידי נקיטת צעדים להפחתת גורמי הסיכון לדמנציה (Livingston, 2017. p. 2674). קביעה מהפכנית זו עשויה לעורר חשדנות מחד ותקווה מאידך, אך הועדה מאששת טענותיה במאמר, שנבע מעבודתה של ועדת Lancet. הועדה קיבצה קבוצת מומחים בינלאומיים, כדי לבחון באופן שיטתי מחקרים קיימים ולספק המלצות מבוססות ראיות לטיפול ומניעת דמנציה. הועדה הציגה את הממצאים המעודדים בכנס הבינלאומי לאיגוד האלצהיימר ב-2017. בשנת 2020 פרסמה הועדה עדכון למחקר¹², בו עדכנה את מספר וסוג גורמי הסיכון לדמנציה.



תמונה 1 - גורמי סיכון ברי השפעה ושאנים ברי השפעה.
The Lancet Commission on dementia, 2020

החוקרים חילקו את גורמי הסיכון לגורמים שאין לאדם השפעה עליהם: גיל, גנטיקה ומין (שכיחות מחלת

אלצהיימר גבוהה כמעט פי 2 בנשים מאשר בגברים), ול-12 גורמי סיכון עליהם יש לאדם פוטנציאל להשפיע – בגיל הצעיר, באמצע החיים ובגיל המבוגר. גורמים אלה קשורים לאורח חיים, או לטיפול רפואי. החוקרים גילו כי הפוטנציאל של הפחתת גורמי סיכון אלה הוא גדול מכפי שחשבו עד כה. כ-40% ממקרי הדמנציה קשורים ישירות לגורמי סיכון אלה. החוקרים הציגו את שיעורי הפחתת הסיכון לדמנציה עבור כל אחד מגורמי סיכון אלה: על ידי רכישת השכלה מספקת בשלבים המוקדמים של החיים ניתן להפחית ב-7% את הסיכון לדמנציה. טיפול בבעיות שמיעה יפחית ב-8% את הסיכון לדמנציה, הימנעות מפגיעות ראש – 3%, טיפול ביתר לחץ דם – ב-2%, צריכת אלכוהול פחות מ-21 יחידות בשבוע – 1%, השמנת יתר – 1%, הפסקת עישון – 5%, טיפול נכון בדיכאון – 4%, פעילות חברתית לצמצום בדידות – 4%, פעילות גופנית – 2%, הימנעות מחשיפה לזיהום אוויר – 2%, ניהול סוכרת – 1%, ובסה"כ – 40% הקשורים לניהול אורח החיים, עליהם יש השפעה. המשמעות היא כי יש

¹⁰ The World Dementia Council (WDC), <http://www.worlddementiacouncil.org>

¹¹ The Lancet Commission on dementia prevention, intervention, and care, 2017

¹² Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission

פוטנציאל למנוע יותר משליש ממקרי הדמנציה בעולם. כמובן שעל מנת למצות את מלוא הפוטנציאל, על הפרט לשנות מגוון רחב של התנהגויות ואורח חיים. זו היא משימה מאתגרת מאד, ואינה תלויה בו בלבד. מדיניות ממשלתית, תכניות קידום בריאות וקמפיינים להעלאת מודעות (לצמצום העישון, לתזונה נכונה, למשל), יכולים לסייע בכך.

לאור ההבנה כי התייחסות לגורמי הסיכון היא אחד הכלים המשמעותיים להפחתת שיעורי הדמנציה, ואף למניעה אפשרית, פרסמו ארגון הבריאות העולמי וארגון האלצהיימר העולמי (WHO, ADI)¹³, עשר המלצות לצמצום גורמי הסיכון ("10 דרכים לאהוב את המוח שלך"¹⁴), ובהן: הקפדה על פעילות גופנית, פעילות קוגניטיבית, פעילות חברתית, המשך לימודים והתפתחות לאורך החיים, הפסקת עישון, טיפול בלחץ דם, השמנה וסוכרת, הקפדה על תזונה ים תיכונית, שינה מסודרת ומספקת, טיפול בבעיות של בריאות נפשית, ומניעת פגיעות ראש.

3. דמנציה וטכנולוגיה במבט מסורתי

בסקירת הספרות שנערכה בעבודה זו – באמצעות פרסומי ארגון הבריאות העולמי (WHO), ארגון האלצהיימר העולמי (ADI), ועדת Lancet לדמנציה, במאגרי מידע על מחקרים ובספרות המקצועית של הניירולוגיה, נמצא כי החוקרים מייחסים חשיבות רבה לשימוש בטכנולוגיות לטובת דמנציה. ליונגסטון ואחרים (Livingston et al., 2017, 2020) מסווגים טכנולוגיות אלה על פי השימושים הבאים: Diagnosis, Assistive, Therapeutic, Monitoring, Care-Support. לשם הנוחות בעבודה זו, אציע לקצר: DAT-MC. להלן פירוט הסיווג וכן דוגמאות לאופן בו משמשות הטכנולוגיות בכל אחד מהתחומים.

3.1 טכנולוגיות לאבחון והערכה (Diagnosis and Assessment Technologies)

- הערכות ניירופסיכולוגיות ממוחשבות
- איתור שינויים: חיישנים לבישים לאיתור שינויים בהליכה או בפעילות היומיומית
- מציאות מדומה (VR): הערכה של פעולות בחיי היומיום, כגון הכנת אוכל

3.2 טכנולוגיות מסייעות (Assistive Technologies)

- עזרים קוגניטיביים: מערכות תזכורת (ניהול תרופות, תזכורות לאורח חיים), אימון קוגניטיבי
- סיוע בפעילויות היומיום: רובוטים המסייעים לאכילה, שטיפה וניידות
- בטיחות: כיבוי חשמל אוטומטי, ברזים ללא ידיות, חיישנים לטמפרטורה, מים, גז, אש

¹³ Risk reduction of cognitive decline and dementia: WHO guidelines, 2019

¹⁴ 10 Ways to Love Your Brain, https://www.alz.org/help-support/brain_health/10_ways_to_love_your_brain

- משולב: רובוטים לסיוע בטיפול ומעקב אחר שינויים פיזיולוגיים או סביבתיים, ושליחת מידע למטפלים

3.3 טכנולוגיות לטיפול (Therapeutic Technologies)

- תקשורת: תקשורת בין אנשים עם דמנציה לבין המטפלים שלהם, פורומים, קבוצות צ'אט
- חברתי: חיות מחמד רובוטיות
- פעילות: העברת מוסיקה, הודעות, וידאו ותמונות המותאמות לתחומי העניין של האדם

3.4 טכנולוגיות להשגחה (Monitoring Technologies)

- בית חכם וחיישנים: איתור שינויים בתנועה (נפילות), חיישנים לאיתור חום או גז, מכשירי מעקב לווייניים, מצלמת אינטרנט
- חיישנים ביומטריים: מדידת ושליחת נתוני דופק, לחץ דם, סטורציה, סוכר, שינה ועוד

3.5 טכנולוגיות לתמיכה במטפלים (Care-Support Technologies)

- טלה-רפואה: שיחות וידאו עם אנשי מקצוע
- מידע מקוון: סיוע מקוון לניהול אתגרים, כלים מקוונים לתמיכה בקבלת החלטות של מטפלים
- תמיכת עמיתים: קבוצות תמיכה מקוונות או טלפוניות

4. דמנציה וטכנולוגיה – סיווגים חסרים

אם כך, כפי שעולה מהסקירה, המשגה (קונספטואליזציה) זו של שימוש בטכנולוגיה, מקיפה היבטים חשובים: הערכה, טיפול, סיוע לבני משפחה ותמיכה באנשי המקצוע. עם זאת, לא נמצאה בסקירה התייחסות מסודרת ועקבית לשימוש בטכנולוגיות עבור שני תחומים נוספים: 1. טכנולוגיות למניעה, (ובתוכן גם ניבוי ואבחון מוקדם)¹⁵, מתוך הבנה כי אלה יכולים לתרום למניעה), שניתן להמשיג אותן כ- Prevention Technologies, ו- 2. טכנולוגיות המשמשות למחקר בתחום הדמנציה, או Research Technologies. מוצע כי סיווגים אלה יוגדרו כ-PR¹⁶, ויתווספו לסיווגים שהוזכרו לעיל – DATMC. להלן: DAT-MC-PR.

כיצד ניתן להסביר את ההתייחסות המועטה בספרות לשימוש בטכנולוגיה עבור PR, למרות ההסכמה בקרב אנשי מקצוע על חשיבות נושאים אלה? ניתן להציע שני הסברים מיני רבים: (1) רק בשנים האחרונות, עם ההתפתחות הטכנולוגית הנוכחית, מגיעות לבשלות טכנולוגיות רבות שקודם לכן לא היו קיימות, או שלא היו מספקות, עבור שימושים בתחום הדמנציה. טכנולוגיות אלה מאפשרות כיום פריצות דרך חדשות ומעוררות תקווה. (2) שיתוף פעולה לא מספק בין קהילת הטכנולוגיה לקהילת מומחי הדמנציה, מקשה על מיצוי מלוא הפוטנציאל של התפתחות טכנולוגית זו. אנשי טכנולוגיה רבים

¹⁵ ההבחנה שנעשית כאן היא בין אבחון (שהוא למעשה - assessment), לבין אבחון מוקדם, לפני שהסימפטומים מופיעים
¹⁶ Prevention Technologies and Research Technologies

אינם חשופים לעומק לאתגרי הדמנציה, ואילו אנשי גרונטולוגיה מצידם יכולים לצאת נשכרים יותר אם יכירו עוד את האפשרויות שהטכנולוגיה מציעה, ואם יציפו את האתגרים איתם הם מתמודדים. עם זאת, קיימות דוגמאות להצלחה מהן ניתן ללמוד ולשאוב השראה. עבודה זו, על כן, תתמקד בהצלחות אלה, בשני התחומים שהוזכרו: בטכנולוגיות למחקר ובטכנולוגיות לניבוי, אבחון מוקדם ומניעה.

5. המהפכה הטכנולוגית הרביעית – אופקים חדשים

שוואב (Schwab, 2016) מגדיר בספרו את ההתפתחות הטכנולוגית בשנים האחרונות כ"המהפכה התעשייתית הרביעית". המהפכה התעשייתית הראשונה צוינה במאה ה-18 עם הופעתו של מנוע הקיטור, שאפשר את התיעוש והתחבורה. החשמל אפשר במהפכה התעשייתית השנייה את הייצור ההמוני. המהפכה התעשייתית השלישית, שהחלה בשנות ה-50 של המאה ה-20, אופיינה בכניסת המחשוב והדיגיטציה, שהובילו לאוטומציה מוגברת של הייצור ולשינוי בתעשיות, בבנקאות ובתקשורת. כל אחת מהמהפכות שינתה את עולמנו ללא הכר, אך המהפכה התעשייתית הרביעית בפתחה אנו עומדים, אומר שוואב, שונה באופן מהותי.

על מנת להבין מה שונה במהפכה הטכנולוגית הרביעית מהמהפכות הקודמות, מדוע אנחנו על סף פריצות דרך בתחומי חיים רבים, ומה היא מאפשרת בתחום הדמנציה, כדאי להזכיר את מרכיביה. ביניהם נכללים¹⁷: רשתות חברתיות (המאפשרות חיבור בין אנשים וידע), נתוני עֵתֶק (Big Data): נתונים המגיעים ממקורות רבים, בכמויות גדולות, בפורמטים מגוונים, ובאיכויות שונות), מחשוב ענן ומובייל (המאפשרים לכל אחד להיות מחובר לעוצמת מחשוב ומידע, בכל זמן ובכל מקום), בינה מלאכותית, למידת מכונה ולמידה עמוקה (המביאים את היכולת לנתח נתונים ולהציע תובנות כפי שלא ניתן היה לעשות עד כה), מחשוב לביש, מציאות מדומה, מציאות רבודה, מציאות מעורבת, קול, בית חכם ועוד. טכנולוגיות אלה שינו באופן מהותי את הדרך בה אנו חיים, מתקשרים, רוכשים, עושים עסקים, לומדים ועובדים, והן מציעות הזדמנויות ופלטפורמות חדשות – גם עבור תחום הבריאות. תיאור נרחב של כל טכנולוגיה ופלטפורמה חורג מתחום עבודה זו, ולכן יפורטו להלן דוגמאות ספורות בלבד, ותוצג הדרך בה הן משמשות עבור מחקר, ניבוי, אבחון מוקדם ואפילו מניעת דמנציה.

6. פלטפורמות חדשות למחקר, ניבוי ומניעת דמנציה

6.1 מחקר – Research

עד פרוץ המהפכה הטכנולוגית הרביעית, מחקר באופן כללי, ובתוכו גם מחקר בתחום הדמנציה, היה מוגבל מבחינה טכנולוגית – בגודל המדגם האפשרי (מספר המשתתפים), במגוון המשתתפים, בפריסה על פני אזור גאוגרפי מוגדר, במשך הזמן שניתן לעקוב אחר המשתתפים במחקר, בהיקף ובדיוק הנתונים שניתן לייצר ולאסוף מהמשתתפים, בניתוח הנתונים, בשיתופם בין חוקרים ומדינות ועוד. ההתפתחות הטכנולוגית פתחה אפשרויות לקיום מחקרים בדרכים חדשות. למשל, בעזרת האינטרנט ומחשוב ענן,

¹⁷ Social, Mobile, Analytics (Big Data), Cloud, Artificial Intelligence, Machine Learning, Deep Learning, Wearable, Virtual Reality, Augmented Reality, Mixed Reality, Voice

ניתן להתחבר מכל מקום ובכל זמן לכוח מחשוב עצום, ולנתח באמצעות בינה מלאכותית כמות ומגוון נתונים (נתוני עֵתֶק), שחוקרים אינם מסוגלים לעשות בכוחות עצמם. להלן מספר דוגמאות.

6.1.1. מחשוב ענן, נתוני עֵתֶק ובינה מלאכותית

GAAIN: אוניברסיטת דרום קליפורניה (USC), אוניברסיטת ג'נבה וארגון האלצהיימר האמריקאי (The Alzheimer's Association) הקימו את מערכת The Global Alzheimer's Association Interactive Network (GAAIN)¹⁸. זהו מאגר המכיל מידע על מעל 500,000 אנשים מרחבי העולם, שהשתתפו במחקרים בנושא דמנציה. במקום מחקר מצומצם עם עשרות או מאות משתתפים, שעוסק בתחום ספציפי, המאגר מאפשר לחוקרים מכל העולם גישה חופשית לעושר עצום ומגוון של נתונים ופרמטרים על מאות אלפי בני אדם. כך, באמצעות מחשוב ענן, נתוני עֵתֶק ובינה מלאכותית, המאגר מאפשר לשתף נתונים ולהצליבם, לערוך ניתוחים, לזהות מגמות ומאפיינים של אוכלוסיות בסיכון, ולחלץ תובנות שלא היו אפשרויות בדרך אחרת.

BHR: מאגר Brain Health Registry (BHR)¹⁹ הוקם על ידי אוניברסיטת סן פרנסיסקו (UCSF). זהו מאגר פתוח לציבור. המשתתפים בו משלימים שאלונים ובדיקות קוגניטיביות מקוונות, ומתבקשים לחזור עליהם מדי מספר חודשים. לאורך זמן מאפשרות בדיקות אלה לחוקרים לעקוב אחר שינויים במצב הבריאותי, סגנון החיים והתפקוד הקוגניטיבי של האדם. המטרה היא להגביר את ההבנה על התהליכים הקוגניטיביים, מה שעשוי להאיץ את פיתוח הטיפולים היעילים. בדרך זו נבנה מאגר של משתתפים פוטנציאליים במחקרים, ונאגר עליהם מידע שיכול לחסוך שנים רבות של מחקר. במקום אבחונים מוגבלים, "אחד על אחד", נעשה שימוש במסדי נתונים ובינה מלאכותית לניתוח הממצאים.

TrialMatch: מערכת TrialMatch²⁰ הוקמה על ידי ארגון האלצהיימר האמריקאי. זהו שירות המספק מידע על מחקרים קליניים והתערבויות בנושא דמנציה, ומתאים ומשדך בינם לבין אנשים המעוניינים להשתתף במחקרים אלה. ההתאמה נעשית על סמך התאמה אישית. במערכת עשרות ניסויים ומחקרים, כולל מחקרים פרמקולוגיים, מחקרים לא פרמקולוגיים ומחקרים מקוונים. המערכת מאפשרת איתור משתתפים, מעקב אחריהם ואחרי הממצאים והנגשת מידע וידע בדרך שלא היתה אפשרית עד לפני עשור או שניים. השתתפות במחקרים אלה מאפשרת להאיץ את המחקר ולספק תובנות לגבי טיפולים ושיטות למניעה. מערכות אלה מייצגות תפיסה חדשה במחקר, המנצלות את מרכיבי המהפכה הטכנולוגית הרביעית.

UKBDRS²¹: באוגוסט 2023 פרסמו חוקרים בריטיים פיתוח של כלי סינון המתבסס על 11 גורמי סיכון הניתנים לשינוי, היכול לזהות אנשים בסיכון. המחקר עשה שימוש בנתוני עֵתֶק, מקרב 220,762 אנשים, בגיל ממוצע 60, והצליח לנבא סיכון לדמנציה – 14 שנים לפני התפרצות הסימפטומים, בדיוק של 82.5%.

¹⁸ <http://www.gaain.org>

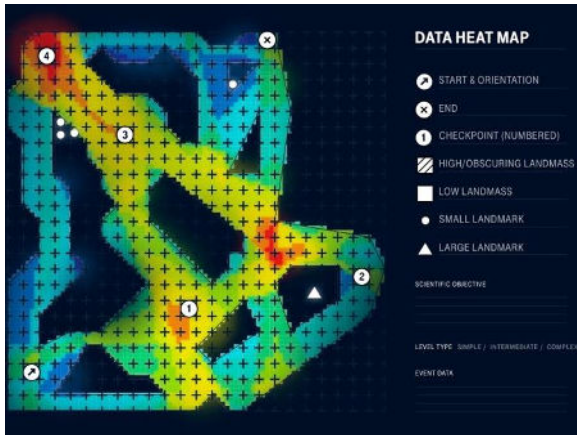
¹⁹ www.brainhealthregistry.org

²⁰ <http://trialmatch.alz.org>

²¹ <https://mentalhealth.bmj.com/content/26/1/e300719>

6.1.2. שימוש בבלטפורמת Mobile, אפליקציות ומשחק (Gamification)

הטלפון החכם, שעונים חכמים ואפליקציות, מאפשרים היום ניטור ואיסוף אינדיקטורים פיזיולוגיים ורפואיים בפשטות רבה. הם משנים את האופן בו חוקרים יכולים למדוד יכולות קוגניטיביות, לאסוף ולעקוב לאורך זמן אחרי נתונים, ולנתח אותם. הם מאפשרים מחקרים בקנה מידה עצום, לאורך זמן, עם מדידות רגישות ומדויקות בהרבה ממה שמתאפשר במחקרים קונבנציונליים. להלן שתי דוגמאות למחקרים יוצאי דופן שמתאפשרים היום רק בזכות המהפכה הטכנולוגית הרביעית.



תמונה 2 - נתונים מתוך מפת משחק באפליקציית Sea Hero Quest

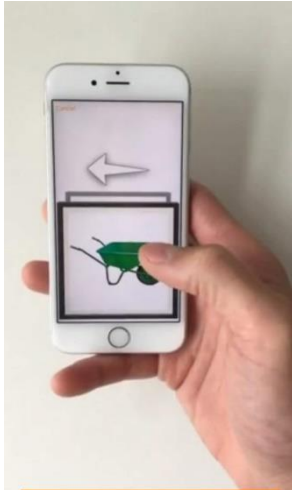
Sea Hero Quest: שתי אוניברסיטאות באנגליה²² וחברת דויטשה טלקום (Deutsche Telekom) חברו למחקר שמטרתו יצירת נקודת יחוס (בנצ'מרק) ראשונה בעולם על אופן פעולת המוח האנושי בתחום הניווט וההתמצאות המרחבית, יכולת שנפגעת לרוב בשלבים מוקדמים של הדמנציה (Verghese, 2017). בדרך זו הם מבקשים ללמוד יותר על יכולת זו ואופן ההשתנות שלה לאורך זמן, ולהשתמש במידע זה על מנת לנבא סיכון לדמנציה עוד לפני הופעת התסמינים. לצורך זה פותח משחק²³ עבור הטלפון

החכם, המכיל משימות ניווט והתמצאות. החוקרים יכלו לעקוב אחר מהלך המשחק, היסוסים וטעויות ברמת דיוק גבוהה. בנוסף אספו החוקרים פרמטרים כמו: גיל, מין, מדינה, השכלה, שעות שינה, פעילות גופנית ועוד. בדרך זו ביקשו החוקרים להוציא את המחקר מתחומי המעבדה המוגבלים וליצור מדגם גדול. החוקרים ציפו לכמה אלפי משתתפים, אך בתוך מספר חודשים שיחקו במשחק 4.3 מיליון משתתפים, מ-193 מדינות. כל דקה של שימוש במשחק יוצרת כמות מידע המקבילה לכ-5 שעות מחקר קונבנציונלי ועד כה נאסף במחקר זה מידע שווה ערך ל-17,600 שנות מחקר, מה שהופך אותו למחקר הגדול בעולם בתחום הדמנציה. מחקר המשך עושה שימוש בגרסת מציאות מדומה של המשחק, המאפשרת להגביר את דיוק הממצאים. במחקר זה ציפו ל-10,000 משתתפים וכבר כיום, חודשים ספורים לאחר יציאתו, הוא כולל כ-130,000 אנשים ברחבי העולם.

ממצאים ראשוניים (Gillian, 2019; Coutrot, 2019) עולה כי השימוש במשחק עשוי לאפשר אבחון אנשים עם סיכון מוגבר לדמנציה. עוד עולה כי: יכולות הניווט המרחבי מתחילות לרדת מגיל הבגרות וממשיכות לרדת לאורך החיים; ישנם הבדלים מהותיים באסטרטגיות הניווט המרחביות המיושמות על ידי גברים ונשים; וכן שמשתתפים מהמדינות הנורדיות מציגים יכולות ניווט מרחביות טובות באופן ראוי לציון. תובנות אלה עשויות להיות צעד ראשון לקראת פיתוח כלי אבחון מוקדם לדמנציה.

²² University College London, University of East Anglia

²³ <http://www.seaheroquest.com/site/en/>



תמונה 3 - משימה לדוגמה
באפליקציית GameChanger

GameChanger: המכון לנתוני עֵתֶק של אוניברסיטת אוקספורד והאגודה האנגלית לאלצהיימר²⁴ החלו במחקר (GameChanger²⁵) עבורו פתחו אפליקציה (Mezurio²⁶. באספרנטו: "מדידה") במטרה להעמיק את ההבנה על הפעילות הקוגניטיבית של מוח בריא. הבנה זו, מקווים החוקרים, תהווה בסיס לאבחון מוקדם וזיהוי אנשים הנמצאים בסיכון לדמנציה. בתוך כשנה גויסו באנגליה בלבד כ- 12,000 מתנדבים למחקר. המתנדבים מתבקשים לשחק באפליקציה למשך מספר דקות בכל יום למשך חודש, ולבצע משימות בתחומי הזיכרון, החשיבה והלמידה, תוך שימוש בתנועה של הטלפון, במגע, ובהקלטת הקול שלהם. בנוסף, הם מתבקשים לדרג את מצב הרוח, השינה ועוד. בהמשך מתבקשים המתנדבים לחזור לאפליקציה לחודש נוסף: לאחר שנה ולאחר שנתיים. מחקר זה הינו בתחילת הדרך, ומעניין יהיה לעקוב אחר תוצאותיו בתום שנה וכן לאחר שנתיים.

דוגמאות אלה ממחישות כיצד מאפשרת כיום המהפכה הטכנולוגית הרביעית, ושימוש בבלטפורמות וטכנולוגיות המובייל, מחשוב ענן, נתוני עֵתֶק, בינה מלאכותית, רשתות חברתיות ועוד – שינוי פרדיגמה בתחום המחקר, ואף בתחום ההתערבויות עצמן. ממחקר המוגבל למדגמים קטנים, אזור גאוגרפי מצומצם, צורך במפגש פנים אל פנים ואיטיות באיסוף וניתוח נתונים – למחקר בהיקף עצום, בזמן קצר, עם מאות אינדיקטורים, ובעלות נמוכה. אימוץ שינוי זה יכול לאפשר לחוקרים ברחבי העולם – פריצות דרך בתחום המחקר, ואולי להפוך את המחקר למשחק ילדים, תרתי משמע.

6.2. ניבוי ואבחון מוקדם – Prediction and Early Diagnosis

עד כה אבחון של דמנציה היה נעשה בידי רופא באמצעות ראיון, סקירת ההיסטוריה הרפואית, עדויות הסביבה או מבדקים קוגניטיביים שונים כמו MMSE²⁷, MoCa²⁸, Mini-Cog²⁹ ועוד. מבדקים אלה מאפשרים זיהוי ירידה קוגניטיבית בדיוק של 82%-94% (Matías-Guiu et al., 2017). עם זאת, למרות חשיבות אבחון מסוג זה, הוא לא יכול לשמש לאבחון מוקדם או לניבוי של דמנציה, ואינו מכוון לכך. כיום כבר ידוע כי מחלת הדמנציה מתחילה להתפתח שנים רבות ולעיתים אף עשורים, לפני שלב הופעת התסמינים עצמם (Kumar et al., 2015, Fidelia et al., 2017) והאבחונים המסורתיים לא נותנים לכך מענה. ככל שהאבחון מוקדם יותר, הטיפול עשוי להיות יעיל יותר (טיפול תרופתי יכול להאט או להקל על סימפטומים בעיקר בשלבי המחלה הראשונים), אבחון מוקדם מאפשר זמן לתכנן ולקבל החלטות בנושאים פיננסיים, משפטיים ואחרים, והוא יכול לסייע ביעוץ, הכוונה ותמיכה לאדם עצמו ולבני

²⁴ University of Oxford's Big Data Institute & UK Alzheimer's Society (<https://www.alzheimers.org.uk>)

²⁵ <https://joingamechanger.org>

²⁶ <https://mezur.io>

²⁷ Mini-Mental State Examination

²⁸ Montreal Cognitive Assessment

²⁹ <https://www.mini-cog.com>

המשפחה. חשיבות האבחון המוקדם והניבוי הופכת אף מכרעת יותר לאור המחקרים שהוצגו לעיל, המראים כי 1 מתוך 3 מקרי דמנציה יכול להימנע על ידי התייחסות לגורמי הסיכון, ועל ידי שינוי באורח החיים, כמו: פעילות גופנית, חברתית וקוגניטיבית, תזונה ועוד. בזכות המהפכה הטכנולוגית הרביעית קיימות יותר ויותר טכנולוגיות המאפשרות אבחון מוקדם וניבוי – שנים רבות לפני הופעת התסמינים. להלן דוגמאות למספר טכנולוגיות.

6.2.1. ניבוי באמצעות ניתוח של קול ודיבור

מספר פיתוחים עושים שימוש בניתוח של איכויות הקול ואופן הדיבור, ומציגים יכולות אבחון וניבוי מרשימות. אלה מתאפשרות באמצעות התקדמות כוח המחשוב, בינה מלאכותית ולמידת מכונה.

IBM: ד"ר אהרון סט מחטיבת המחקר של IBM בחיפה פיתח מערכת המשתמשת במחשב העל ווטסון (מערכת הבינה המלאכותית של IBM), ובטכנולוגיות של בינה מלאכותית, למידת מכונה ולמידה עמוקה (Satt et al., 2013). בבדיקה האורכת מספר דקות, מתבקשים הנבדקים לתאר תמונה המוצגת בפניהם בטלפון החכם. המערכת מנתחת את מבנה הקול, איכותו, קצב, רציפות, היסוס ועוד. המערכת מזהה נבדקים במצב טרום-דמנציה ברמת דיוק של 85%. החוקרים מקווים כי בעתיד תוכל המערכת לסייע גם באבחון פרקינסון, דיכאון, חרדות ומחלות פסיכיאטריות המשתקפות בדיבור.

Winterlight³⁰: בפיתוח של החברה הקנדית, בשיתוף אוניברסיטת McMaster, מציגים למשתמש תמונה ומבקשים ממנו לתאר אותה במשך 45 שניות. לאחר מכן מנתחים באמצעות בינה מלאכותית ואלגוריתמים כ-400 משתנים של קול, דיבור, עושר שפתי, תחביר, טון דיבור, פערים, הפסקות ועוד, ומצליחים לאבחן סימנים מוקדמים לדמנציה בדיוק של 82-100% (Balagopalan et al., 2019).

6.2.2. ניבוי ואבחון מוקדם באמצעות סריקת אישונים ורשתית: העיניים כחלון למוח

במחקרים רבים נמצא כי דפוסי תנועות עיניים, אישונים ורשתית, יכולים לסייע באבחון של פתולוגיות שונות, וביניהן דמנציה (Itti, 2015; Pavisic, 2017; Oyama, 2019). להלן מספר דוגמאות לפיתוחים המאפשרים אבחון מוקדם ואף ניבוי של דמנציה, בשלבים מוקדמים מאד, לעתים אף שנים ארוכות, לפני הופעת התסמינים.

³⁰ <https://winterlightlabs.com>



תמונה 4 - צילום מסך מתוך אפליקציית BioEye

BioEye³¹: סטרטאפ ישראלי שהוקם על ידי ערן פרי וד"ר דובי ילין, משתמש במצלמת הסלפי בטלפון החכם, על מנת לנתח אינדיקטורים כמו תנועת האישונים, גודל האישון, מצמוצים ועוד. האפליקציה פועלת ברקע בזמן שהנבדק משתמש באופן רגיל בטלפון. איכות הדגימה אמנם פחותה ממכשיר מעקב עיניים מקצועי שמחירו עשרות אלפי דולר, אבל מספר הסריקות שהמערכת מסוגלת לבצע בלי להפריע לנבדקים הוא עצום, ובכך נוצרים נתוני עֵתֶק המאפשרים לבצע ניתוחים מורכבים יותר מהדגימות הקצרות והיקרות הקיימות כיום. האפליקציה מצליחה למדוד שינויים קלים של חצי מילימטר בגודל האישון, ולהתגבר על אתגרים כמו שינויי תאורה, מרחק והבדלי צבע של העיניים. זה לא היה מתאפשר אילולא הפריחה של צילומי הסלפי, שעודדה את יצרניות הטלפונים החכמים לשפר את איכות המצלמות. החברה בשלב ראשוני, אך כבר מציגה אחוזי זיהוי טובים של דמנציה בשלבים מוקדמים מאד.

Retispec³²: הוקמה ב-2016 על ידי אליאב שקד ופועלת בבוסטון ובטורונטו. החברה פתחה מכשיר קטן שיכול לבצע סריקה לא פולשנית של רשתית העין, ומשתמשת בבינה מלאכותית ובלמידת מכונה על מנת לזהות דמנציה שנים לפני הופעת הסימפטומים. המערכת נבחנת בבית החולים שיבא, באוניברסיטת מינסוטה, מרפאות בטורונטו ועוד.

Neurotrack³³: בבדיקה קצרה של כ-5 דקות המערכת מנתחת את מהירות, כיוון ודפוסי תנועות העין כאשר הנבדק צופה בתמונות במחשב שלו. המערכת מבצעת הערכה קוגניטיבית על פי מחקר של זולה (Zola S. 2012), ובאמצעות בינה מלאכותית ולמידת מכונה, מזהה סימפטומים מוקדמים המעידים על סיכון לדמנציה. המערכת מספקת תכנית התערבות מבוססת תזונה, פעילות גופנית, תרגול קוגניטיבי ומלווה ועוקבת אחר המשתמש לאורך זמן, בבדיקות המשך.

6.2.3. ניבוי באמצעות מציאות רבודה ומובייל

מציאות מדומה (VR) ומציאות רבודה (AR) משמשות זה שנים בעולם משחקי המחשב. בשנים האחרונות נעשים ניסיונות להשתמש בשתי טכנולוגיות אלה גם עבור אבחון מוקדם של דמנציה (Howett et al., 2019).

Altoida³⁴ פיתחה לאחר כ-2 עשורים של מחקר (Tarnanas et al., 2015), מערכת לניבוי דמנציה על ידי מדידת תפקודי המוח. החברה טוענת שהיא יכולה לקבוע ברמת דיוק של 94% דמנציה – עד 10 שנים לפני הופעת התסמינים. הנבדק משלים סדרה של אתגרי מציאות מדומה ומציאות רבודה באפליקציה

³¹ <https://www.bioeye.com>

³² <https://www.retispec.com/>

³³ <https://www.neurotrack.com/>

³⁴ <https://altoida.com>

על טאבלט או טלפון חכם. זהו למעשה משחק מחבואים בן מספר דקות, בו השחקנים מציבים חפצים וירטואליים במקומות פיזיים שונים בבית או אצל הרופא, ואז מנסים לאסוף אותם. המערכת עושה שימוש בחיישני התנועה והמגע, כדי לאתר "מיקרו טעויות" מכ-250 אינדיקטורים שונים, כמו תנועות ידיים, רגליים ועיניים, ונעזרת בבינה מלאכותית ובלמידת מכונה, על מנת לאתר ולנתח את תפקודי המוח. המערכת בעלת אישור FDA, והבדיקה מכוסה על ידי Medicare (ביטוח הבריאות) בארצות הברית.

6.2.4. ניבוי באמצעות בינה מלאכותית, למידת מכונה ולמידה עמוקה

אלגוריתמים של למידת מכונה ולמידה עמוקה מאפשרים למחשבים ללמוד על סמך נתונים ומודלים מהעולם האמיתי, ולא על סמך תכנות מוכן מראש. בשנים האחרונות הואץ תחום זה באופן דרמטי, בגלל מהירות התפתחות מעבדי המחשב, פיתוח אלגוריתמים וגישה לנתוני עתק. להלן שתי דוגמאות:

Avalon AI³⁵ פיתחה בשיתוף אוניברסיטת קמברידג' באנגליה אלגוריתם למידת מכונה, שלמדה מ-70,000 סריקות PET ו-MRI ומסוגלת לזהות הבדלים קטנים ביותר באנטומיה בין התמונות, כדי לנבא דמנציה שנים לפני פרוץ הסימפטומים, בדיוק של 75%.

באוניברסיטת קליפורניה בסן פרנסיסקו השתמשו בסריקות מוח של אלפי חולים. החוקרים למדו את המחשב מה לחפש, ולאחר מכן בדקו סריקות של אנשים בריאים. החוקרים הצליחו לגלות אנשים עם אלצהיימר ברמת דיוק של 98.9% – 6 שנים לפני התפרצות התסמינים. זאת באמצעות מודלים של בינה מלאכותית, למידת מכונה ולמידה עמוקה (Ding et al., 2018).

6.2.5. ניבוי באמצעות מובייל, בינה מלאכותית, נתוני עתק

Invisi.care³⁶ חברה ישראלית פיתחה וניסתה בהצלחה מערכת, הראשונה והיחידה מסוגה בעולם – לזיהוי מוקדם וחיזוי של הידרדרות תפקודית: פיזית, קוגניטיבית. זאת באמצעות איסוף וניתוח של מאות אינדיקטורים שמפיקות תשתיות התקשורת: המכשיר הנייד של כל אחד מאיתנו, טלוויזיה, אינטרנט וטלפון. דוגמאות לסוגי נתונים שניתן לאסוף: תנועה במשך היום, מהירות ואינטנסיביות התנועה, מקומות בהם ביקרנו, תדירות, גיוון, זמן שאנו נמצאים במקום מסוים, יום בשבוע, שעות (יום, לילה), זמן עד שעונים לשיחות, מספר האנשים איתם מדברים, טון הדיבור, קצב ועוד. על ידי בינה מלאכותית, למידת מכונה ולמידה עמוקה, ניתן לבנות נקודת יחוס (בנצ'מרק) מספר שנים אחורה, ועל ידי כך לזהות שינויים ולנבא הידרדרות. החברה בוחנת האם אינדיקטורים כאלה יכולים לנבא גם סיכון לדמנציה.

6.2.6. ניבוי באמצעות בדיקות דם

עד כה לא היו קיימות בדיקות דם לזיהוי מוקדם של דמנציה, ובוודאי שלא לניבוי. המורכבות נובעת, ממספר סיבות: (1) במוח קיים מנגנון מחסום דם-מוח³⁷, המגן מפני מעבר חומרים שונים בין מערכת

³⁵ <http://avalonai.mystrikingly.com>

³⁶ <http://invisi.care>

³⁷ Brain Blood Barrier – BBB (Ballabh et al. 2004)

הדם במוח למערכת הדם הכללית. מערכת זו חוסמת גם את מעבר חלבון העמילואיד בטא (Amyloid β) למערכת הדם (רמות גבוהות של חלבון זה עשויות להצביע על מחלת האלצהיימר).² בדיקות דם מסוג זה הן פולשניות ומסוכנות (ניקור מותני, למשל). עם זאת, בשנים האחרונות חלה פריצת דרך בתחום זה. חוקרים מאוניברסיטת Ruhr בגרמניה (Nakamura, Nabers, 2018), פיתחו בדיקת דם המנבאת דמנציה בדיוק של 90%, אף 15 שנים ויותר לפני התפרצותה. החוקרים הסתמכו על נוכחות חלבון העמילואיד בטא, באמצעות "חיישן אימונו-אינפרא-אדום" (Immuno-Infrared-Sensor).

חוקרים באוני' ג'ורג'טאון בושינגטון פיתחו בדיקת דם לניבוי דמנציה בדיוק של 90%, כ-3 שנים לפני פרוץ הסימפטומים (Federoff, 2014). החוקרים גילו קבוצה של עשרה ליפידים (מולקולות אורגניות) בדם, שיכולים לנבא סיכון לדמנציה בתוך כ-3 שנים, ברמת דיוק של מעל 90%.

חוקרים באוניברסיטת תל אביב (גורביץ', 2016) פיתחו בדיקת דם המזהה את רמת הגן RGS2 בדם. נמצא כי רמה מופחתת משמעותית מהווה סמן ביולוגי ברור לאבחון המחלה. הגן RGS2 מוכר למדע כבר שנים רבות כאחראי על כיבוי אותות המועברים בין תאי עצב, אך רק כעת התברר כי הוא ממלא תפקיד מרכזי גם במחלת האלצהיימר.

6.3. מניעה – Prevention – הזדמנויות חדשות בעידן המהפכה הטכנולוגית 4.0

ישנן דוגמאות מעטות למחקרים ותוכניות התערבות בעולם, אשר התמקדו בצמצום מספר גורמי סיכון במקביל, ועשו שימוש גם בטכנולוגיה. מטרתם היתה לבחון האם שינוי באורח החיים יפחית את הסיכון לדמנציה, ומה הדרך היעילה ביותר לעשות זאת. מחקרים אלה הדגימו את היעילות של הגישה הרב מימדית. גישה המשלבת מספר מתודולוגיות והתערבויות עבור מספר גורמי סיכון, למשל: פעילות גופנית, פעילות חברתית, תזונה ותרגול קוגניטיבי באמצעות מחשב. חלקם התבססו על פלטפורמות eHealth³⁸ - מערכות בריאות מקוונות, שאפשרו למשתתפים – הן תרגול קוגניטיבי והן ניהול עצמי של גורמי הסיכון (או ניהול בליווי אנשי מקצוע). התפיסה של מחקרים אלה נבעה מניתוח גורמי הסיכון שהוגדרו לעיל (Livingston et al., 2017). להלן תיאור המחקרים.

6.3.1 מחקר FINGER³⁹

The Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability

FINGER הוא המחקר הראשון ואחד הגדולים בעולם, הבוחן התערבות רב מימדית לצמצום הדמנציה (Kivipelto, 2009, 2013, 2018, 2020), שהתקיים בפינלנד. המחקר פותח על ידי Miia Kivipelto, פרופ' לגריאטריה קלינית, והוא המחקר הראשון בעולם שהוכיח כי ניתן לצמצם את הסיכון לדמנציה

³⁸ eHealth: Electronic/Digital Health

³⁹ <http://wwfingers.com>

ולצמצם הדרדרות קוגניטיבית באמצעות התערבויות המתמקדות בגורמי הסיכון – אותם גורמים שאופיינו על ידי ועדת Lancet לדמנציה וארגון הבריאות העולמי. במחקר בן שנתיים, עם 1,260 משתתפים בגילאי 60-77, שולבו ארבע התערבויות: התערבות תזונתית, שהתבססה על דיאטה ים תיכונית, פעילות גופנית, פעילות חברתית ואימון קוגניטיבי באמצעות מחשב שהתמקד בתפקודי זיכרון, תכנון ומהירות עיבוד. התכנית לוותה בליווי אינטנסיבי של אחות לניהול גורמי הסיכון (משקל, לחץ דם וכו'). משתתפי המחקר השתתפו פעילויות במשך 6 חודשים, 3 פעמים בשבוע, 15 דק' כל אימון, 72 אימונים סה"כ, במטרה לעודד אותם לשנות את אורח חייהם לבריא יותר. המחקר הציג ירידה של כ-30% בסיכון לדמנציה, נתון שתומך במודל של ועדת Lancet, הגורס כי גורמי הסיכון ברי השפעה מסתכמים בכ-35% סיכון לדמנציה. יתרה מכך, הוכח כי יש ירידה באחוזי הסיכון גם בקרב אנשים בעלי גן APOE-ε4 (גן שנחשב כגורם סיכון לדמנציה), שהשתתפו במחקר. במילים אחרות – אנחנו לא יכולים לשנות את הגנים שלנו, אך אין זה אומר שאי אפשר להשפיע על רמת הסיכון לפתח דמנציה, וזו בשורה משמעותית. Kivipelto מדגישה כי אינה גורסת שצריך לשנות את כל אורח החיים בבת אחת. המחקר מתרחב כיום למחקר המשך בן 7 שנים שיעמיק את הממצאים. בנוסף – פותחו גרסאות בינלאומיות של FINGER המותאמות לתרבויות, תזונה ומסגרות שונות בכ-60 מדינות בעולם.

6.3.2. מחקר ACTIVE

The Advanced Cognitive Training for Independent and Vital Elderly

ACTIVE הוא מחקר אורך, מהארוכים בעולם בתחום הדמנציה. המחקר בוחן את השפעתו של תרגול קוגניטיבי במחשב, על אחוזי הסיכון לדמנציה (Rebok, 2014). המחקר החל ב-1998, עם 2,832 משתתפים, בגיל ממוצע של 73.6 בארה"ב. לשתי קבוצות ניתנו הדרכות בכיתה, שכללו אימוני זיכרון וקבלת החלטות/שיקול דעת. קבוצה שלישית שמשה כקבוצת ביקורת והקבוצה האחרונה קיבלה אימוני מהירות עיבוד במחשב. במחקר המשך – עשר שנים לאחר שהחל הניסוי, המשיכו החוקרים (Edwards, 2016) לעקוב אחר כל המשתתפים המקוריים (מלבד 47). לחלקם הוצעו ארבע שעות של אימונים נוספים, וכולם נבדקו מדי פעם. בקרב הקבוצה הראשונה – 8.2% בלבד פיתחו דמנציה, זאת ביחס ל-14% בקרב קבוצת הביקורת – ירידה של 48%. אימוני מהירות עיבוד וקבלת החלטות שהמשתתפים עברו הראו שיפור גם בתחומים נוספים (כמו יכולת הנהיגה, ויכולתם לבצע פעילויות של חיי יומיום). הממצאים החדשים של אדוארדס הניעו את ארגון האלצהיימר לעדכן את עמדתו. במאמר שפורסם ב-2016 אמר הארגון כי יש מספיק הוכחות לכך שתזונה בריאה, למידה לאורך החיים ואימוני מוח עשויים להפחית את הסיכון לירידה קוגניטיבית ואת הסיכון לדמנציה. כיום נערך מחקר המשך, שבדק את המשתתפים 20 שנה אחרי (Edwards, 2017).

6.3.3. מחקר HATICE⁴⁰

Healthy Ageing through Internet Counselling in the Elderly

בהתבסס על תכניות ACTIVE ו-FINGER, ביקש האיחוד האירופי, באמצעות יוזמת EDPI⁴¹ (היוזמה האירופאית למניעת דמנציה), לבדוק האם פלטפורמות מבוססות אינטרנט הן כלים שיכולים לאפשר ישום של אסטרטגיות מניעה. בשנת 2016 פיתחה EDPI את פרויקט HATICE, על מנת לבחון זאת. HATICE כלל 2,724 בני 65+, עם גורמי סיכון קרדיוסקולריים מרובים או מחלות, שחיים בפינלנד, צרפת והולנד. המשתתפים חולקו באופן אקראי בפלטפורמה אינטרנטית אינטראקטיבית, משולבת תמיכה אינטראקטיבית של אחיות, בה השתמשו לניהול עצמי של גורמי סיכון, לאימונים קוגניטיביים מבוססי מחשב, לפעילות גופנית ואירועים חברתיים. ממצאי המחקר נבדקים כעת, אך כבר נראה כי פלטפורמות כאלה, בהתאמה אישית לאנשים מבוגרים, יכולות לעודד לקיים ולהתמיד בשינויים באורח חיים לצמצום גורמי סיכון (Richard et al., 2017, Barbera et al., 2018).

6.3.4. מחקר PRODEMOS⁴²

Prevention of Dementia using Mobile Phone Applications

שלושת המחקרים שהוזכרו לעיל (FINGER, ACTIVE, HATICE) מבוססים על פלטפורמות eHealth⁴³ - מערכות בריאות מבוססות דיגיטל או אינטרנט. על מנת להרחיב את ההשפעה של תכניות אלה אף יותר, פיתחה יוזמת EDPI תכנית חדשה, מבוססת על שימוש בטלפון החכם (mHealth⁴⁴). התכנית, הנקראת PRODEMOS, יצאה לדרך בתחילת 2019, בהשתתפות כ-4,000 אנשים בבריטניה ובסין. התכנית מתבססת על הניסיון והפרקטיקות שנלמדו ב-HATICE ועל הטכנולוגיה בה נעשה שימוש, תוך התאמתן לטלפון החכם, ובכך להנגיש את התכנית לאנשים רבים יותר. התכנית תיישם גישת טיפול מעורבת: ניהול עצמי של גורמי הסיכון מצד המשתתף, לצד תמיכה אישית מרחוק של איש מקצוע, על מנת לעודד לשיפור אורח חיים מקדם בריאות. יש להמתין ולראות את תוצאות תכנית התערבות זו, אך נראה כי היא פותחת פתח לפיתוח תכניות חדשניות. תכניות מסוג זה מתאפשרות כיום רק אודות להתפתחות טכנולוגיות המובייל, הענן, נתוני עתק, הזרמת וידאו ועוד, שהן חלק מהמהפכה הטכנולוגית הרביעית.

⁴⁰ www.hatice.eu

⁴¹ The European Dementia Prevention Initiative: <https://www.edpi.org>

⁴² <https://www.prodemos-project.eu>

⁴³ eHealth: Electronic/Digital Health.

⁴⁴ mHealth: Mobile Health

תכניות התערבות נוספות

ראוי להזכיר מספר תכניות נוספות, המדגימות את היעילות של גישה רב מימדית לצמצום גורמי הסיכון. גישה זו מתמקדת בעידוד האדם לשינוי באורח החיים (פעילות גופנית, קוגניטיבית, חברתית, תזונה ועוד), תוך שימוש בטכנולוגיה.

6.3.5 מחקר BBL-CD

Body, Brain, Life for Cognitive Decline: Protocol for a Multidomain Dementia Risk Reduction

BBL היא תכנית התערבות אוסטרלית שהחלה ב-2015, וכיוונה לשינוי באורח החיים לצמצום גורמי הסיכון, באמצעים טכנולוגיים ובצורה מקוונת (Anstey, 2015; Kim, 2018). בשלב הראשון של התכנית שולבו שלושה מרכיבי התערבות: תזונה ים תיכונית, פעילות קוגניטיבית בצורה מקוונת במחשב (באמצעות תוכנת BrainHQ) ופעילות גופנית למשך 26 שבועות, ל-176 משתתפים בגילאים 50-60. בתכנית הושג שיפור משמעותי במבדקי הקוגניציה (ANU-ADRI (Australian National University-) Alzheimer's disease risk index), בהשוואה לקבוצת הביקורת. התכנית הדגימה את היעילות של התערבות מקוונת להפחתת גורמי סיכון לדמנציה, באמצעות שינוי אורח חיים. מרכיבים של מפגשים פנים אל פנים לא הגבירו את יעילות ההתערבות המקוונת. בתכנית ההמשך שהחלה ב-2018 (BBL-GP) נוספו מרכיבים, והיא כוללת כעת שמונה מרכיבים שיבחנו במשך 62 שבועות: אוריינות על דמנציה, הדרכה על גורמי סיכון, פעילות גופנית, תזונה ים תיכונית, שמירה על בריאות, פעילות קוגניטיבית ופעילות חברתית. ההתערבויות מותאמות אישית עם דיאטנים ופיזיותרפיסטים ולאחר מכן הן מועברות באופן מקוון, באמצעות אתר התכנית באינטרנט, תוך ליווי ופיקוח של אנשי המקצוע. המטרה היא ללוות ולסייע לשינוי אורח חיים, המוכוון להפחתת גורמי הסיכון לדמנציה.

6.3.6 מחקר SHARP

The Sharing History through Active Reminiscence and Photo-Imagery⁴⁵

אפריקאים-אמריקנים מבוגרים נוטים יותר לפתח דמנציה, אשר נובעת בחלקה מההשפעות של גורמים סוציו-אקונומיים – כמו השכלה לא מספקת, ובריאותיים – כמו שיעורים גבוהים של מחלות לב וכלי דם ועוד (Barnes & Bennett, 2014). על מנת לצמצם שיעורים אלה, פותחה תכנית **SHARP**, העושה שימוש ב-3 מרכיבים להפחתת הסיכון לדמנציה: פעילות גופנית, פעילות ומעורבות חברתית, ופעילות קוגניטיבית (Croff, 2018). התכנית מתקיימת בפורטלנד, ארה"ב, ומשתתפים בה בני 55 ומעלה, הצועדים שלוש פעמים בשבוע, בקבוצות קטנות, בדרך קבועה מראש. המשתתפים נושאים טאבלט עם מבחר נושאי הליכה, כמו "ילדות ומשפחה", "אוכל" וכו'. כאשר הם מגיעים לאתר המהווה "סמן זיכרון", מופיעה בטאבלט תמונה, עם שאלה לדיון. לדוגמה, ליד מועדון ספורט שכונתי תופיע בטאבלט תמונה משנת 1951 של צעיר שמשחק פינג פונג, לצד השאלה "מה היו המשחקים האהובים עליך

⁴⁵ <https://www.sharpwalkingstudy.org>

בילדותך?!" הדיונים של המשתתפים נרשמים ומשמשים ליצירת ארכיון דיגיטלי של הסיפורים, ולדיונים במפגשים החברתיים. התכנית מלווה במחקר של National Institute on Aging (NIA). תוצאות ראשוניות מצביעות על אחוזי התמדה גבוהים של המשתתפים (90%) לאורך כ-6 חודשים, 50% מהמשתתפים הציגו שיפור במבדקי קוגניציה (MoCA), 78% מהמשתתפים דיווחו על ירידה בלחץ הדם, 44% דיווחו על ירידה במשקל, 100% דיווחו על שיפור במצב הרוח. ממצאים אלה הינם בהלימה למוכר לנו ממחקרים ומהספרות המקצועית, על התרומה של מפגש חברתי וחווית ההשתייכות – לרווחה נפשית ולהגדלת הסיכוי לשימור יכולת קוגניטיבית.

6.3.7. מחקר ISLAND⁴⁶

Island Study Linking Ageing and Neurodegenerative Disease – ISLAND

ההערכה היא כי באוסטרליה, נכון ל-2018, חיים כ-436,000 אנשים עם דמנציה, וזהו גורם המוות השני שם⁴⁷. המרכז לחקר הדמנציה באוניברסיטת טסמניה-אוסטרליה⁴⁸ מוביל תכנית ומחקר (ISLAND), שמטרתם לבחון דרכים לעידוד לשינוי אורח חיים, שיכול לבנות חוסן לדמנציה. זאת תוך מתן מידע, ידע וכלים לניהול עצמי של גורמי הסיכון. לצורך כך פותחו, בין היתר, התערבות ייחודית בצורת קורס חינוכי מקוון (MOOC⁴⁹) וכלים מקוונים להערכה עצמית של הסיכון לדמנציה. המחקר יבחן האם ניתן לשנות התנהגויות סיכון לדמנציה של אוכלוסייה רחבה. התכנית החלה באוקטובר 2019, וכבר משתתפים בה מעל 10,000 בני 50 ומעלה.

7. העלאת מודעות, התערבות ועידוד ללקיחת אחריות אישית

מאחר ודמנציה מתחילה להתפתח עשורים לפני הופעת הסימפטומים, יש חשיבות רבה להעלאת המודעות לגורמי הסיכון שלה כבר בגיל צעיר. כפי שצוין לעיל, התייחסות לגורמים שונים כבר בשלבים המוקדמים של החיים (רכישת השכלה, ניהול לחץ דם, משקל, טיפול בבעיות שמיעה ועוד), עשויה להפחית באחוזים רבים את הסיכון לדמנציה. רוב התכניות שנסקרו עד כה עוסקות בין היתר בהעלאת מודעות, אך עם זאת ראוי לציין 3 דוגמאות נוספות לתכניות שזהו המרכיב המרכזי בהן.

7.1 העלאת מודעות באמצעות בדיקות בריאות שגרתיות, אתר מקוון ואפליקציות

בעקבות תכנית פיילוט⁵⁰ ומחקר (Collins et al., 2019) שקיים משרד הבריאות הבריטי נמצא כי בדיקות הבריאות השגרתיות הן דרך יעילה להעלאת מודעות לגורמי הסיכון לדמנציה, ולהנעה לשינויים משמעותיים באורח החיים. פחות משליש מהמשתתפים בתכנית ידעו שניתן לעשות משהו כדי לצמצם את הסיכון לדמנציה ו-75% העידו כי עצות לצמצום סיכון לדמנציה יעודדו אותם לנקוט אורח חיים בריא יותר. בעקבות כך החל המשרד בתכנית התערבות להנעה לשינוי באורח החיים לצמצום הסיכון

⁴⁶ <https://islandproject.utas.edu.au>

⁴⁷ Australian Bureau of Statistics (2018)

⁴⁸ The Wicking Dementia Centre, University of Tasmania, Australia: <https://www.utas.edu.au/wicking>

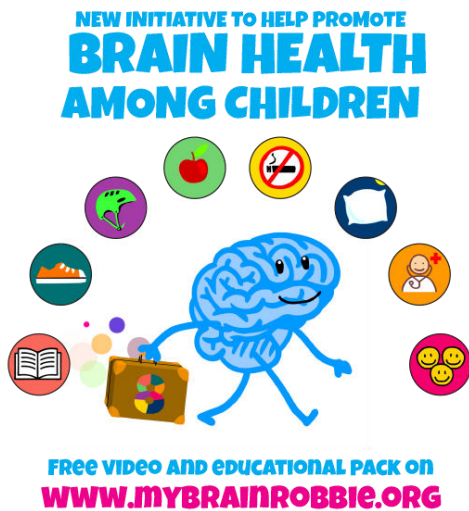
⁴⁹ קורסים מקוונים, חינוכיים – Massive Open Online Course

⁵⁰ NHS Health Check 40-64 Dementia Pilot

לדמנציה. התכנית כוללת מספר מרכיבים: (1) כחלק שגרתי מביקורת הבריאות מונגש מידע בנושא, כבר החל מגיל 40 (עד 2013 נמסר מידע זה רק החל מגיל 65 ומעלה); (2) הוקם אתר מקוון⁵¹ להעלאת מודעות ולעידוד לשינויים באורח החיים, הכולל מידע, טיפים, שאלון אבחון מקוון ועוד; (3) פותחו 6 אפליקציות שונות לעידוד קידום בריאות⁵² (פעילות גופנית, הפסקת עישון, הפחתת אלכוהול, תזונה בריאה).

7.2. העלאת מודעות – כמה מוקדם זה מוקדם?

ראוי להזכיר תכנית נוספת להעלאת מודעות, למרות שאינה מערבת שימוש בטכנולוגיה באופן מובהק. ייחודה הוא בהבנה כי מודעות לגורמי הסיכון צריכה להתחיל בגיל צעיר מאד.



תמונה 5 - מתוך חומרי התכנית My Brain Robbie

My Brain Robbie⁵³ היא תכנית חדשה להגברת המודעות לחשיבות בריאות המוח בקרב ילדים בגילאי 6-12. התכנית פותחה בצרפת (יוני 2018) על ידי די"ר אלינור באיין (Eleonore Bayen) מאוניברסיטת סורבון, ארגון האלצהיימר והמכון העולמי לבריאות המוח (GBHI⁵⁴). היוזמה מבקשת להדגיש את חשיבות בריאות המוח לאורך החיים, ולא למצב אותה כ"נושא לזקנים" בלבד. בתכנית משתתפים 303 תלמידי בתי ספר צרפתיים. היא כוללת שלושה מרכיבים: (1) סרטון אנימציה קצר, בו "רוֹבֵי המוח" מסביר בשפה ידידותית לילדים, את הדרכים הפשוטות לשמור על בריאות המוח באמצעות שמונה הרגלי אורח חיים בריא, (2) תכנית לימודים מובנית בנושא בריאות המוח, (3) אתר אינטרנט המכיל מידע, הפעלות ומערכי שיעור להתערבות בריאותית בבית הספר. שמונת הרגלי אורח החיים בסרטון מסתמכים על גורמי הסיכון שמופו בוועדת

Lancet ועל "10 דרכים לאהוב את המוח שלך" של WHO: למדו, היו פעילים, הקפידו על תזונה בריאה, הימנעו מ"חומרים מסוכנים" (טבק, סמים ואלכוהול), הקפידו על שינה טובה, הקדישו זמן לבלות עם המשפחה והחברים, הימנעו מפגיעות ראש (קסדה ברכיבה, למשל) ודאגו לבריאות שלכם. הסרטון ומערכי הלימוד ניתנים לשימוש באופן חופשי. באיין מקווה כי התכנית, שמתחילה בגיל צעיר, תיצור שינוי בתפיסות, עמדות וסטיגמה כלפי דמנציה, בדור זה ואף תחלחל כלפי מעלה – לדור ההורים והסבים. סקר שנערך בקרב התלמידים מצא: רמת שביעות רצון גבוהה מהסרטון; 64% דירגו אותו כמצויין ו-30% אמרו שהוא טוב, עם הרמות הגבוהות ביותר בקרב התלמידים הצעירים ביותר. הסרטון דורג כקל מאוד להבנה (68%), וקל להבנה (25%). התלמידים הצליחו להיזכר בשבע מתוך שמונה ההתנהגויות הבריאות, בממוצע. מערך הלימוד הוא באנגלית וצרפתית, ובחודשים הקרובים יעלו גרסאות בספרדית, פורטוגזית, סינית, טורקית וערבית.

⁵¹ <https://www.nhs.uk/oneyou>

⁵² <https://www.nhs.uk/oneyou/apps/>

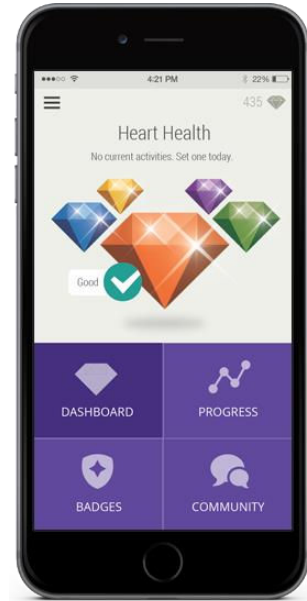
⁵³ <https://mybrainrobbie.org>

⁵⁴ The Global Brain Health Institute

7.3. העלאת מודעות ועידוד לשינוי אורח חיים באמצעות אפליקציות

BrainyApp: Make Positive Changes to the Way you Live⁵⁵

ארגון הדמנציה האוסטרלי⁵⁶ פיתח אפליקציה (BrainyApp), שמטרתה לעודד שינוי באורח החיים, דרך התייחסות למספר גורמי סיכון לדמנציה, באמצעות טכניקות של משחק (gamification). האפליקציה מעודדת באופן פשוט, אקטיבי ואינטראקטיבי את המשתמש לפעול ולעקוב אחר 5 תחומים: פעילות גופנית, תרגול קוגניטיבי, תזונה בריאה, פעילות חברתית ושמירה על בריאות לב וכלי דם (משקל, לחץ דם, הפסקת עישון וכו'). האפליקציה מכוונת למשתמשים צעירים, החל משנות ה-30 וה-40 לחייהם, על מנת להקדים ולהעלות מודעות ולעודד לאורח חיים מצמצם גורמי סיכון. כדי להשיג זאת, מעודדת האפליקציה את המשתמש לניהול עצמי, באמצעות מרכיבים שונים: בניית תכנית פעילויות, תזכורות לפעילויות, מידע וטיפים על בריאות נכונה, תגמול בצורת נקודות ("יהלומי פעילות"), הצגת ההתקדמות, והשתתפות ושיתוף עם קהילת משתמשים אחרים. האפליקציה הורדה מעל 370,000 פעם ברחבי העולם. ממחקר (O'Connor et al., 2014) על השימושיות והיעילות של האפליקציה עולה כי המשתתפים דיווחו על רושם חיובי



תמונה 6 - צילום מסך מתוך אפליקציית BrainyApp

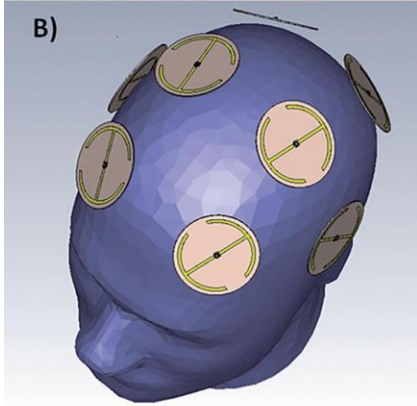
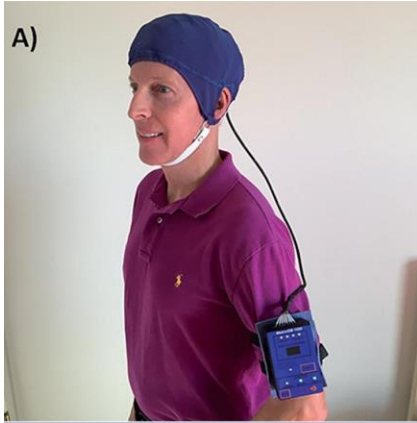
משימוש בכלי eHealth זה. הם גם דיווחו כי המידע הבריאותי שנמסר היה מעניין וקל להבנה וכי הם מתכוונים להמשיך להשתמש בו לקידום אורח חייהם. בממוצע, המשתתפים השתמשו באפליקציה מספר פעמים בשבוע או יותר, במשך 10 דקות או פחות בכל פעם.

8. העתיד?

פיתוח חדש של חברת NeuroEM Therapeutics, Inc. מייצר גירוי אלקטרומגנטי תוך-גולגולתי (TEM - Transcranial Electromagnetic Treatment) באמצעות קסדת ראש. החברה ערכה ניסוי קליני ומחקר מלווה של אוני' דרום פלורידה ופרסמה את תוצאותיו בכתב העת לאלצהיימר בספטמבר 2019 (Arendash G. et al., 2019). לדברי ארנדש, "נראה כי TEMT משפיע על תהליך מחלת האלצהיימר באמצעות פעולות ישירות בתוך הנורונים". במחקר המצומצם השתתפו 8 אנשים עם ירידה קוגניטיבית קלה, שטופלו על ידי בני משפחה בביתם, למשך חודשיים, פעמיים ביום, שעה בכל פעם. החוקרים השתמשו במבחן ADAS-cog להערכה קוגניטיבית בתחילת הטיפול, בסופו ושבעים לאחר סיום הטיפול. נמצא כי שבעה מתוך שמונה מהמשתתפים הציגו עלייה של מעל 4 נקודות

⁵⁵ <https://brainyapp.com.au>

⁵⁶ <https://www.dementia.org.au>



תמונה 7 - מטופל בקסדת TEMT של חברת
NeuroEM Therapeutics, Inc

בביצועים קוגניטיביים בסולם ADAS-cog. בנוסף אספו החוקרים דגימות נוזלים בדם ומוח השדרה, בתחילת המחקר ובסוף הניסוי הקליני, מהן נמצא צמצום בחלבון העמילואיד בטא (Amyloid β) ובחלבוני טאו (p-tau), הקשורים לפגיעה בתפקוד הקוגניטיבי. בסריקות MRI לאחר תקופת הטיפול נמצא שיפור בקישוריות התפקודית בקליפת המוח, שמיוחס לה תפקיד מפתח בתפקוד הקוגניטיבי, כולל קבלת החלטות. כן נמצא ניצול מוגבר של גלוקוז במוח, שיכול להעיד על תפקודי מוח טובים יותר. החוקרים מציינים כי המשוב הטוב ביותר שיכלו לקבל היה כאשר כל המשתתפים החליטו להישאר עם המכשירים שקיבלו במסגרת הניסוי הקליני, ולא היו מוכנים להשיבם. זהו, אמנם, מחקר מצומצם, ויש לתקפו במדגמים גדולים יותר, לפני שניתן יהיה לקבוע את יעילות הפיתוח, אך אולי הוא מסמן כיוון עתידי. בהקשר זה ניתן לציין פיתוח ישראלי של חברת BrainsWay. החברה פיתחה מערכת המשתמשת בגירוי מגנטי תוך-גולגולתי לאזורי מוח עמוקים (Deep TMS). זהו טיפול לא פולשני, שיוצר עירור או עיכוב של נוירונים בעומק המוח. הטיפול מוגן בפטנט ומאושר על ידי ה-FDA. בשלב זה הטיפולים הם למטופלים בעלי דיכאון מזוירי-

OCD. החברה ערכה מספר ניסויים באנשים עם דמנציה, בהם נמצאה השפעה חיובית על הזיכרון המרחבי, אוריינטציה וביצוע משימות. בנוסף הראה המטופל שיפור במצב הרגשי, שאושר על ידי בני משפחתו. זאת לאחר חודש של טיפולים יומיים. יש להדגיש כי טיפול זה לא קיבל בשלב זה אישור FDA, והוא מאושר על ידי ה-CE בלבד.

9. סיכום והמלצות

מטרת העבודה היתה להציג את הפוטנציאל הרב שמציעה המהפכה הטכנולוגית הרביעית על שלל מרכיביה, לתחומי המחקר והמניעה של דמנציה. זאת בתקווה שהדבר יוכל לשמש השראה לקובעי מדיניות, חוקרים ומפתחי תכניות. בתחום המחקר: שימוש בטכנולוגיות החדשות יכול לאפשר עיצוב מחקרים חדשניים, בעלי היקף משתתפים גדול, עושר של נתונים, חוצי גבולות וחוסכים זמן ועלות. בתחום המניעה: תכניות התערבות המתייחסות למספר גורמי סיכון ומסתייעות בטכנולוגיה לשם הפעלה קוגניטיבית, עידוד המשתתפים לשינוי אורח חיים, ולניהול גורמי סיכון, הוכחו כמסייעות לדחייה ואף בעלות פוטנציאל למניעת הדמנציה (ביחס לאחוז אנשים עם דמנציה בכלל האוכלוסייה).

מוצע לשקול הכנת תכנית אסטרטגית בראיה לאומית, שתתמקד בתפקיד הטכנולוגיה למניעה, ולבחון אימוץ תכניות מבוססות ראיות אלה בארץ, או לשלב מרכיבים שלהן בתכניות התערבות קיימות. כן מוצע לבחון ולאמץ תכניות העלאת המודעות: תכנית NHS Health Check כחלק מהבדיקות הרפואיות, ותכנית My Brain Robbie בגילאי בית ספר. לצד זאת, יש להמשיך במעקב אחר תכניות אלה, על מנת לבחון באופן מוצק את השפעתן.

נראה כי יש מקום להעמיק את הלמידה על שימוש בטכנולוגיות לטובת מחקר ומניעה. לשם כך מוצע, בין היתר, להרחיב את ההמשגה הקיימת בספרות (DAT-MC⁵⁷), להוסיף לה את מרכיבי PR⁵⁸, ולהשתמש בהמשגה המורחבת – DAT-MC-PR. המשגה זו יכולה לסייע ליזמים טכנולוגיים ולאנשי גרונטולוגיה כאחד, לכוון ולמקד, ולהאיר אפשרויות חדשות עבור מחקר ומניעה.

קיימים בארץ ובעולם מאגרים מקוונים המתמקדים בטכנולוגיות DAT-MC. מוצע להרחיבם, או להקים מאגר של פתרונות טכנולוגיים ותכניות התערבות, המתמקדים במחקר ומניעה (PR). מאגר כזה יכול להנגיש לקובעי מדיניות, חוקרים והציבור בכלל, תכניות ופתרונות פרקטיים.

מוצע לפתח תכניות וטכנולוגיות השמות דגש על גורמי הסיכון. רצוי שתכניות כאלה ישתלבו בתוך מדיניות המשרדים הממשלתיים (בריאות, רווחה, שוויון חברתי, התרבות והספורט), הביטוח הלאומי ועוד). תכניות וטכנולוגיות אלה ישמשו להעלאת מודעות, יספקו ידע ומידע ויעודדו לשינוי אורח חיים.

לסיכום: לא קיימת בשלב זה טכנולוגיה שיכולה לבדה למנוע דמנציה. עם זאת, נראה כי הגברת השימוש של טכנולוגיות בתחום המחקר ובתכניות ששמות דגש על שינוי אורח חיים, אל מול גורמי הסיכון, מהווה מענה מעורר תקווה לגיבוש פתרונות אפקטיביים לדחייה ואף למניעת מחלת הדמנציה. וכדברי קאמינגס (Cummins, 2018): "כאשר שואלים אותי מתי ימצא טיפול לאלצהיימר, אני אומר: אני לא יודע אם אנחנו צעד אחד או מאה צעדים משם, אבל אני יודע שלא נגיע לשם בלי לעשות את הצעד הבא"⁵⁹.

⁵⁷ Diagnosis, Assistive, Therapeutic, Monitoring, and Care-Support technologies

⁵⁸ Prevention Technologies and Research technologies

⁵⁹ World Alzheimer Report 2018: The state of the art of dementia research: New frontiers

- Andreas Nabers, Laura Perna, Julia Lange, Ute Mons, Jonas Schartner, Jörn Güldenhaupt, Kai-Uwe Saum, Shorena Janelidze, Bernd Holleczek, Dan Rujescu, Oskar Hansson, Klaus Gerwert. *Amyloid blood biomarker detects Alzheimer's disease*. EMBO Molecular Medicine, 2018, doi: <http://embomolmed.embopress.org/cgi/doi/10.15252/emmm.201708763>
- Andrieu S, Guyonnet S, Coley N, Cantet C, Bonnefoy M, Bordes S, et al. *Effect of long-term omega 3 polyunsaturated fatty acid supplementation with or without multidomain intervention on cognitive function in elderly adults with memory complaints (MAPT): a randomised, placebo-controlled trial*. Lancet Neurol. 2017 May;16(5):377-389. doi: [http://www.doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30040-6](http://www.doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30040-6)
Epub 2017
- Anstey KJ, Bahar-Fuchs A, Herath P, et al., *Body, Brain, Life: a randomized controlled trial of an online dementia risk reduction intervention in middle-aged adults at risk of Alzheimer's disease*. Alzheimer's & Dementia: Transl. Res. Clin. Interv., 1 (1) (2015), pp. 72-80. <https://www.doi.org/10.1016/j.trci.2015.04.003>
- Arendash G. et al., (2019). A Clinical Trial of Transcranial Electromagnetic Treatment in Alzheimer's Disease: Cognitive Enhancement and Associated Changes in Cerebrospinal Fluid, Blood, and Brain Imaging, Journal of Alzheimer's Disease, vol. 71, no. 1, pp. 57-82, 2019. <http://www.doi.org/10.3233/JAD-190367>
- Ariela BM, Schnaider M, Ganmor E (2019). *Study protocol to investigate the added value of novel technologies for early detection of subtle symptoms and early pathology of Alzheimer's disease*. Retrieved from: <https://eng.sheba.co.il/89125>
- Balagopalan A, Yancheva M, Novikova J, Simpson W (2019). *Using acoustic and linguistic markers from spontaneous speech to predict scores on the Montreal Cognitive Assessment (MoCA)*. Presented at Society of Biological Psychiatry (SOBP) 74th Annual Meeting, Chicago, IL, USA. 2019

- Ballabh, Praveen; Braun, Alex; Nedergaard, Maiken (2004). *"The blood–brain barrier: an overview: Structure, regulation, and clinical implications"*. *Neurobiology of Disease*. 16 (1): 1–13. doi: <http://www.doi.org/10.1016/j.nbd.2003.12.016> PMID [15207256](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15207256/)
- Barbera M, Mangialasche F, Jongstra S, Guillemont J, Ngandu T, Beishuizen C, Coley N, Brayne C, Andrieu S, Richard E, Soininen H, Kivipelto M; *HATICE study group*. *Designing an Internet-Based Multidomain Intervention for the Prevention of Cardiovascular Disease and Cognitive Impairment in Older Adults: The HATICE (Healthy Ageing Through Internet Counselling in the Elderly) Trial*. *J Alzheimers Dis*. 2018;62(2):649-663. doi: <http://www.doi.org/10.3233/JAD-170858>
- Barnes, LL., & Bennett, DA. (2014). *Alzheimer's disease in African Americans: risk factors and challenges for the future*. *Health affairs (Project Hope)*, 33(4), 580–586. doi: <http://www.doi.org/10.1377/hlthaff.2013.1353>
- Baumgart M., Snyder H.M., Carrillo M.C., Fazio S., Kim H., Johns H. *Summary of the evidence on modifiable risk factors for cognitive decline and dementia: A population-based perspective*. (2015) *Alzheimer's and Dementia*, 11 (6) , pp. 718-726. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jalz.2015.05.016>
- Beam CR, Kaneshiro C, Jang JY, Reynolds CA, Pedersen NL, Gatz M. Differences Between Women and Men in Incidence Rates of Dementia and Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*. 2018;64(4):1077–1083. doi: <http://www.doi.org/10.3233/JAD-180141>
- Collins R, Silarova B, Clare L. *Dementia Primary Prevention Policies and Strategies and Their Local Implementation: A Scoping Review Using England as a Case Study*. *J Alzheimers Dis*. 2019;70(s1):S303–S318. doi: <http://doi.org/10.3233/JAD-180608>
- Coughlan G, Coutrot A, Khondoker M, Minihane AM, Spiers H, Hornberger M (2019). *Toward personalized cognitive diagnostics of at-genetic-risk Alzheimer's disease*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 116 (19) 9285-9292; DOI: <http://www.doi.org/10.1073/pnas.1901600116>

Coutrot A, Schmidt S, Coutrot L, Pittman J, Hong L, Wiener JM, et al. (2019). *Virtual navigation tested on a mobile app is predictive of real-world wayfinding navigation performance*. PLoS ONE 14(3): e0213272.

<https://www.doi.org/10.1371/journal.pone.0213272>

Croff, R., Witter, P., Walker, M., Francois, E., Quinn, C., Riley, T., Sharma, N., Kaye, J. *Things are Changing So Fast: Integrative Technology for Preserving Cognitive Health and Community History. (SHARP)*. Gerontologist, 2018, Vol. XX, No. XX, 1–11. doi: <http://www.doi.org/10.1093/geront/gny069> Advance Access publication June 29, 2018

Cummings J. (2018). *World Alzheimer Report 2018: The state of the art of dementia research: New frontiers*. (p.22). London: Alzheimer's Disease International (ADI)

Ding Y, Sohn JH, Kawczynski MG, Trivedi H, Harnish R, Jenkins NW, Lituiev D, Copeland TP, Aboian MS, Mari Aparici C, Behr SC, Flavell RR, Huang SY, Zalocusky KA, Nardo L, Seo Y, Hawkins RA, Hernandez Pampaloni M, Hadley D, Franc BL. *A Deep Learning Model to Predict a Diagnosis of Alzheimer Disease by Using 18F-FDG PET of the Brain*. Radiology, 2018; 180958 DOI: <https://doi.org/10.1148/radiol.2018180958>

Edwards, Jerri & Xu, Huiping & Clark, Daniel & Ross, Lesley & Unverzagt, Frederick. (2016). *The ACTIVE Study: What we have learned and what is next? Cognitive training reduces incident Dementia across ten years*. Alzheimer's & Dementia. 12. p212. <http://www.doi.org/10.1016/j.jalz.2016.06.373>

Federoff et al., *Plasma phospholipids identify antecedent memory impairment in older adults*. Nature Medicine volume 20, pages 415–418 (2014)
<https://www.doi.org/10.1038/nm.3466>

Fidelia B, Barbara G, Dong P, Yannis P (2017). *Signs and symptoms preceding the diagnosis of Alzheimer's disease*. BMJ Open. 2017; 7(8): e015746 doi: <https://www.doi.org/10.1136/bmjopen-2016-015746>

- Hadar A, Milanesi E, Squassina A, Niola P, Chillotti C, Pasmanik-Chor M, Yaron O, Martásek P, Rehavi M, Weissglas-Volkov D, Shomron N, I Gozes & D Gurwitz (2016). *RGS2 expression predicts amyloid- β sensitivity, MCI and Alzheimer's disease: genome-wide transcriptomic profiling and bioinformatics data mining*. *Translational Psychiatry* volume 6, e909 (2016), <https://www.doi.org/10.1038/tp.2016.179>
- Howett D, Castegnaro A, Krzywicka K, Hagman J, Marchment D, Henson R, Rio M, King JA, Burgess N, Chan D, *Differentiation of mild cognitive impairment using an entorhinal cortex-based test of virtual reality navigation*. *Brain*, Volume 142, Issue 6, June 2019, Pages 1751–1766, <https://www.doi.org/10.1093/brain/awz116>
- Itti L. *New eye-tracking techniques may revolutionize mental health screening*. *Neuron*, 88 (3) (2015), pp. 442-444. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.10.033>
- Kim S, McMaster M, Torres S, et al. *Protocol for a pragmatic randomized controlled trial of BBL Body Brain Life—General Practice and a Lifestyle Modification Program to decrease dementia risk exposure in a primary care setting*. *BMJ Open* 2018;8:e019329. <http://www.doi.org/10.1136/bmjopen-2017-019329>
- Kivipelto M et al., *The Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability (FINGER): study design and progress*. *Alzheimers Dement*. 2013 Nov;9(6):657-65. doi: <http://www.doi.org/10.1016/j.jalz.2012.09.012>
- Kivipelto M, et al., (2018). *Multidomain lifestyle intervention benefits a large elderly population at risk for cognitive decline and dementia regardless of baseline characteristics: The FINGER trial*. *Alzheimer's and Dementia*, 14 (3), pp. 263-270. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2017.09.006>
- Kumar B Rajan, Robert S. Wilson, Jennifer Weuve, Lisa L. Barnes, Denis A. Evans (2015). *Cognitive impairment 18 years before clinical diagnosis of Alzheimer disease dementia*. *Neurology* Sep 2015, 85 (10) 898-904; doi: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001774>

Letter on the Occasion of the G8 Dementia Summit: *Dementia (Including Alzheimer's Disease) can be Prevented: Statement Supported by International Experts*. Journal of Alzheimer's Disease, vol. 38, no. 4, pp. 699-703, 2014. doi:

<http://www.doi.org/10.3233/JAD-132372>

Lisa A. Cannon-Albright, Norman L. Foster, Karen Schliep, James M. Farnham, Craig C. Teerlink, Heydon Kaddas, Joann Tschanz, Chris Corcoran, John S.K. Kauwe.

Relative risk for Alzheimer disease based on complete family history. Neurology Apr 2019, 92 (15) e1745-e1753; DOI:

<https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000007231>

Livingston G., Sommerlad A., Orgeta V., Costafreda S.G., Huntley J., Ames D., et al. *Dementia prevention, intervention, and care*. Lancet, 390 (2017), pp. 2673-2734.

DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31363-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31363-6)

Mangialasche F, Kivipelto M, et al., (2013). *Use of New Technology To Improve Dementia Prevention: The Healthyaging Through Internet Counseling In The Elderly (Hatice) Project*. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2013.08.231>

Matías-Guiu J, A, Valles-Salgado M, Rognoni T, Hamre-Gil F, Moreno-Ramos T, Matías-Guiu J: Comparative Diagnostic Accuracy of the ACE-III, MIS, MMSE, MoCA, and RUDAS for Screening of Alzheimer Disease. Dement Geriatr Cogn Disord 2017;43:237-246. doi: <http://www.doi.org/10.1159/000469658>

Moll van Charante EP, Richard E, Eurelings LS, van Dalen JW, Ligthart SA, van Bussel EF, et al. *Effectiveness of a 6-year multidomain vascular care intervention to prevent dementia (preDIVA - Prevention of Dementia by Intensive Vascular Care): a cluster-randomised controlled trial*. Lancet. 2016 Aug 20;388(10046):797-805.

doi: [http://www.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30950-3](http://www.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30950-3) Epub 2016

Nakamura, Akinori, et al., *High performance plasma amyloid- β biomarkers for Alzheimer's disease*. Nature. 2018; 554(7691):249-254, doi:

<https://doi.org/10.1038/nature25456>

Ngandu T et al., *A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial*. Lancet. 2015 Mar 11. pii: S0140-6736(15)60461-5. doi: [http://www.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60461-5](http://www.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60461-5)

Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, Levalahti E, Ahtiluoto S, Antikainen R, et al. *A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER - Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability): a randomised controlled trial*. Lancet. 2015 Jun 6;385(9984):2255-63. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60461-5. Epub 2015

Norton S, Matthews FE, Barnes DE, Yaffe K, Brayne C. *Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: an analysis of population-based data*. Lancet Neurology, 2014, 13(8):788- 94. doi: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70136-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70136-X)

O'Connor, E., & Farrow, M. (2014). *Evaluation of BrainyApp: User experiences of a smartphone application to improve knowledge and change behaviour related to brain health and dementia risk reduction*. Alzheimer's Australia: Canberra. Retrieved from: <https://www.dementia.org.au/sites/default/files/BrainyApp%20Evaluation%20Report.pdf>

O'Connor E, Farrow M, Hatherly C. *Randomized Comparison of Mobile and Web-Tools to Provide Dementia Risk Reduction Education: Use, Engagement and Participant Satisfaction*. JMIR Mental Health 2014;1(1):e4. doi: <http://doi.org/10.2196/mental.3654>

Oyama, A., Takeda, S., Ito, Y., Nakajima, T., Takami, Y., Takeya, Y., ... Morishita, R. (2019). *Novel Method for Rapid Assessment of Cognitive Impairment Using High-Performance Eye-Tracking Technology*. Scientific reports, 9(1), 12932. doi: <http://www.doi.org/10.1038/s41598-019-49275-x>

- Pavisc IM, et al. Eyetracking Metrics in Young Onset Alzheimer's Disease: *A Window into Cognitive Visual Functions*. *Frontiers in neurology*. 2017;8:377. doi: <http://www.doi.org/10.3389/fneur.2017.00377>
- Power, GA. (2017). *Dementia Beyond Drugs: Changing the Culture of Care*. Maryland: Health Professions Press
- Preische O et al., *Serum neurofilament dynamics predicts neurodegeneration and clinical progression in presymptomatic*. *Alzheimer's disease, Nature Medicine* volume 25, pages 277–283 (2019). doi <http://www.doi.org/10.1038/s41591-018-0304-3>
- Prince M, Bryce R, Ferri C. The benefits of early diagnosis and intervention. *Alzheimer's Disease International World Alzheimer Report 2011*. doi: <https://www.alz.co.uk/research/WorldAlzheimerReport2011.pdf>
- Rachel F Buckley et al. To What Extent Does Age at Death Account for Sex Differences in Alzheimer's Disease Mortality Rates?, *American Journal of Epidemiology* (2019). DOI: <http://www.doi.org/10.1093/aje/kwz048>
- Radiological Society of North America. "Artificial intelligence predicts Alzheimer's years before diagnosis." *ScienceDaily*. ScienceDaily, 6 November 2018. Retrieved from: <http://www.sciencedaily.com/releases/2018/11/181106104249.htm>
- Rebok GW, Ball K, Guey LT, Jones RN, Kim H-Y, King JW, Willis SL (2014), *Ten-Year Effects of the ACTIVE Cognitive Training Trial on Cognition and Everyday Functioning in Older Adults*. *J Am Geriatr Soc*. 2014 Jan; 62(1): 16–24. <https://doi.org/10.1111/jgs.12607>
- Richard E, Andrieu S, Mangialasche F, Barbera M, Brayne C, Coley N, Van Goo WA, Guilleumont J, Jongstra S, Van Charante EPM, Ngandu T, Van Der Groep, Meiller Y, Soininen H, Kivipelto M. (2017). *Healthy ageing through internet counselling in the elderly (HATICE): an ongoing randomised controlled trial*. *Alzheimer's & Dementia*, ISSN: 1552-5260, Vol: 13, Issue: 7, Page: P1198-P1199. doi: <https://www.doi.org/10.1016/j.jalz.2017.06.1793>

Richard E, Jongstra S, Soininen H, et al. *Healthy Ageing Through Internet Counselling in the Elderly: the HATICE randomised controlled trial for the prevention of cardiovascular disease and cognitive impairment*. BMJ Open 2016;6:e010806. doi: <http://www.doi.org/10.1136/bmjopen-2015-010806>

Rusconi ML, Suardi A, Zanetti M, Rozzini L (2015). *Spatial navigation in elderly healthy subjects, amnesic and non amnesic MCI patients*. J Neurol Sci. 2015 Dec 15;359(1-2):430-7. doi: 10.1016/j.jns.2015.10.010. Epub 2015

Schwab, K. (2016). *The Fourth Industrial Revolution* . Geneva: World Economic Forum

Sevigny, J., Chiao, P., Bussière, T., Weinreb, P. H., Williams, L., Maier, M., ... & O’Gorman, J. (2016). *The antibody aducanumab reduces A β plaques in Alzheimer’s disease*. Nature, 537(7618), 50-56. doi: <https://doi.org/10.1038/nature19323>

Slegers, A., Filiou, R.-P., Montembeault, M. & Brambati, S. M. *Connected Speech Features from Picture Description in Alzheimer’s Disease: A Systematic Review*. J. Alzheimers. Dis. 65, 519–542 (2018). doi: 10.3233/JAD-170881

Solutions Research (2017). *NHS Health Check 40-64 Dementia Pilot Research Findings Summary Research Report*, Prepared for PHE, Alzheimer’s Society and Alzheimer’s Research UK, by Solutions Research. Retrieved (2019) from: <https://www.alzheimersresearchuk.org/wp-content/uploads/2017/08/Solutions-Dementia-Pilot-Summary-Report-Final-24.7.17-1.pdf>

Suzanne E. Schindler, James G. Bollinger, Vitaliy Ovod, Kwasi G.Mawuenyega, Yan Li, Brian A. Gordon, David M. Holtzman, John C.Morris, Tammie L.S. Benzinger, Chengjie Xiong, Anne M. Fagan, Randall J. Bateman. *High-precision plasma β -amyloid 42/40 predicts current and future brain amyloidosis*. Neurology Aug 2019, doi: <http://www.doi.org/10.1212/WNL.00000000000008081>

Tarnanas I, Tsolaki A, Wiederhold M, Wiederhold B, Tsolaki M. (2015). *Five-year biomarker progression variability for Alzheimer’s disease dementia prediction:*

Can a complex instrumental activities of daily living marker fill in the gaps?
Alzheimers Dement 2015 Dec; 1(4): 521–532. Published online 2015 Nov 14. doi:
<https://doi.org/10.1016/j.dadm.2015.10.005>

Technology's Evolving and Expanding Role in Dementia Care, Prevention and Alleviating Burden. From the Alzheimer's Association International Conference (AAIC), Press Release 2019.
https://www.alz.org/aaic/releases_sunTECHNOLOGY-jul14.asp

Verghese J, Lipton R, Ayers E. (2017). *Spatial navigation and risk of cognitive impairment: A prospective cohort study.* Alzheimers Dement. 2017 Sep;13(9):985-992. doi: 10.1016/j.jalz.2017.01.023. Epub 2017

Wertman E, Brodsky J, King Y, Bentur N, Chekhir S. An estimate of the prevalence of dementia among community-dwelling elderly in Israel. Dement Geriatr Cogn Disord. 2007;24(4):294-9. Epub 2007 Aug 24. doi:
<https://doi.org/10.1159/000107593>

Wilkins CH, Wilkins KL, Meisel M, Depke M, Williams J, Edwards DF. Dementia undiagnosed in poor older adults with functional impairment. J Am Geriatr Soc 2007; 55(11):1771-1776. doi: <http://www.doi.org/10.1111/j.1532-5415.2007.01417.x>

Willis, Sherry L., Jones, Richard, Ball, Karlene, Morris, John, Marsiske, Michael, Tennstedt, Sharon, Rebok, GW. *Advanced Cognitive Training for Independent and Vital Elderly (ACTIVE), United States, 1999-2008.* Ann Arbor, MI: Inter-university Consortium for Political and Social Research [distributor], 2015-07-29.
<https://doi.org/10.3886/ICPSR36036.v1>

Willis, SL. Rebok, GW (2017). *ACTIVE Cognitive Training Trial: 20-Yr Follow-up of Functioning, Health, & Dementia. Proposed 20-year follow-up.*
<http://grantome.com/grant/NIH/R01-AG056486-01>

Wright A. 2016. *Disrupt Alzheimer's: Tech Solutions Needed.* Retrieved from:
<https://digitalhealthsummit.com/2015/12/disrupt-alzheimers-tech-solutions-needed/>

- Yancheva, M., Fraser, K. & Rudzicz, F. *Using linguistic features longitudinally to predict clinical scores for Alzheimer's disease and related dementias.* in Proceedings of SLPAT 2015: 6th Workshop on Speech and Language Processing for Assistive Technologies (2015). doi: <http://www.doi.org/10.18653/v1/w15-5123>
- Zola, S. M., Manzanares, C. M., Clopton, P., Lah, J. J. & Levey, A. I. *A behavioral task predicts conversion to mild cognitive impairment and Alzheimer's disease.* Am. J. Alzheimers Dis. Other Demen. 28, 179–184 (2013). doi: <https://doi.org/10.1177/1533317512470484>