

"התנהגות כקול": סקירת בעיות רפואיות נלוות המתבטאות בהתנהגויות מאתגרות בקרב ילדים עם אוטיזם וההתערבויות הטיפוליות

עדי רודריגז ברנע¹

מבוא

הפרעת הספקטרום האוטיסטי (ASD) היא תסמונת נוירו־התפתחותית הטרוגנית המתאפיינת בקשיים בתקשורת חברתית ובהתנהגויות חזרתיות. עם־זאת, לעיתים קרובות ההתנהגויות הללו מהוות אמצעי תקשורת, בעיקר בקרב ילדים שאינם מדברים או מדברים באופן חלקי. בעיות רפואיות נלוות עלולות להתבטא באופן משמעותי בשינויים בדפוסי התנהגות. אלה מתפרשים לעיתים קרובות בטעות כחלק מאבחנת האוטיזם בלבד. עקב כך, תסמינים פיזיים נותרים פעמים רבות ללא אבחנה או טיפול. סקירה זו מדגישה את החשיבות הקלינית בהבנת ההתנהגויות "המאתגרות" כתסמינים אפשריים לבעיות רפואיות נלוות כמו הפרעות בתפקוד מערכת העיכול, הפרעות נוירולוגיות כגון אפילפסיה, הפרעות מטבוליות, הפרעות שינה ובעיות פסיכיאטריות. המאמר בוחן את הקשיים בזיהוי התסמינים, סוקר את הבעיות הרפואיות השכיחות ביותר וההתערבויות הטיפוליות הקיימות, ומדגיש את החשיבות של גישה רפואית מותאמת אישית ורחבת־היקף על־מנת לקדם את רווחתם של ילדים ובני נוער על הספקטרום. חלק מתוכן המאמר נשען על מחקרים ראשוניים, המצריכים המשך בדיקה ולמידה. הכללתם במאמר זה נועדה לחדד את העמקת הלמידה של זיקה אפשרית בין ביטויים התנהגותיים ייחודיים, האופייניים לאנשים על הספקטרום האוטיסטי, לבין

¹ עדי רודריגז ברנע, מידענית וסטודנטית במסלול להשלמת תזה, המחלקה למדעי המידע, אוניברסיטת בראילן, ישראל.

מצבים רפואיים שונים. הנחת היסוד של מאמר זה היא כי ככל שתעמיק ההבנה של זיקה זו יוכלו הגורמים המטפלים לראות בביטויים התנהגותיים אלה "שפה" שתסייע להם למקד את תחומי האבחון של מצוקות הגוף של מקבלי השירות שלהם. מאמר זה כולל מונחים רפואיים רבים ולפיכך מופיעה רשימת מונחים בנספח מספר 1 למאמר זה.

סקירת ספרות

הפרעת הספקטרום האוטיסטי (ASD, Autism Spectrum Disorder) היא הפרעה נוירולוגית התפתחותית הפוגעת כיום בכאחד מכל 31 ילדים בארצות-הברית (Shaw, 2025). ההפרעה מתאפיינת בשונות ניכרת במאפיינים ההתפתחותיים, החברתיים, הקוגניטיביים והרגשיים, ובשכיחות גבוהה של מצבים רפואיים נלווים. ילדים עם אוטיזם אינם מתמודדים רק עם קשיים תקשורתיים והתנהגותיים אלא גם עם מורכבות רפואית המחייבת הסתכלות בין-תחומית מקיפה. מאז שתיאר אותה לראשונה ד"ר קנר בשנת 1943, נתפסה ההפרעה בעיקר כהפרעה התנהגותית (American Psychiatric Association, 2022). אולם כיום מוסכם כי מדובר בהפרעה רחבת-היקף בעלת בסיס נוירוביולוגי, המשפיעה על כלל תחומי ההתפתחות.

מאפייני הליכה

על-פי המהדורה החמישית של המדריך להפרעות נפשיות (American Psychiatric Association, 2022), המאפיינים המרכזיים של אוטיזם בילדים כוללים ליקויים באינטראקציה חברתית, דפוסי תקשורת לא-טיפוסיים והתנהגויות חזרתיות או מוגבלות בתחומי עניין (American Psychiatric Association, 2022). התסמינים מופיעים במגוון רמות תפקוד, החל מילדים עם יכולות שפתיות וקוגניטיביות מוגבלות ועד לילדים בעלי יכולות הסתגלות גבוהות יותר. השונות הרבה בין הילדים מחייבת הבחנה מדויקת והערכה מותאמת אישית.

סממנים רפואיים נלווים

מחקרים עדכניים מצביעים על כך שילדים עם אוטיזם חווים שיעורים גבוהים מאוד של בעיות רפואיות נלוות, כגון הפרעות שינה, תסמונות גנטיות, בעיות במערכת העיכול, אפילפסיה והפרעות חרדה (Al-Beltagi, 2021; Ottosson et al., 2024; Rydzewska et al., 2021; Tye et al., 2018). בעיות אלו עלולות להחמיר את קשיי התקשורת וההתנהגות ולהשפיע לרעה על איכות החיים של הילד ובני משפחתו. לכן, הבנת הממד הרפואי כחלק בלתי נפרד מן הפרופיל ההתפתחותי חיונית להבטחת טיפול כוללני ומדויק.

התנהגויות מאתגרות

בחלק מהילדים, בעיקר אלו עם יכולות תקשורת מוגבלות, ההתנהגות מהווה את אמצעי הביטוי המרכזי. קשיי השפה, לצד רגישויות סנסוריות ובעיות קשב, עשויים להוביל להתנהגויות מאתגרות כגון תוקפנות, פגיעה עצמית או התפרצויות זעם (Bauman, 2010; Masi et al., 2017). לעיתים התנהגויות אלה מתפרשות באופן שגוי כתסמינים של האוטיזם בלבד, בעוד שבפועל הן עשויות לשקף מצוקה פיזית, כאב, או תגובה למצב רפואי שאינו מאובחן.

תת־אבחון או אבחון מאוחר של בעיות רפואיות נלוות בקרב ילדים עם אוטיזם

אחד האתגרים המרכזיים באבחון ילדים עם הפרעת הספקטרום האוטיסטי (ASD) טמון באבחנה המבדלת הבאה לידי ביטוי בקושי להבחין בין מאפייני הליבה של ההפרעה לבין תסמינים רפואיים נלווים. בעיות רפואיות רבות עשויות להיות מוסוות מאחורי ההתנהגויות האופייניות לאוטיזם ותופעה זו מובילה לעיתים לבלבול או לייחוס מוטעה של תסמינים למצבו ההתפתחותי של הילד. רופאים ואנשי מקצועות הבריאות נוטים לעיתים לפרש ביטויים גופניים או התנהגותיים דרך עדשת אבחנת האוטיזם בלבד, ולפיכך אינם מבצעים בירור רפואי מעמיק העשוי לחשוף מצבים רפואיים נלווים (Al-Beltagi, 2021; Bauman, 2010; Malik-Soni et al., 2022).

בעיות רפואיות נלוות ושכיחות

הפרעות נוירולוגיות נלוות, ובהן אפילפסיה, מאובחנות בקרב 8%–30% מהילדים עם אוטיזם (Bogetti et al., 2024; Bauman, 2010). עם זאת, התקפים אפילפטיים עשויים להתבטא בצורה לא־טיפוסית, כגון חוסר ריכוז פתאומי או שינויים רגעיים במבט ובעירות, שאינם נתפסים כהתקפים קליניים ברורים (Ghacibeh & Fields, 2015). כך נוצר קושי מהותי בזיהוי מוקדם ובאבחון נכון. נוסף על כך, הפרעות שינה שכיחות מאוד בקרב ילדים עם אוטיזם: בין 50% ל-80% מהם חווים יקיצות לילות, קשיי הירדמות או עייפות יומית המגבירה קשיים התנהגותיים וקוגניטיביים (Gupta et al., 2023; Mazzone et al., 2018; Sidhu et al., 2024).

הפרעות נוספות שתועדו בקרב ילדים עם אוטיזם כוללות בעיות במערכת העיכול (Buie et al., 2010; Lasheras et al., 2023; Prabhakaran et al., 2025), הפרעות מטבוליות (Pan et al., 2024; Sidenkova, 2023), הפרעות נוירולוגיות נוספות (Ottosson et al., 2024; Sidenkova, 2023), בעיות וויסות חושי (Aldakhil & Shaik, 2025; Prabhakaran et al., 2025), שיבושים בתפקוד מערכת החיסון (Robinson-Agramonte et al., 2022; Tye et al., 2018) והפרעות נפשיות נלוות כגון חרדה ודיכאון (Shoaib et al., 2022; Vidriales-Fernández et al., 2023).

שכיחותן הגבוהה של בעיות אלה מחייבת התייחסות רפואית-קלינית ייחודית, שכן הזנחתן עלולה להחמיר את ההתנהגות, את התפקוד ההסתגלותי ואת חומרת ביטויי האוטיזם.

אתגרי אבחון ומודעות קלינית

הניסיון הקליני מלמד כי חלק מסימני המצוקה הרפואית מתבטאים בהתנהגות, במיוחד בקרב ילדים בעלי תקשורת מוגבלת, ועלולים שלא להיתפס כסימנים למצב גופני ממשי. חוסר מודעות של אנשי רפואה לצרכים הרפואיים הייחודיים של ילדים עם אוטיזם, לצד עמימות הסימפטומים, השינויים לאורך זמן והשונות הבין-אישית, עלולים להוביל לאבחון חסר או מאוחר (Al-Beltagi, 2021; Malik-Soni et al., 2022; Pan et al., 2021). מכלול זה מדגיש את הצורך בגישה הוליסטית המשלבת הערכה רפואית, נוירולוגית ופסיכולוגית מקיפה כחלק בלתי נפרד מתהליך הבירור והטיפול באוטיזם (Isaksen et al., 2013; Tye et al., 2018).

לסיכום, האבחון והטיפול בילדים עם אוטיזם מאתגרים במיוחד עקב השילוב בין שונות נוירו-התפתחותית לריבוי בעיות רפואיות נלוות. מצבים רפואיים אלה משפיעים לא רק על תפקוד יום-יומי והתנהגות, אלא גם על חומרת ביטויי תסמיני האוטיזם, על התפתחות חברתית וקוגניטיבית ועל איכות החיים. אף שהספרות מתארת היטב את שכיחות התחלואה הנלווית, חסרה הבנה מערכתית של האופן שבו מצבים אלו מתקשרים הדדית ומשפיעים על מסלול ההתפתחות. סקירה זו נועדה לבחון את הראיות הקיימות בנוגע לקשרים בין מצב רפואי, ביטויי התנהגות וחומרת האוטיזם, ולהדגיש את הצורך בפיתוח מודלים אינטגרטיביים לאבחון מוקדם ולטיפול רפואי-התנהגותי משולב.

שיטת המחקר

המחקר התבסס על סקירת ספרות סיסטמטית מקיפה שבוצעה במטרה למפות את הבעיות הרפואיות הנלוות לאוטיזם והביטוי ההתנהגותי שלהן בקרב ילדים בגילים 1–18 שנים. הסקירה כללה פרסומים שהתמקדו בעיקר בקבוצת ילדים ומתבגרים אשר הוגדרו כמאובחנים עם אוטיזם, ללא הגבלה לרמות תפקוד או מנת משכל ספציפית, וזוהו בהם פרטים על מאפייני הרקע (תפקוד, רמת תמיכה, קו-מורבידיות).

שלב האיתור כלל חיפוש מובנה בשלושה מאגרי מידע מרכזיים (PubMed, Scopus, Web of Science) באמצעות מילות מפתח רלוונטיות הקשורות לאוטיזם, התנהגויות מאתגרות ותחלואה רפואית נלווית. בחיפוש הראשוני זוהו 1,087 פרסומים. סינון ראשוני נעשה בהתאם לקריטריונים: סוג הנבדקים (ילדים ומתבגרים בגילים 1–18), סוג המאמר (מטא-אנליזה,

סקירה מערכתית, סקירה, מחקר מקורי, חקר מקרה), שפת הפרסום (אנגלית בלבד), שנת הפרסום (2010–2025) ואם עברו הערכת עמיתים (peer-reviewed).

סינון נוסף כלל הסרת כפילויות ובחינה של תקפות המתודולוגיה. ננקטו אמות מידת איכות מחמירות — כל מאמר דורג באמצעות כלי הערכת איכות מוסכמים להערכת איכות ראיות מחקריות וחומרתו של הסיכון להטייה (bias). לאחר כל תהליכי הסינון נכללו לבסוף 63 פרסומים: 2 ספרים/פרקים מספרים, 5 מאמרי מטא-אנליזה, 6 מאמרי סקירה מערכתית, 17 מאמרי סקירה, 24 מחקרים מקוריים, 3 מאמרי חקר מקרה ו-6 מאמרי פרשנות.

מיפוי הממצאים בהתאם לקריטריונים נעשה תוך-כדי תיעוד שיטתי של סוגי התחלואה, רמות התפקוד ונתוני הרקע של אוכלוסיית הילדים, ומציע בסיס איכותי לניתוח ההקשרים בין תחומים התנהגותיים ורפואיים.

הממצאים: בעיות רפואיות שכיחות והתערבויות טיפוליות

בחינת המאמרים שנכללו בסקירה מלמדת כי לצד מאפייני הליבה של אוטיזם זהו שבע קטגוריות של בעיות רפואיות שכיחות, העשויות להסביר ביטויים של התנהגות מאתגרת, והתערבויות טיפוליות קיימות או חדשניות הזמינות רק במסגרת מחקר. הטיפול בילדים עם אוטיזם נחלק באופן גס בין התערבויות המיועדות לטיפול בתסמינים נלווים (כגון רוגז והיפראקטיביות), אשר לגביהן קיימים אישורים אסדרתיים (טיפולים מבוססים), לבין גישות חדשניות המכוונות למנגנונים הנורירביולוגיים של תסמיני הליבה, הנמצאות עדיין בשלב הניסוי (Dell'Osso et al., 2025; Lamy & Erickson, 2018). להלן פירוט התוצאות המרכזיות:

הפרעות במערכת העיכול

נמצא כי הפרעות במערכת העיכול (GI) הן בין הבעיות הרפואיות הבולטות והמדווחות ביותר בקרב ילדים עם אוטיזם (Al-Beltagi, 2021; Buie et al., 2010; Prabhakaran et al., 2025). בחינת המחקרים מלמדת על שיעורי שכיחות גבוהים במיוחד: במדגמים מסוימים תועדה הופעה של תסמיני מערכת עיכול בקרב עד 91% מהילדים ובמרבית הסקירות השיעור נע בין 46% ל-84%. הממצאים מלמדים שתסמינים גופניים, דוגמת עצירות כרונית, שלשול כרוני, רפלוקס קיבתי-ושטי (GERD), בחילות/הקאות, גזים, נפיחות בטנית כרונית, אי-נוחות בבטן, כיבים, קוליטיס, מחלת מעי דלקתית ואי-סבילות למזון (Al-Beltagi, 2021; Bauman, 2010) תורמים להחרפת התנהגויות מאתגרות כגון תוקפנות, פגיעה עצמית וחריגות מוחשיות נוספות. במחקרם של פרבקההרן ואחרים נמצא קשר מובהק בין תסמיני GI לבעיות התנהגות, בעיות שינה וחומרת האוטיזם (Prabhakaran et al., 2025). אי-נוחות

פיזית עשויה להתבטא בהפעלת לחץ על הבטן בדרכים שונות, הקשה על החזה, תיפוף על הצוואר, הקשתת הגב, קפיצות למעלה ולמטה, צעידה הלך ושוב בעצבנות, התנהגות אגרסיבית או פגיעה עצמית: נשיכת ידיים, הטחות ראש, סטירות, התקפי זעם, התנהגות אגרסיבית, צרחות, חריקת שיניים, עצבנות מוגברת, חוסר שיתוף פעולה או התנהגויות חריגות הקשורות לפה (לעיסה של בגדים\בדים, פיקה) (Al-Beltagi, 2021; Bauman, 2010; Buie et al., 2010). לעיתים ההתנהגות מהווה דרך תקשורת יחידה לילדים שאינם ורביים ולכן שינויים מעין אלה בדפוסי ההתנהגות עשויים להוות איתות למצוקה גופנית ולא רק מאפיין של אוטיזם (Rydzewska et al., 2021). לכן, סקירה לאיתור הפרעות GI שגרית היא לא פחות מגורלית (Prabhakaran et al., 2025). נדרשת הערכה יסודית של מערכת העיכול (Buie et al., 2010). טיפול במצבים אלו יכול לשפר את ההשתתפות בתוכניות טיפוליות (Bauman, 2010).

התערבויות טיפוליות

בין הטיפולים המראים תוצאות מבטיחות במחקר עד כה ראויים לציון שניים: מתן פרוביוטיקה או סינביוטיקה, המקל על התסמינים במידה מסוימת (Phan et al., 2024), והליך רפואי, המצוי עדיין בשלבי מחקר, של השתלת צואה הנעשה באמצעות בליעת כמוסות המכילות אבקת צואה מיובשת מתורמים בריאים, במטרה לשקם את אוכלוסיית המיקרוביוטה (אוכלוסיית החיידקים השוכנת במערכת העיכול), שלרוב אינה מאוזנת בקרב ילדים עם אוטיזם, לטובת אוכלוסיית החיידקים הפתוגניים (חיידקים מעודדי מחלות) (Wang et al., 2024).

הפרעות שינה

הספרות האמפירית מלמדת על שכיחות מוגברת באופן בולט של הפרעות שינה בקרב ילדים עם אוטיזם, הרבה מעבר לשיעורים באוכלוסייה הכללית (Al-Beltagi, 2021; Masi et al., 2017; Rydzewska et al., 2021). נמצא כי שיעורי הפרעות השינה, הכוללות קושי בהירדמות, יקיצות לילות, הליכה בשינה וחוסר רציפות בשינה, עשויים לנבוע מהפרעות ויסות, סיבות גופניות נלוות או תחלואה פסיכיאטרית, ומובילים להחמרה של תסמינים התנהגותיים במהלך שעות היום: עצבנות, היפראקטיביות, התנהגויות גרייה עצמית וקושי בריכוז (Buie et al., 2010; Masi et al., 2017; Sidhu et al., 2024). תופעה זו נצפתה אצל כ־50%–80% מהילדים עם האוטיזם בסקירות מטה־אנליטיות נרחבות (Al-Beltagi, 2021).

התערבויות טיפוליות

בירור וטיפול בגורמים התורמים להפרעות שינה בקרב ילדים עם אוטיזם (כגון הפרעות GI, אסתמה, דום נשימה בשינה, ADHD, אפילפסיה, תסמונת רגליים חסרות מנוחה,

דיכאון, וחרדה) חיוניים לטיפול נכון בהפרעות שינה (Sidhu et al., 2024). ההתערבויות הטיפוליות כוללות טיפול באמצעות תרופות להשראת שינה ואו מתן מלטונין בשחרור מיידי ואו מושהה והדרכת הורים לגבי יישום גישות טיפול התנהגותיות, כגון הקפדה על היגיינת שינה (Sidhu et al., 2024).

הפרעות נוירולוגיות

בחינת הספרות מצביעה על שיעור גבוה באופן מובהק של הפרעות נוירולוגיות, ובעיקר אפילפסיה והתקפים דמויי-אפילפסיה, בילדים עם אוטיזם לעומת בני-גילם באוכלוסייה הכללית (Malik-Soni et al., 2022; Masi et al., 2017; Pan et al., 2021; Prabhakaran et al., 2018; Tye et al., 2018; Rydzewska et al., 2021; et al., 2025). נמצא כי כ-8%–30% מהילדים שאובחנו עם אוטיזם יסבלו מהתקפים אפילפטיים או מממצאים חריגים בבדיקות ממצאי EEG חריגים, לרבות פעילות אפילפטיפורמית, גם בהיעדר היסטוריה של התקפים קליניים (Ghacibeh & Fields, 2015). ההשלכות ההתנהגותיות עשויות לכלול אי-שקט, אובדן קשר עין ולעיתים אף פגיעות פתאומיות בתפקוד או התקפי זעם בלתי מוסברים, המוסווים בקלות כמאפיין אוטיסטי ולכן לעיתים קרובות אינם מאובחנים (Kilicaslan & Tufan, 2024). גם בקרב ילדים עם אוטיזם שעברו בדיקה ונמצא שאין להם אפילפסיה, התברר כי חלקם חווים התקפים סמי-אפילפטיים, אשר באים לידי ביטוי בבהייה ממושכת בנקודה מסוימת בחלל, בחוסר מודעות לקיומם של אנשים אחרים בסביבתם ובתנועות מוטוריות חזרתיות (Milovanovic et al., 2019). נוסף על כך, ילדים עם אוטיזם נמצאים בסיכון מוגבר למיגרנות וכאבי ראש. קיים קושי לאבחן זאת עקב קשיי תקשורת. כאבי ראש קשורים לרוב לדיכאון, חרדה ומצבים נפשיים אחרים הנפוצים באוטיזם. אי-נוחות פיזית כתוצאה מכאבי ראש עשויה לבוא לידי ביטוי בהפרעות שינה או בעצבנות מוגברת (Pan et al., 2021).

התערבויות טיפוליות

א. התערבויות תרופתיות מבוססות (טיפול בתסמינים נלווים)

ה-FDA אישר שתי תרופות אנטי-פסיכוטיות לא-טיפוסיות לטיפול בתסמיני רוגז והתנהגויות מאתגרות (Irritability and disruptive behaviors) בילדים ומתבגרים עם אוטיזם (Dell'Osso et al., 2025; Lamy & Erickson, 2018). הן נחשבות להתערבויות טיפוליות מבוססות במסגרת הטיפול בתסמינים נלווים:

ריספרידון (Risperidone) ואריפירזול (Aripiprazole): תרופות אלו הוכחו כיעילות לטיפול ברוגז והתנהגויות מאתגרות בקרב ילדים ובני נוער עם אוטיזם (Dell'Osso et al., 2025; Lamy & Erickson, 2018).

הלופרידול (Haloperidol): הוכח בעבר כיעיל בטווח הקצר, אך מחקרים מאוחרים יותר הראו שהוא **יעיל פחות** מאנטי־פסיכוטיקה לא־טיפוסית ומלווה בתופעות לוואי רבות יותר. לכן הוא נתפס כטיפול מבוסס יותר מבחינה היסטורית/קלינית מאשר כקו טיפולי ראשון כיום (Dell'Osso et al., 2025).

ב. התערבויות נוירומודולטוריות ונוירוכימיות (טיפול ניסיוני/מחקרי)

נוירומודולציה היא תהליך שבו מערכת העצבים משנה או מווסתת את עוצמת האותות בין נוירונים. הכוונה אינה רק ל"העברת מידע", אלא לויסות כללי של האופן שבו המוח פועל, כלומר – לשנות את "מצב העבודה" של רשתות עצביות שלמות. זהו מנגנון "מכוונן־על" של המוח, שמווסת את הזרימה ולא רק משדר אותות ספציפיים. המונח נוירוכימי מתייחס לעצם החומרים המעורבים בתקשורת שבין הנוירונים – החומרים הכימיים של מערכת העצבים. מרבית ההתערבויות המכוונות ישירות למנגנון הפיזיולוגי הבסיסי של אוטיזם נמצאות כיום בשלב הניסיוני וזמינות בעיקר במסגרת מחקרית (Dell'Osso et al., 2025).

1. נוירומודולציה טכנולוגית (Neuromodulation)

נוירומודולציה טכנולוגית היא תחום רפואי־טכנולוגי מתפתח במהירות, העוסק בהשפעה יזומה על פעילות מערכת העצבים באמצעות גירוי חשמלי, מגנטי או כימי מבוקר, במטרה לאזן או לשנות דפוסי תקשורת עצבית לא־תקינים. טכניקות אלה נועדו לווסת את העירור הקליפתי והמעגלים העצביים. התחום נמצא במגמת מחקר עולמית גוברת (Xiao et al., 2023).

1.1. גירוי מגנטי חוצה־גולגולתי (TMS/rTMS): טכניקה זו היא אחת ממילות המפתח הנפוצות ביותר בחקר האוטיזם ונמצאת בשלב ניסיוני. מחקרי חלוץ (פיילוט) אקראיים מבוקרי־דמה (sham-controlled, pilot trial) בוחנים את הפוטנציאל של TMS חוזר (rTMS) לטיפול בליקויים תפקודיים ניהוליים באוטיזם. כמו־כן נחקרת יכולתו לשפר את הליקויים החברתיים באוטיסטים בתפקוד גבוה באמצעות שינוי העירור הקליפתי במוח.

1.2. גירוי זרם ישיר חוצה־גולגולתי (tDCS): טכניקה זו נמצאת בשימוש גובר במחקר קליני בילדים ומתבגרים עם אוטיזם וסטטוס הטיפול הוא ניסיוני. ניסויים כפולי־סמיות, מבוקרי־דמה, נעשים כדי לבחון את השפעת tDCS על תפקודים קוגניטיביים־התנהגותיים, קוגניציה חברתית (Theory of mind) ושיפור קישוריות תפקודית (functional connectivity).

1.3. גירוי עצב הוואגוס (VNS): נבחן כטיפול ניסיוני אפשרי להפחתת התקפים אפילפטיים וליקויים חברתיים.

1.4. גירוי מוחי עמוק (DBS): מחקר על DBS לטיפול באוטיזם נמצא בעיקר בשלב הפרה-קליני (ניסויים קליניים בבע"ח) (Xiao et al., 2023).

ג. התערבויות תרופתיות ניסיוניות ממוקדות מטבולית

הטיפוליים התרופתיים הבאים מיועדים לווסת תהליכים נוירוכימיים או דלקתיים והם נמצאים בשלב ניסיוני מתקדם או בשימוש "מחוץ להתוויה" (off-label) (Lamanna & Meldolesi, 2024).

1. **בומטניד (Bumetanide):** תרופה משתנת זו פועלת לויסות חוסר איזון בין עוררות לרגיעה (E/I imbalance). בומטניד נחקר בניסויים קליניים אקראיים מבוקרים. מטה-אנליזה מצאה כי לבומטניד הייתה השפעה מובהקת ומשמעותית על תסמיני הליבה הכוללים של אוטיזם (OCS, Overall Core Symptoms) $WMD = -1.91$, $p = 0.006$. ההשפעה נצפתה במיוחד בקרב ילדים בגילים 3–6 שנים ובטיפול שנמשך שלושה חודשים. נדרשים ניסויים קליניים נוספים כדי לאשר גישה זו (H. L. Xiao et al., 2024).

2. **טטרהידרוביופטרין (BH4 / Sapropterin):** קו־פקטור (co-factor) זה חיוני לנוירטרנסמיסיה מונואמינרגית (Monoaminergic Neurotransmission), אחת ממערכות התקשורת המרכזיות במוח, האחראית על ויסות מצב־רוח, שינה, קשב, מוטיבציה, ויסות רגשי ותפקודים קוגניטיביים גבוהים. Sapropterin הוא מועמד ניסיוני (off-label) להקלת תסמיני אוטיזם (Alabdali et al., 2025). מחקרים קליניים (כגון ניסויים כפולי-סמיות מבוקרי־פלצבו) הראו שיפורים בתת־תחומים כגון מודעות חברתית, מחוות גוף אוטיסטיות, היפראקטיביות ודיבור לא הולם, אף שההשפעות הכוללות היו מזעריות (Alabdali et al., 2025; Filho et al., 2025). נצפו גם שיפורים קלים בשפה, תקשורת וקשר עין, בעיקר בקרב יחידים עם רמות BH4 נמוכות (Alabdali et al., 2025).

3. **N-אצטילציסטאין (NAC):** מנגנון הפעולה שלו כולל השבת גלופתיון ונטרול מחמצנים (Dell'Osso et al., 2025; Zhang et al., 2025). NAC נחקר בניסוי חלופי אקראי מבוקר בילדים עם אוטיזם (Dell'Osso et al., 2025) והראה הפחתה בתסמיני רוגז והתנהגויות חזרתיות (Zhang et al., 2025). הטיפול נמצא בשלב ניסיוני הדורש מחקרים מבוקרים נוספים.

4. **ממנטיין (Memantine):** תרופה זו, המוגדרת כאנטגוניסט לקולטן NMDA, נחקרה בניסויים פתוחים (open-label trials) ובניסויים מבוקרי־פלצבו כטיפול נלווה לריספרידון (Dell'Osso et al., 2025). הטיפול הוא ניסיוני ומשמש לעיתים off-label לשיפור קוגניציה, רוגז וליקויים בשפה (Zhang et al., 2025).

5. **אוקסיטוצין (Oxytocin):** מתן אוקסיטוצין בתרסיס תוך־אפי הוא טיפול ניסיוני שנחקר לשיפור תקשורת וקוגניציה חברתית בילדים ומבוגרים עם אוטיזם (Dell'Osso et al., 2025).

6. **סולפוראפן (Sulforaphane):** חומר זה נחקר בזכות תכונותיו האנטי־דלקתיות והוא נמצא במצב ניסיוני. מחקרים קליניים אקראיים מבוקרי־פלצבו נערכו לבדיקת יעילותו כטיפול משלים לרוגז.

7. **בלובפטן (Balovaptan):** אנטגוניסט לקולטן וזופרסין 1a, שנחקר בניסויים קליניים רב־מרכזיים מבוקרים (כגון שלב 3 בניסויים קליניים מבוקרים) לשיפור תקשורת חברתית. למרות־זאת, הטיפול הוא ניסיוני, ומחקרים אלה לא אישרו את יעילותו באופן משמעותי (Dell'Osso et al., 2025).

ד. התערבויות משלימות ותזונתיות (מבוססות וניסיוניות)

במחקר סקר לאומי בארצות־הברית נמצא כי התערבויות תזונתיות נחשבות **לאסטרטגיה בטוחה ויעילה** בקרב הורים/מטפלים. בממוצע, הדיאטות הטיפוליות דורגו כבעלות תועלת כוללת גבוהה יותר בשיעור ניכר בהשוואה לנוטרסוטיקה (נטילת תוספי תזונה רפואיים) או תרופות פסיכיאטריות/נוגדות פרכוסים, ובעלות תופעות לוואי נמוכות מאוד.

תזונה דלת סוכר (Low Sugar Diet): דורגה גבוהה במיוחד בהפחתת **היפראקטיביות** ורוגז ומועילה לשיפור קשב וקוגניציה.

דיאטת פיינגולד (Feingold Diet): דיאטה זו (ללא צבעי מאכל, חומרי טעם או חומרים משמרים מלאכותיים) דורגה שנייה בתועלת הכוללת ונמצאה היעילה ביותר לשיפור **היפראקטיביות, רוגז ורגישות חושית**.

תזונה קטוגנית (Ketogenic Diet): דורגה כבעלת התועלת הגבוהה ביותר בשיפור קוגניציה, קשב, חרדה, שפה ואינטראקציה חברתית וכן פרכוסים. השימוש בדיאטה זו כטיפול באוטיזם הוא **ניסיוני** (אך מבוסס קלינית לפרכוסים) והיא דורשת השגחה קפדנית בשל אופייה הקיצוני (Matthews & Adams, 2023).

קנבידיול (CBD/Cannabis): נחקר בשורה של מחקרים **ניסיוניים** (פיילוט רטרוספקטיבי) בישראל, איטליה וארה"ב. דווח על השפעות ניירולוגיות, שיפור בתקשורת ובקוגניציה, ויסות שינה והפחתת רוגז והפרעות שינה בילדים (Sevindik et al., 2023). למרות התוצאות המבטיחות נדרשים ניסויים מבוקרים מקיפים כדי לקבוע את יעילותו ובטיחותו (Lamanna & Meldolesi, 2024).

מעקב סמנים ביולוגיים תזונתיים: מחקר הצביע על הצורך בניטור רמות תיאמין והיסטמין בדם כסמנים ביולוגיים פוטנציאליים להערכת טיפולים תזונתיים ופיתוח דיאטות מותאמות עתידיות בילדים עם אוטיזם. רמות היסטמין בפלזמה נמצאו גבוהות בשיעור ניכר, ורמות תיאמין נמצאו נמוכות בשיעור ניכר בילדים עם אוטיזם בהשוואה לקבוצת ביקורת תואמת (Rashaid et al., 2023).

הפרעות מטבוליות

נמצא כי תחלואה הקשורה למטבוליזם שכיחה מאוד בקרב ילדים עם אוטיזם, לרבות ליקויים במטבוליזם של חומצה פולית, הפרעות במערכת המיטוכונדרית (Al-Beltagi, 2021; Bauman, 2010; Ghacibeh & Fields, 2015; Isaksen et al., 2013; Masi et al., 2017; Pan et al., 2021; Shaw, 2025; Sidenkova, 2023) והפרעות במטבוליזם של קריאטין, חומצות אמינו, פולאט (Folate) ו-B12 (Al-Beltagi, 2021; Bauman, 2010). מספר קטגוריות של שיבושים מטבוליים מולדים נצפו בחלק מהחולים עם אוטיזם (Al-Beltagi, 2021; Isaksen et al., 2013) – שיעור של 30% עד 80% מהילדים עם אוטיזם (Giulivi et al., 2010). מחסור בחומצה פולית הוא אחת ההפרעות המטבוליות הנפוצות ביותר בקרב אוכלוסייה זו. מחסור בחומצה פולית (Folate), העשוי להגיע לאי-ספיקה מוחית של חומצה פולית, עשוי לתרום להתפתחותה של אפילפסיה עמידה לתרופות. לחומצה הפולית תפקיד מרכזי בתהליכים ביוכימיים חיוניים, ובהם תגובות חמצון-חיזור (Redox) ותהליכי מתילציה המעורבים בויסות ביטוי-גנים והפקת אנרגיה. בקרב ילדים רבים עם אוטיזם נמצא כי קיימת הפרעה במעבר החומצה הפולית דרך מחסום הדם-מוח. ההפרעה נובעת מתפקוד לקוי של רצפטור החומצה הפולית (Folate Receptor Alpha – FR α). תפקוד לקוי זה נגרם בשל נוגדנים עצמיים נגד הקולטן, שנמצאו בכ-76% מהילדים המאובחנים באוטיזם, או בשל פגיעה במערכת המיטוכונדראלית, הפוגעת בזמינות האנרגטית הדרושה להעברת החומר דרך המחסום (Frye et al., 2020). דוגמה לכך אפשר למצוא במחקרם של רידזווסקה ואחרים, שהצביע על קשר בין הופעת נוגדנים עצמיים לבין מאפייני אוטיזם מובהקים (Rydzewska et al., 2021). במחקרה של סינדקובה ואחרים נמצא כי תפקוד לקוי של המיטוכונדריה הוא סימן היכר של נוירונים פגועים באנשים עם אוטיזם (Sidenkova, 2023).

בחינת המחקרים מלמדת כי הפרעות במערכת המיטוכונדראלית עשויות לגרום לאחד או יותר מהתסמינים הבאים: התפתחות שפה לא תקינה, OCD, כישורים חברתיים ירודים, דיכאון, חרדה, חולשה או תשישות, התקפים, מוגבלות שכלית, ADHD, הפרעות במערכת העיכול (Frye, 2020; Frye & Rossignol, 2016; Giulivi et al., 2010) עצבנות, עייפות והתנהגויות חזרתיות — לעיתים במקביל להחמרה של תפקודים קוגניטיביים.

התערבויות טיפוליות

טיפול מוכוון, לרבות תוספים תזונתיים וטיפולים אימונולוגיים, הביא לעיתים להטבה התנהגותית ניכרת (Rydzewska et al., 2021). נוסף על כך נמצא גם כי פנילקטונוריה (PKU) לא־מטופלת עשויה להתבטא במאפייני אוטיזם (Bauman, 2010; Isaksen et al., 2013). קיים פוטנציאל להקלה על תסמיני האוטיזם באמצעות נורמליזציה של תפקודי המיטוכונדריה (Sidenkova, 2023), אך מימושו תלוי בזיהוי וטיפול מוקדמים (Al-Beltagi, 2021).

הפרעות במערכת החיסון

מחקרו של אל-בלטגי (Al-Beltagi, 2021) מראה שבקרב שיעור ניכר מהילדים שאובחנו עם אוטיזם קיימת עדות לנירוד־דלקת מתמשכת, תגובות דלקתיות ושינויים חיסוניים, לחץ או הפרעות במערכת החיסון נחשבות לתחלואה נלווית נפוצה בקרב אוכלוסייה זו בהשוואה לאוכלוסייה הכללית (Masi et al., 2017; Rydzewska et al., 2021). הפרעות אלרגיות שכיחות בקרב אוטיסטים בשיעור ניכר בכל קבוצות הגיל (Al-Beltagi, 2021). הפרעות אלו משפיעות על התפתחות התסמינים וחומרתם ועלולות לגרום להתנהגויות מאתגרות (Al-Beltagi, 2021). מחלה זיהומית שכיחה מאוד בשם PANS/PANDAS מהווה דוגמה לכך כיוון שהתסמינים שלה, שמרביתם נירוד־פסיכיאטריים, זהים לתסמינים הנפוצים באוטיזם, כגון OCD מכל הסוגים, טקסים שונים ותנועות מוטוריות מסוימות (Goncalves et al., 2018). היסטוריה משפחתית של מחלות אוטואימוניות מעמידה ילדים עם אוטיזם בסיכון מוגבר לפתח הפרעות במערכת החיסון בהשוואה לאוכלוסייה הכללית (Malik-Soni et al., 2018; Tye et al., 2022). נוגדנים עצמיים נגד המוח עשויים לשחק תפקיד פתופלסטי במנגנון העומד מאחורי התפתחות אוטיזם (Al-Beltagi, 2021).

קיימים טיפולים אימונותרפיים ואימונומודולטוריים (Tye et al., 2018). אימונולובולינים תוך־ורידיים (IVIG) נסקרו כטיפול אפשרי (Al-Beltagi, 2021; Robinson-Agramonte et al., 2022).

הפרעות פסיכיאטריות

בסקירת המחקרים נמצא שהפרעות פסיכיאטריות דוגמת הפרעות קשב וריכוז (ADHD), הפרעות חרדה, דיכאון והפרעות מצב רוח משחקות תפקיד חשוב מאוד בדינמיקה ההתנהגותית של ילדים עם אוטיזם. הממצאים מלמדים כי תסמינים נפשיים אלו לעיתים מחמירים את הופעת ההתנהגויות המאתגרות (Masi et al., 2017) ואף "ממסכים" את מקורן הפיזיולוגי. שכיחות ההפרעות הפסיכיאטריות גבוהה מאוד בהשוואה לאוכלוסייה הכללית (Al-Beltagi, 2021; Malik-Soni et al., 2022; Masi et al., 2017; Shoaib et al., 2022).

ילדים ובני נוער המאובחנים עם אוטיזם נושאים בנטל גבוה במיוחד של תחלואה פסיכיאטרית בהשוואה לבני גילם באוכלוסייה הכללית, כאשר שיעורם של ילדים עם אוטיזם עם אבחנה פסיכיאטרית נלווית אחת או יותר הוא פי שניים עד ארבעה מהשיעור באוכלוסייה הכללית. כ-70% מהילדים עם אוטיזם במסגרות קהילתיות סובלים מתחלואה פסיכיאטרית נלווית אחת, וכ-40% סובלים משתי אבחנות פסיכיאטריות או יותר (Vasa et al., 2024). יתר על כן, במדגמים קליניים פסיכיאטריים שיעור התחלואה הנלווית חמור אף יותר, כאשר 95% מהילדים סובלים משלוש הפרעות פסיכיאטריות נלוות או יותר. התחלואה הנפוצה ביותר כוללת הפרעת קשב וריכוז (ADHD) – זו נמצאה כתחלואה הנפוצה ביותר במחקר SPARK (35.3%) ובמדגמים קליניים (עד 86.0%) (Khachadourian et al., 2023; Kilicaslan & Tufan, 2024), וכן הפרעות חרדה ומצב רוח (Khachadourian et al., 2023). הפרעות שינה נפוצות גם הן בקרב 50% עד 80% מהילדים עם אוטיזם, והן עשויות להחמיר בעיות התנהגות כגון תוקפנות ואי-ציות (Mazzone et al., 2018). כ-50% מהילדים עם אוטיזם מציגים גם התנהגויות מוחצנות כגון עצבנות, תוקפנות, פגיעה עצמית והתפרצויות זעם ("Meltdowns"), המגדילות את הסיכון למשברי בריאות הנפש (Vasa et al., 2024). משבר בריאות הנפש מוגדר כאירוע פסיכיאטרי או התנהגותי אקוטי, המהווה סכנה מיידית לעצמי או לאחרים, ובו המשאבים הזמינים לניהול האירוע אינם מספיקים להורדת הסלמה (Vasa et al., 2024). נוסף על ההפרעות המוכרות, ילדים עם אוטיזם נמצאים בסיכון לפתח תסמונת נירופסיכיאטרית פדיאטרית חריפה (PANS), המוגדרת באמצעות קבוצת תסמינים פסיכיאטריים ונירולוגיים המופיעים בצורה פתאומית ודרמטית. מאפיין הליבה של PANS הוא הופעה פתאומית של הפרעה טורדנית-כפייתית (OCD) או הגבלת צריכת מזון חמורה, בצירוף הופעה פתאומית מקבילה של תסמינים נירופסיכיאטריים חמורים נוספים משתיים מתוך שבע קטגוריות, הכוללות חרדה, חוסר יציבות רגשית ודיכאון, עצבנות/תוקפנות, רגרסיה התפתחותית, הידרדרות בביצועים בבית-הספר, הפרעות מוטוריות/סנסוריות (כולל רגישות יתר או טיקים) וסימנים סומטיים כגון הפרעות שינה. בעוד ש-PANS עשויה להתפרץ בעקבות זיהום (כמו סטרפטוקוקוס, *pneumoniae Mycoplasma*, או שפעת) ו/או תהליכים אוטואימוניים, האוטיזם עצמו נמנה בין מצבי התחלואה הנלווית שדווחו בשכיחות גבוהה בקרב מטופלי PANS (American Academy of Pediatrics, 2025). מורכבות זו מובילה לקשיים באבחנה מבדלת ובסיכון להצללה אבחונית (overshadowing diagnostic), שבה מאפיינים אוטיסטיים או מאפיינים של PANS מיוחסים בטעות להפרעה פסיכיאטרית אחרת (Sarr et al., 2024).

התערבויות טיפוליות

הטיפול בקשיים הנפשיים וההתנהגותיים הנלווים לאוטיזם דורש התערבויות מותאמות או מיוחדות. קיימת קריאה לפיתוח מודלים טיפוליים טרנס-אבחוניים (Transdiagnostic) שימוקדו במאפיינים חופפים, כמו קשיי ויסות רגשי ונוקשות קוגניטיבית, במקום להתמקד באבחנות נפרדות (Sarr et al., 2024; Wechsler et al., 2025). למצבים של

הפרעות שינה והתנהגויות מאתגרות, הוכחו כיעילות התערבויות התנהגויות (כגון היגינת שינה והדרכת הורים המבוססת על ניתוח התנהגות יישומי, דוגמת תוכנית RUBI (Mazzone et al., 2018; Vasa et al., 2024). לגבי תסמינים מרכזיים בתסמונת PANS - כגון OCD, חרדה, טיקים או ARFID (הפרעת אכילה נמנעת/מגבילה) - קיימות המלצות טיפול מבוססות-ראיות ועל קלינאים ליישמן מוקדם ככל האפשר. הטיפול ב-OCD והפרעת חרדה כולל טיפול התנהגותי-קוגניטיבי (CBT), ובמיוחד חשיפה ומניעת תגובה (ERP), לרוב בשילוב עם תרופות מסוג SSRI (כגון סרטורלין או פלואוקסטיין). במקרה של טיקים אפשר להשתמש בהתערבות התנהגותית מקיפה לטיקים (CBIT). במקרים של PANS החשודה כטריגר זיהומי טיפול אנטיביוטי למשך 10 ימים (לרוב אמוקסילין) מומלץ רק כאשר ישנם סימנים קליניים לדלקת גרון בצירוף בדיקה חיובית לזיהום GAS (סטרפטוקוקוס). עם זאת, ה-AAP (American Academy of Pediatrics) אינו ממליץ על בדיקה או טיפול אנטיביוטי גורף. טיפולים אגרסיביים יותר, כגון אימונו-מודולציה (TPE, IGIV), אינם מומלצים בדרך-כלל בשל חוסר ראיות חזקות ופוטנציאל לתופעות לוואי קשות (American Academy of Pediatrics, 2025).

בנוגע למשברים פסיכיאטריים, מודל המשבר הארבעה-שלבי (לא במשבר, טרום-משבר, משבר, לאחר משבר) מציע אסטרטגיות ניהול והתערבות מובנות בעבור ספקי שירותי רפואה ראשונית. מודל START (Systemic Therapeutic, Assessment, Resources and Treatment) הראה הבטחה בהפחתת אשפוזים פסיכיאטריים ושיפור תסמיני בריאות הנפש אצל אנשים עם מוגבלות אינטלקטואלית ואוטיזם (Vasa et al., 2024). בתחום הניסיוני, תוכניות כמו "להבין אותך, לגלות אותך" (UYDY) נמצאות בשלב בדיקת היתכנות (feasibility RCT) כהתערבות קבוצתית מקוונת בת 6 שבועות, שמטרתה לשפר את הרווחה הנפשית (well-being) של מתבגרים ומבוגרים צעירים (בני 16–25) עם אוטיזם באמצעות חינוך על אוטיזם, פתרון בעיות וחיבור קהילתי, כטיפול המכוון לשלב המעבר לבגרות (Cooper et al., 2024).

אפשר לראות את הטיפול בהפרעות הנפשיות הנלוות לאוטיזם, ובפרט במצבים אקוטיים כגון PANS, כמצפן רפואי רב-כיווני; בעוד שטיפולים פסיכיאטריים והתנהגותיים מבוססי-ראיות (כגון CBT/ERP) מספקים את הנתבי הבטוח והמוכח (כמו כיוון צפון יציב), נדרשת ערנות מתמדת לאבחנה מבדלת (כדי להימנע מ"הצללה אבחונית") לצד זהירות לגבי טיפולים ניסיוניים או שנויים במחלוקת (כגון אימונו-מודולציה ב-PANS), המסמנים ימים שבהם המפה עדיין נכתבת, ומחייבים תמיד ייעוץ רב-תחומי כדי להבטיח את בריאות המטופל.

בעיות רפואיות נוספות

סקירת המחקרים הצביעה על מצבים רפואיים נוספים שראויים להיכלל: השמנה חולנית בקרב אנשים עם אוטיזם בכל הגילים הפכה לדאגה הולכת וגוברת בשל השכיחות הגבוהה ביחס לאוכלוסייה הכללית (Bauman, 2010; Rydzewska et al., 2021). גורמים תורמים כוללים שימוש במזון כחיזוק, העדפה לפחמימות, תופעות לוואי כתוצאה משימוש נרחב בתרופות מסוימות (כגון ריספרידון) וחוסר בפעילות גופנית (Bauman, 2010).

אי שליטה בסוגרים (אינקונטיננציה) שכיחה יותר בקרב אנשים עם אוטיזם (Rydzewska et al., 2021). בין הבעיות הנפוצות הבאות לידי ביטוי בהתנהגות בעייתית אפשר למנות גם כאבי שיניים והיגיינת פה לקויה (Bauman, 2010; Buie et al., 2010; Prabhakaran et al., 2025).

נוסף על כך, קיים חשש גובר להתפתחות של אוסטאופורוזיס בשל בחירות תזונתיות כפויות או דיאטות מיוחדות המגבילות צריכת סידן וויטמין D (Bauman, 2010).

דיון

מחקר זה ביקש לבדוק ולערוך מיפוי עדכני של בעיות רפואיות נלוות המתבטאות בהתנהגויות מאתגרות בקרב ילדים עם אוטיזם וההתערבויות הטיפוליות הקיימות - מתוך הנחה שתסמינים קליניים, הבאים לידי ביטוי בהתנהגויות לא־טיפוסיות, עשויים לשקף בעיה רפואית אחת או יותר שלא זוהו או אובחנו. הממצאים מלמדים על כך ששיעור התחלואה הנלווית הוא גבוה במיוחד, כאשר מכלול הבעיות הרפואיות שנמצאו - הפרעות במערכת העיכול, שינה, נירולוגיות, מטבוליזם ובריאות הנפש - מספקים בסיס רחב להסבר התנהגויות שמושרשות פעמים רבות בקושי בתקשורת ורבולית (Rydzewska et al., 2021).

טבלה 1:

דוגמאות לבעיות רפואיות נלוות המתבטאות בהתנהגויות מאתגרות

התנהגויות אופייניות	בעיות רפואיות אפשריות
עצבנות מוגברת, התקפים, פגיעה עצמית, חזרתיות, התנהגויות אובססיביות	הפרעות מטבוליות
בעיות ויסות חושי כגון תת־רגישות או רגישות־יתר לריחות, רעשים, מגע ו/או מרקמים מסוימים	הפרעות במערכת העיכול, חוסרים בויטמינים מסוימים, רגישויות למזון, הפרעות בתהליך הסולפציה
שינויים חדים בהתנהגות, תוקפנות בלתי מוסברת, מבטים ריקים וחלולים, חוסר ריכוז, אובדן הכרה	אפילפסיה, התקפים סמי־אפילפטיים
עצבנות, סירוב לאכול, בררנות באוכל, פגיעה עצמית, כאבי בטן, הפרעות שינה	מצוקה במערכת העיכול, בעיות דנטליות
עצבנות מוגברת, פגיעה עצמית	הפרעות נוירולוגיות
עצבנות ביום, היפראקטיביות, תוקפנות, קשיי ריכוז, התנהגויות סנסוריות	הפרעות שינה
עצבנות ביום, היפראקטיביות, תוקפנות, קשיי ריכוז, התנהגויות סנסוריות	הפרעות נוירולוגיות
חרדה, הסתגרות חברתית, פגיעה עצמית, תוקפנות, קושי בביצוע הוראות	הפרעות פסיכיאטריות

הערה: הנתונים נאספו במסגרת המחקר הנוכחי (2025).

הסבר אפשרי לתופעה של בעיות רפואיות נלוות, המתבטאות בהתנהגויות מאתגרות בקרב ילדים עם אוטיזם, אפשר למצוא בעובדה שמגבלות התקשורת והוויסות התחושתית השכיחים בקרב ילדים עם אוטיזם מגבירים את הסיכוי לכך שמצוקה רפואית תבוא לידי ביטוי דווקא דרך שינויי התנהגות ולא באמצעות תקשורת ורבליית כפי שמקובל. תופעה זו תועדה היטב בעבודות מטה-אנליזה עדכניות (Rydzewska et al., 2021). כמו-כן, "האפלת אבחנה" (Diagnostic overshadowing) מובילה לכך שרופאים ומטפלים נוטים לייחס התנהגויות חריגות לאוטיזם לבדו, תוך-כדי התעלמות מסינדרומים רפואיים נסתרים הגורמים לסבל ולפגיעה ניכרת באיכות החיים (Al-Beltagi, 2021; Yekezare et al., 2024). נוסף על כך, מחקר שהתמקד בחסמים המונעים מאנשים עם אוטיזם לקבל טיפול רפואי הולם בכל שלבי החיים, מינקות ועד בגרות, גילה שאחד החסמים העיקריים הוא חוסר מודעות או ידע מספק בקרב רופאים לגבי המאפיינים הרפואיים הייחודיים של אנשים עם אוטיזם (Malik-Soni et al., 2022). סוגיית הנגישות לטיפול רפואי תורמת גם-כן למצב הנוכחי, שבו הורים חוששים להביא את ילדיהם לבדיקות רפואיות שגרתיות בשל סביבה שאינה מותאמת וחשש מתגובת הצוות הרפואי, שבמקרים רבים אינו ערוך להתמודד עם מטופלים עם אוטיזם (Malik-Soni et al., 2022).

מהמפוי עולה כי הבעיות הרפואיות הנלוות (Comorbidities) הנפוצות ביותר באוטיזם הן הפרעות במערכת העיכול (GI). עד 91% מהילדים עם אוטיזם סובלים מהפרעות מסוג זה (Buie et al., 2010; Lasheras et al., 2023), ויחסי-הגומלין בינן לבין בעיות רפואיות נלוות אחרות זוהו במחקרים שנכללו: נמצא קשר בין הפרעות שינה לשיעורים גבוהים יותר של בעיות רפואיות נלוות, ובמיוחד להפרעות במערכת העיכול (Angell et al., 2025; Solomon et al., 2024). נמצא קשר גם בין חומרת האוטיזם לבין הפרעות במערכת העיכול (Leader et al., 2022). במחקרים רבים שנסקרו בלט העיסוק בסוגיית הקשר שבין התנהגות מאתגרת לבין הפרעות במערכת העיכול הקשורות, בין היתר, לחוסר איזון באוכלוסיית המיקרוביוטה של ילדים עם אוטיזם (Lu et al., 2025; Yu et al., 2024). בדומה לבעיות רפואיות נלוות אחרות, שבשל קשיי תקשורת באים לידי ביטוי בהתנהגויות ייחודיות, התסמינים להפרעות במערכת העיכול של ילדים עם אוטיזם עשויים לבוא לידי ביטוי באמצעות קשת רחבה של התנהגויות, המעידות לעיתים על בעיה רפואית ייחודית במערכת העיכול (Buie et al., 2010). אפשר להנגיש מידע מסוג זה לצוותים רפואיים באמצעות דוחות רפואיים מותאמים אישית שטכנולוגיות בינה מלאכותית מתקדמות יכולות להפיק, דוגמת מערכות הסקה חישובית (Machine Reasoning) ומערכות עיבוד שפה טבעית (Natural Language Processing). כך אפשר לגשר על הפער הקיים בין הידע המחקרי לבין יישומו בפועל. ראוי שתהליך זה ישען על מעורבותם הפעילה של ההורים המטפלים בילדים וביכולתם לספק את המידע הדרוש, ובפרט את המידע הנוגע להתנהגויותיהם (Wankhede et al., 2024).

חוסר מודעות וידע בקרב אנשי מקצועות הבריאות, לצד קשיי תקשורת וויסות חושי הובילו לתת-אבחון של בעיות רפואיות נלוות בהיקף נרחב בקרב אנשים עם אוטיזם בהשוואה

לאוכלוסייה הכללית (Hus & Segal, 2021). הבעיות הרפואיות השונות נותרות לעיתים קרובות ללא מענה רפואי מתאים עד להתדרדרות לכדי מצבים רפואיים מסכני־חיים כמו אפילפסיה עמידה לתרופות (Al-Beltagi, 2021; Frye & Rossignol, 2021; Tye et al., 2018). תובנה מרכזית נוספת היא שהיעדר נוהל להטמעת פרוטוקולים של בדיקות רפואיות לאיתור שיטתי של בעיות רפואיות בילדים עם אוטיזם, במיוחד לאור העובדה שהרקע הרפואי כה מורכב ומגוון, מהווה גורם מרכזי לתופעת תת־האבחון של בעיות רפואיות נפוצות בקרב אוכלוסייה זו. מחקרים עדכניים ממליצים על שילוב הערכות קליניות בין־תחומיות, בדיקות שגרתיות ותשאולים, וכן בניית מתודולוגיה אחידה הכוללת עדכון קלינאים וקידום מסגרות להכשרה איכותית (Barkley & Dawson, 2021; Isaksen et al., 2013; Lord et al., 2022; Rydzewska et al., 2021). על־מנת לשפר את המענה לצרכים הרפואיים של אנשים עם אוטיזם חשוב להקים מערך של הכשרות צוותים מקצועיים להבנת הצגת תחלואות נלוות באוטיזם והטמעת תפיסה ביו־פסיכו־סוציאלית כוללת; להשתמש במערכות ניטור וטכנולוגיה (AI, BIG DATA) לאיתור תסמינים חריגים וזיהוי קשרים בין התנהגות לבעיות רפואיות; לערוך בדיקות סקר שיטתיות לכל ילד עם אוטיזם בתהליך האבחון הראשוני ובמעקב, לצד שאלונים מובנים להורים ולמורים; ולבסס שיתוף פעולה בין־תחומי הכולל רופאי ילדים, פסיכיאטרים, גנטיקאים ואנשי מקצוע מהשדה החינוכי והתפקודי.

לילדים שנהנים מבריאות טובה יש סיכוי טוב יותר ללמוד ולהתפתח. לכן, אין להתעלם מהתנהגויות חריגות כ"חלק מהאוטיזם", אלא לבחון אותן כרמזים פוטנציאליים למצבים רפואיים בסיסיים האפשריים לטיפול (Al-Beltagi, 2021). הספרות והשדה הקליני מראים שמענה רפואי ממוקד ומותאם אישית עשוי להביא לשיפור דרמטי באיכות החיים, הלמידה והתפקוד של ילדים ונוער עם אוטיזם ומחייב עדכון - הן ברמת הידע החסר הן ברמת המודעות לנושא - של כלל הגורמים המופקדים על רווחתם (Kilicaslan & Tufan, 2024).

סיכום והמלצות ליישום

בסיכומי של דבר, טיפול בבעיות רפואיות נלוות מהווה מרכיב חיוני ומהותי בתהליך האבחון והטיפול בילדים עם אוטיזם. אחד האתגרים המרכזיים בזיהוי בעיות אלו הוא שהתסמינים עשויים להיות לא־טיפוסיים או להתבטא כהתנהגויות מאתגרות - צורת תקשורת ייחודית, במיוחד בקרב ילדים לא־ורבליים (Al-Beltagi, 2021; Bauman, 2010; Buie et al., 2010). מהמחקרים שנסקרו עולה כי התסמינים השונים הנובעים מהבעיות רפואיות הנלוות, שמהן סובלים ילדים עם אוטיזם, מהווים מכשול רב־משקל בתהליכי הלמידה שלהם ומקשים עליהם לרכוש מיומנויות חשובות ואבני־דרך התפתחותיות. כתוצאה מכך, במקרים רבים קצב ההתקדמות שלהם בתהליך הטיפול איטי עד כמעט לא קיים וכך הפערים בכל תחומי

ההתפתחות הקיימים בינם לבין בני גילם באוכלוסייה הכללית גדלים עם הזמן. זאת כיוון שלילדים הנהנים מבריאות תקינה ישנו סיכוי גבוה יותר לרכישת מיומנויות למידה ולהתקדמות בתחומי ההתפתחות השונים (Al-Beltagi, 2021). עם זאת, בפרקטיקה הקלינית הנוכחית המשמעות הרפואית האפשרית של שינויי התנהגות נוטה להידחק לשוליים, כאשר רופאים רבים נוטים לפרש תופעות התנהגותיות אלו כביטוי בלעדי של מאפייני האוטיזם. לשם השגת תוצאות טיפוליות מיטביות, מחקרים עתידיים ויוזמות קליניות נדרשים להתמקד בפיתוח כלים, ידע ותפיסות חשיבה שיאפשרו לרופאים לזהות ולאבחן בצורה מדויקת הן מצבים רפואיים גופניים הן מצבים נפשיים. זאת על מנת להבטיח שכל ילד עם אוטיזם יזכה לטיפול מקיף, מותאם אישית, תוך כדי מתן תשומת לב לכלל צרכיו הייחודיים. זיהוי וטיפול מוקדמים במצבים נלווים אלו חיוניים, שכן הם יכולים להביא לשיפור משמעותי באיכות החיים, בהישגים התפתחותיים וביכולת להשתתף בתוכניות חינוכיות וטיפוליות.

האתגר הניצב בפני קלינאים הוא לאמץ גישה הוליסטית, רחבת היקף ומותאמת אישית, הכוללת:

1. **הכשרה מקצועית:** שיפור הידע של רופאים ומטפלים לגבי המאפיינים הרפואיים הייחודיים של ילדים עם אוטיזם, לרבות אופן התבטאותם ההתנהגותי.

2. **בדיקות סקר שגרתיות:** יש לבצע בדיקות סקר רפואיות שיטתיות ומבוססות ראיות, הן באבחון הראשוני הן במעקב השוטף.

3. **תקשורת:** התגברות על קשיי תקשורת עם המטופל ומשפחתו ומתן אפשרות למטפלים להעביר מידע מפורט על התנהגויות.

ברמת מדיניות בריאות לאומית, יש להשקיע בהקמת מסלול ייעודי ומובנה לרפואת אוטיזם בגישה של רפואה מותאמת אישית. מסלול כזה פירושו פיתוח מכלול של שירותים, תקנים ונהלים, שמטרתם להתאים את מערכת הבריאות לצורכי האוכלוסייה האוטיסטית, בדומה לאופן שבו הוטמעו בשנים האחרונות במדינות מסוימות מסגרות לרפואת להט"ב (המספקות מענה בריאותי מותאם לקהילה הלהט"בית) או רפואה לגריאטריה (התמחות בצרכים הייחודיים של קשישים).

כיווני מחקר עתידיים

על כיווני מחקר עתידיים בתחום הקשר שבין התנהגויות מאתגרות ותחלואה רפואית נלווית בקרב ילדים עם אוטיזם להתמקד בהעמקת ההבנה של מסלולים ביולוגיים, גנטיים ומטבוליים המשפיעים על תסמיני הליבה והתרחשותן של בעיות רפואיות נלוות. בשנים האחרונות מתפתחים מודלים חדשניים הנשענים על שילוב טכנולוגיות מתקדמות - כמו ריצוף גנומי

רחב, זיהוי סמנים ביולוגיים-מטבוליים ומעקב אחר פעילות עצבית בזמן אמת - במטרה לאפיין ולאבחן תתי-קבוצות באוכלוסיית הילדים עם אוטיזם ולהתאים למענם טיפול ממוקד. מחקרים עדכניים בוחנים גם את תפקידם של חידקי מערכת העיכול, השפעת מניפולציות גנטיות על פעילות מוחית וניטור שינויים קוליים ודפוסי תקשורת לא-טיפוסיים ככלי מותאם אישית לאבחון ולהערכת תגובת הילד לטיפולים. נוסף על כך עולות יוזמות לפיתוח כלי בינה-מלאכותית לניתוח דפוסי התנהגות ולגיבוש מערכי טיפול משולבים, המשלבים נתונים קליניים, ביולוגיים והתנהגותיים. מגמה מרכזית היא ייצום מחקרי אורך רחבי-היקף להבנת הקשרים הדינמיים לאורך זמן בין התנהגות, מצב רפואי ותפקוד התפתחותי, ובכך להוביל לעיצוב מודלים ברפואה מותאמת אישית לילדים עם אוטיזם. פיתוח ידע זה עשוי לדרוש שיתופי פעולה רחבים בעתיד בין מקבלי החלטות, חוקרי בינה מלאכותית ומומחים קליניים, וזאת במטרה להבטיח כי אנשים עם אוטיזם יזכו לטיפולים מותאמים אישית, בגישה הוליסטית.

מגבלות המחקר

הסקירה במאמר זה אינה סקירה שיטתית מלאה ואין לראות בה מסמך המלצות טיפוליות, אלא מקור ידע עדכני בנושא תחלואה נלווית לאוטיזם והדרכים שבהן היא באה לידי ביטוי בקרב ילדים עם אוטיזם. כמו-כן, למחקר הנוכחי מספר מגבלות המשפיעות על פרשנות והכללת הממצאים. ראשית, הגבלת הסקירה לפרסומים בשפה האנגלית בלבד ובכתבי-עת שעברו הערכת עמיתים (peer reviewed) עשויה להביא להטיה פוטנציאלית בבחירת מקורות שלא ייצגו במלואם מגוון אוכלוסיות או הקשרים תרבותיים הנוגעים בדבר. נוסף על כך, חוסר אחידות בדיווח מאפייני הדגימה (כגון טווח גילים, רמות תפקוד ומנת-משכל) בחלק מהמחקרים שנכללו מקשה על ניתוח מעמיק של השפעות משתנות אלו על הממצאים. השונות במתודולוגיה, בכלי-ההערכה ובמדדים בין המחקרים גורמת להטרוגניות גבוהה ומגבילה את האפשרות לסיתזה כמותית (מטא-אנליזה מלאה) ולשקלול סטנדרטי של אפקטים.

יתרה מזאת, למרות השימוש בכלי דירוג איכות ומזעור הטיות, קיים סיכון להטיה בתהליך הסינון וכן להישענות על מחקרי תצפית ומחקרי עוקבה, ומרבית המחקרים אינם מבוססי ניסויים קליניים רנדומליים (RCTs). חלק מהמאמרים הכלולים אינם בוחנים ישירות את הקשר הסיבתי בין תחלואה רפואית לביטויים התנהגותיים ונתון זה מגביל את יכולת ההסקה לגבי מנגנונים. לסיכום, שיעור ההטרוגניות הגבוה, קיומם של משתנים מתערבים וסינון מחמיר של מאמרים מהווים חסמים להכללה גורפת. נדרשים מחקרי אורך, ייצוג דגימות רחב ושקיפות דיווחית על-מנת להעמיק את ההבנה בתחום זה.

- Alabdali, A., Ben Bacha, A., Alonazi, M., Al-Ayadhi, L. Y., Alanazi, A. S. J., & El-Ansary, A. (2025). Comparative evaluation of certain biomarkers emphasizing abnormal GABA inhibitory effect and glutamate excitotoxicity in autism spectrum disorders. *Frontiers in Psychiatry*, 16. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2025.1562631>
- Al-Beltagi, M. (2021). Autism medical comorbidities. *World Journal of Clinical Pediatrics*, 10(3), 15–28. <https://doi.org/10.5409/wjcp.v10.i3.15>
- Aldakhil, A. F., & Shaik, R. A. (2025). Misophonia in autism: A systematic review of prevalence, clinical features, and comorbidities. *Research in Developmental Disabilities*, 161, 105005. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2025.105005>
- American Academy of Pediatrics, B. of Directors. (2025). Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome (PANS): Clinical Report. *Pediatrics*, 155(3), e2024070334. <https://doi.org/10.1542/peds.2024-070334>
- American Psychiatric Association. (2022). Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5-TR (5th ed., text rev.). <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425787>
- Angell, A. M., Wee, C. P., Deavenport-Saman, A., Parchment, C., Bai, C., Solomon, O., & Yin, L. (2025). Sleep Disorders and Constipation in Autistic Children and Youth: Who Receives Standard of Care Drug Treatments?. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 55, 4365–4371. <https://doi.org/10.1007/s10803-025-06762-7>
- Barkley, R. A., & Dawson, G. (2022). Higher Risk of Mortality for Individuals Diagnosed with Autism Spectrum Disorder or Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Demands a Public Health Prevention Strategy. *JAMA Pediatrics*, 176(4), E216398. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2021.6398>
- Bauman, M. L. (2010). Medical comorbidities in autism: challenges to diagnosis and treatment. *Neurotherapeutics: The Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, 7(3), 320–327. <https://doi.org/10.1016/j.nurt.2010.06.001>
- Bosetti, C., Ferrini, L., Ferrari, A. R., Bartolini, E., & Calderoni, S. (2024). Children with Autism Spectrum Disorder and Abnormalities of Clinical EEG: A Qualitative Review. *Journal of Clinical Medicine*, 13(1), 279. <https://doi.org/10.3390/jcm13010279>
- Brown, C. M., Hedley, D., Hooley, M., Hayward, S. M., Fuller-Tyszkiewicz, M., Krug, I., & Stokes, M. A. (2024). Hiding in Plain Sight: Eating Disorders, Autism, and Diagnostic Overshadowing in Women. *Autism in Adulthood*. <https://doi.org/10.1089/aut.2023.0197>

- Buie, T., Campbell, D. B., Fuchs, G. J., Furuta, G. T., Levy, J., Van De Water, J., Whitaker, A. H., Atkins, D., Bauman, M. L., Beaudet, A. L., Carr, E. G., Gershon, M. D., Hyman, S. L., Jirapinyo, P., Jyonouchi, H., Kooros, K., Kushak, R., Levitt, P., Levy, S. E., ... Winter, H. (2010). Evaluation, Diagnosis, and Treatment of Gastrointestinal Disorders in Individuals With ASDs: A Consensus Report. *Pediatrics*, 125(Supplement 1), S1-S18. <https://doi.org/10.1542/peds.2009-1878C>
- Chang, K., Frankovich, J., Cooperstock, M., Cunningham, M. W., Latimer, M. E., Murphy, T. K., Pasternack, M., Thienemann, M., Williams, K., Walter, J., & Swedo, S. E. (2015). Clinical evaluation of youth with pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome (PANS): Recommendations from the 2013 PANS consensus conference. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 25(1), 3–13. <https://doi.org/10.1089/cap.2014.0084>
- Cooper, K., Burnley, A., Allain, L., Beresford, B., Crane, L., Vazquez Morales, M., Portway, L., Redmayne, B., Russell, A., & Mandy, W. (2024). Autism Transition to Adulthood Groups (ATAG): protocol for a feasibility RCT of a new peer-group intervention to promote successful transition to adulthood for autistic young people. *BMJ Open*, 14(11), e089802. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2024-089802>
- Dell'Osso, L., Bonelli, C., Giovannoni, F., Poli, F., Anastasio, L., Cerofolini, G., Nardi, B., Cremone, I. M., Pini, S., & Carpita, B. (2025). Available Treatments for Autism Spectrum Disorder: From Old Strategies to New Options. *Pharmaceuticals*, 18(3), 324. <https://doi.org/10.3390/ph18030324>
- Filho, C. C., Melfior, L., Ramos, S. L., Pizi, M. S. O., Taruhn, L. F., Muller, M. E., Nunes, T. K., Schmitt, L. de O., Gaspar, J. M., de Oliveira, M. de A., Tassinari, G., Cruz, L., & Latini, A. (2025). Tetrahydrobiopterin and Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review of a Promising Therapeutic Pathway. *Brain Sciences*, 15(2), 151. <https://doi.org/10.3390/brainsci15020151>
- Frye, R. E. (2020). Mitochondrial Dysfunction in Autism Spectrum Disorder: Unique Abnormalities and Targeted Treatments. *Seminars in Pediatric Neurology*, 35, 100829. <https://doi.org/10.1016/j.spen.2020.100829>
- Frye, R. E., & Rossignol, D. A. (2016). Identification and Treatment of Pathophysiological Comorbidities of Autism Spectrum Disorder to Achieve Optimal Outcomes. *Clinical Medicine Insights. Pediatrics*, 10, 43–56. <https://doi.org/10.4137/CMPed.S38337>
- Frye, R. E., Rossignol, D. A., Scahill, L., McDougle, C. J., Huberman, H., & Quadros, E. V. (2020). Treatment of Folate Metabolism Abnormalities in Autism Spectrum Disorder. *Seminars in Pediatric Neurology*, 35, 100835. <https://doi.org/10.1016/j.spen.2020.100835>
- Ghacibeh, G. A., & Fields, C. (2015). Interictal epileptiform activity and autism. *Epilepsy and Behavior*, 47, 158–162. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.02.025>

- Giulivi, C., Zhang, Y.-F., Omanska-Klusek, A., Ross-Inta, C., Wong, S., Hertz-Picciotto, I., Tassone, F., & Pessah, I. N. (2010). Mitochondrial Dysfunction in Autism. *JAMA*, 21(304), 2389–2396. <https://doi:10.1001/jama.2010.1706>
- Goncalves, M. V. M., Harger, R., Braatz, V., Parolin, L. F., Eboni, A. C. B., Fontana, M. A. N., Anacleto, A., & Fragoso, Y. D. (2018). Pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome (PANS) misdiagnosed as autism spectrum disorder. *Immunology Letters*, 203, 52–53. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2018.09.009>
- Gupta, M., Gupta, N., Fradkin, Y., & Petti, T. (2023). Sleep Disturbances in Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorder: An Overview for Clinicians. *Adolescent Psychiatry*, 13(1), 1–24. <https://doi.org/10.2174/2210676613666230126115646>
- Hus, Y., & Segal, O. (2021). Challenges surrounding the diagnosis of autism in children. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 17, 3509–3529. <https://doi.org/10.2147/NDT.S282569>
- Isaksen, J., Bryn, V., Diseth, T. H., Heiberg, A., Schjølberg, S., & Skjeldal, O. H. (2013). Children with autism spectrum disorders-The importance of medical investigations. *European Journal of Paediatric Neurology*, 17(1), 68–76. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2012.08.004>
- Khachadourian, V., Mahjani, B., Sandin, S., Kolevzon, A., Buxbaum, J. D., Reichenberg, A., & Janecka, M. (2023). Comorbidities in autism spectrum disorder and their etiologies. *Translational Psychiatry*, 13(1). <https://doi.org/10.1038/s41398-023-02374-w>
- Kilicaslan, F., & Tufan, A. E. (2024). Autism spectrum disorder: Comorbidity and demographics in a clinical sample. *International Journal of Developmental Disabilities*, 70(2), 241–250. <https://doi.org/10.1080/20473869.2022.2074242>
- Lamanna, J., & Meldolesi, J. (2024). Autism Spectrum Disorder: Brain Areas Involved, Neurobiological Mechanisms, Diagnoses and Therapies. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(4), 2423. <https://doi.org/10.3390/ijms25042423>
- Lamy, M., & Erickson, C. A. (2018). Pharmacological management of behavioral disturbances in children and adolescents with autism spectrum disorders. *Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care*, 48(10), 250–264. <https://doi.org/10.1016/j.cppeds.2018.08.015>
- Lasheras, I., Real-López, M., & Santabábara, J. (2023). Prevalence of gastrointestinal symptoms in autism spectrum disorder: A meta-analysis. *Anales de Pediatría*, 99(2), 102–110. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2023.05.011>
- Leader, G., Hogan, A., Chen, J. L., Maher, L., Naughton, K., O'Rourke, N., Casburn, M., & Mannion, A. (2022). Age of Autism Spectrum Disorder Diagnosis and Comorbidity in Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorder. *Developmental Neurorehabilitation*, 25(1), 29–37. <https://doi.org/10.1080/17518423.2021.1917717>

- Lord, C., Charman, T., Havdahl, A., Carbone, P., Anagnostou, E., Boyd, B., Carr, T., de Vries, P. J., Dissanayake, C., Divan, G., Freitag, C. M., Gotelli, M. M., Kasari, C., Knapp, M., Mundy, P., Plank, A., Scahill, L., Servili, C., Shattuck, P., ... McCauley, J. B. (2022). The Lancet Commission on the future of care and clinical research in autism. *The Lancet*, 399(10321), 271–334. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01541-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01541-5)
- Lu, H. H., Nguyen, N. T. K., Panwar, R., Lin, C. I., Cross, T. W. L., & Lin, S. H. (2025). Ameliorating Gastrointestinal Symptoms in Children with Autism Spectrum Disorder by Modulating the Gut Microbiota: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Autism Research*, 18(9), 1877–1895. <https://doi.org/10.1002/aur.70091>
- Malik-Soni, N., Shaker, A., Luck, H., Mullin, A. E., Wiley, R. E., Lewis, M. E. S., Fuentes, J., & Frazier, T. W. (2022). Tackling healthcare access barriers for individuals with autism from diagnosis to adulthood. *Pediatric Research*, 91(5), 1028–1035. <https://doi.org/10.1038/s41390-021-01465-y>
- Masi, A., DeMayo, M. M., Glozier, N., & Guastella, A. J. (2017). An Overview of Autism Spectrum Disorder, Heterogeneity and Treatment Options. *Neuroscience Bulletin*, 33(2), 183–193. <https://doi.org/10.1007/s12264-017-0100-y>
- Matthews, J. S., & Adams, J. B. (2023). Ratings of the Effectiveness of 13 Therapeutic Diets for Autism Spectrum Disorder: Results of a National Survey. *Journal of Personalized Medicine*, 13(10). <https://doi.org/10.3390/jpm13101448>
- Mazzone, L., Postorino, V., Siracusano, M., Riccioni, A., & Curatolo, P. (2018). The Relationship between Sleep Problems, Neurobiological Alterations, Core Symptoms of Autism Spectrum Disorder, and Psychiatric Comorbidities. *Journal of Clinical Medicine*, 7(5), 102. <https://doi.org/10.3390/jcm7050102>
- Milovanovic, M., Radivojevic, V., Radosavljev-Kircanski, J., Grujicic, R., Toskovic, O., Aleksić-Hil, O., & Pejovic-Milovancevic, M. (2019). Epilepsy and interictal epileptiform activity in patients with autism spectrum disorders. *Epilepsy and Behavior*, 92, 45–52. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.12.011>
- Ottosson, F., Russo, F., Abrahamsson, A., MacSween, N., Courraud, J., Skogstrand, K., Melander, O., Ericson, U., Orho-Melander, M., Cohen, A. S., Grove, J., Mortensen, P. B., Hougaard, D. M., & Ernst, M. (2024). Unraveling the metabolomic architecture of autism in a large Danish population-based cohort. *BMC Medicine*, 22(1). <https://doi.org/10.1186/s12916-024-03516-7>
- Pan, P. Y., Bölte, S., Kaur, P., Jamil, S., & Jonsson, U. (2021). Neurological disorders in autism: A systematic review and meta-analysis. *Autism*, 25(3), 812–830. <https://doi.org/10.1177/1362361320951370>

- Phan, J., Calvo, D. C., Nair, D., Jain, S., Montagne, T., Dietsche, S., Blanchard, K., Treadwell, S., Adams, J., & Krajmalnik-Brown, R. (2024). Precision synbiotics increase gut microbiome diversity and improve gastrointestinal symptoms in a pilot open-label study for autism spectrum disorder. *MSystems*, 9(5).
<https://doi.org/10.1128/msystems.00503-24>
- Prabhakaran, N., Jestine, S., Chandran, S., Shiva, L., & Moncy, A. M. (2025). Gastrointestinal Manifestations and Associated Comorbidities in Children with Autism Spectrum Disorder: A Cross-sectional Analysis from South India. *India Journal of Psychological Medicine*, 02537176251331152. <https://doi.org/10.1177/02537176251331152>
- Rashaid, A. H. B., Alqhazo, M. T., Nusair, S. D., Adams, J. B., Bashtawi, M. A., & Al-Fawares, O. (2023). Profiling plasma levels of thiamine and histamine in Jordanian children with autism spectrum disorder (ASD): potential biomarkers for evaluation of ASD therapies and diet. *Nutritional Neuroscience*, 26(9), 842–849.
<https://doi.org/10.1080/1028415X.2022.2101976>
- Robinson-Agramonte, M. de los A., García, E. N., Guerra, J. F., Hurtado, Y. V., Antonucci, N., Semprún-Hernández, N., Schultz, S., & Siniscalco, D. (2022). Immune Dysregulation in Autism Spectrum Disorder: What Do We Know about It?. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(6), 3033.
<https://doi.org/10.3390/ijms23063033>
- Rossignol, D. A., & Frye, R. E. (2021). Cerebral folate deficiency, folate receptor alpha autoantibodies and leucovorin (Folinic acid) treatment in autism spectrum disorders: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Personalized Medicine*, 11(11), 1141. <https://doi.org/10.3390/jpm11111141>
- Rydzewska, E., Dunn, K., & Cooper, S. A. (2021). Umbrella systematic review of systematic reviews and meta-analyses on comorbid physical conditions in people with autism spectrum disorder. *British Journal of Psychiatry*, 218, (1), 10–19.
<https://doi.org/10.1192/bjp.2020.167>
- Sarr, R., Spain, D., Quinton, A. M. G., Happé, F., Brewin, C. R., Radcliffe, J., Jowett, S., Miles, S., González, R. A., Albert, I., Scholwin, A., Stirling, M., Markham, S., Strange, S., & Rumball, F. (2024). Differential diagnosis of autism, attachment disorders, complex post-traumatic stress disorder and emotionally unstable personality disorder: A Delphi study. *British Journal of Psychology*, 116(1), 1–33.
<https://doi.org/10.1111/bjop.12731>
- Sevindik, M., Mohammed, F. S., & Uysal, I. (2023). Autism: plants with neuro-psychopharmacotherapeutic potential. *Prospects in Pharmaceutical Sciences*, 21(3), 38–48. <https://doi.org/10.56782/pps.143>

- Shaw, K. A., Williams M., Patrick, M. E., Valencia-Prado, M., Durkin, M. S., Howerton, E. M., Ladd-Acosta, C. M., Pas, E. T., Bakian, A. V., Bartholomew, P., Nieves-Muñoz, N., Sidwell, K., Alford, A., Bilder, D. A., DiRienzo, M., Fitzgerald, R. T., Furnier, S. M., Hudson, A. E., Pokoski, O. M.,... Maenner, M. J. (2025, April 17). Prevalence and Early Identification of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 4 and 8 Years — Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 16 Sites, United States, 2022. *MMWR Surveillance Summaries*, 74(2), 1–22.
<http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.ss7402a1>
- Shoib, A., Cepeda, M. S., Murray, G., & Ochs-Ross, R. (2022). Autism: Comorbidities and Treatment Patterns in the Real World, a Retrospective Cohort Study Among Children, Adolescents and Adults Newly Diagnosed with Autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 52(10), 4311–4320.
<https://doi.org/10.1007/s10803-021-05289-x>
- Sidenkova, A. (2023). Mitochondrial disorders and ASD. Mechanisms of mitochondrial dysfunction in ASD. *European Psychiatry*, 66(S1), S100–S101.
<https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2023.285>
- Sidhu, N., Wong, Z., Bennett, A. E., & Souders, M. C. (2024). Sleep Problems in Autism Spectrum Disorder. *Pediatric Clinics of North America*, 71(2), 253–268.
<https://doi.org/10.1016/j.pcl.2024.01.006>
- Solomon, S., Elbedour, L., Meiri, G., Michaelovski, A., Sadaka, Y., Ilan, M., Faroy, M., Dinstein, I., & Menashe, I. (2024). Sleep disturbances are associated with greater healthcare utilization in children with autism spectrum disorder. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, 16(1), 29. <https://doi.org/10.1186/s11689-024-09550-z>
- Tye, C., Runicles, A. K., Whitehouse, A. J. O., & Alvares, G. A. (2018). Characterizing the interplay between autism spectrum disorder and comorbid medical conditions: An integrative review. *Frontiers in Psychiatry*, 9, 751. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00751>
- Vasa, R. A., Neamsapaya, K., Cross, E. A., & Kalb, L. (2024). Mental Health Crises in Autistic Children: A Framework for Prevention and Intervention in Primary Care. *Pediatric Clinics of North America*, 71(2), 269–282. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2024.01.005>
- Vidriales-Fernández, R., Plaza-Sanz, M., Hernández-Layna, C., Verde-Cagiao, M., Benito-Ruiz, G., & Carvajal-Molina, F. (2023). Characterizing the physical and mental health profile of children, adolescents and adults with autism spectrum disorder in Spain. *Frontiers in Psychiatry*, 14. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2023.1088727>
- Wang, J., Yang, R., Zhong, H., & Liu, Y. J. (2024). Fecal microbiota transplants in pediatric autism: opportunities and challenges. *World Journal of Pediatrics*, 20, 1201–1204.
<https://doi.org/10.1007/s12519-024-00855-6>

- Wankhede, N., Kale, M., Shukla, M., Nathiya, D., R., R., Kaur, P., Goyanka, B., Rahangdale, S., Taksande, B., Upaganlawar, A., Khalid, M., Chigurupati, S., Umekar, M., Kopalli, S. R., & Koppula, S. (2024). Leveraging AI for the diagnosis and treatment of autism spectrum disorder: Current trends and future prospects. *Asian Journal of Psychiatry*, 101, 104241. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2024.104241>
- Wechsler, D. L., Mandy, W., Lai, M.-C., Boyd, B., Goodwin, M. S., Divan, G., & Leno, V. C. (2025). Advancing health-care equity for autistic people: mental health as a key priority. *The Lancet*, 405(10491), 1723-1726. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(25\)00667-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(25)00667-1)
- Xiao, H. L., Zhu, H., Jing, J. Q., Jia, S. J., Yu, S. H., & Yang, C. J. (2024). Can bumetanide be a miraculous medicine for autism spectrum disorder: Meta-analysis evidence from randomized controlled trials. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 114, 102363. <https://doi.org/10.1016/j.rasd.2024.102363>
- Xiao, L., Huo, X., Wang, Y., Li, W., Li, M., Wang, C., Wang, F., & Sun, T. (2023). A bibliometric analysis of global research status and trends in neuromodulation techniques in the treatment of autism spectrum disorder. *BMC Psychiatry*, 23(1), 183. <https://doi.org/10.1186/s12888-023-04666-3>
- Yekezare, M., Handley, P., & Clough, S. (2024). Diagnostic overshadowing: self-injurious behaviour as a manifestation of pain in the head and neck. *British Dental Journal*, 236(11), 876-880. <https://doi.org/10.1038/s41415-024-7449-x>
- Yu, R., Hafeez, R., Ibrahim, M., Alonazi, W. B., & Li, B. (2024). The complex interplay between autism spectrum disorder and gut microbiota in children: A comprehensive review. *Behavioural Brain Research*, 473, 115177. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2024.115177>
- Zhang, K., Ibrahim, G. M., & Venetucci Gouveia, F. (2025). Molecular Pathways, Neural Circuits and Emerging Therapies for Self-Injurious Behaviour. *International Journal of Molecular Sciences*, 26(5), 1938. <https://doi.org/10.3390/ijms26051938>

הצעת ציטוט:

רודריגז-ברנע, ע' (2025). "התנהגות כקול": בעיות רפואיות נלוות המתבטאות בהתנהגויות מאתגרות בקרב ילדים עם אוטיזם. *מוגבלות וחברה: מחקר ופרקטיקה*, 5, 101-132.

נספח מס' 1

רשימת מונחים¹

1. גסטרואנטרולוגיה ומחלות מעי

רפלוקס קיבתי-ושטי (GERD) הוא מצב המתרחש כאשר זרימת חזרה (רפלוקס) של תוכן הקיבה אל הוושט גורמת לתסמינים מטרידים ו/או לסיבוכים נלווים. זוהי ההגדרה המקובלת על קונצנזוס מונטריאול העולמי (Vakil et al., 2006).

כיב מוגדר כפגם או הפסקה בשלמות רירית איבר כלשהו (כגון קיבה, תריסריון או מעי), המשתרע מעבר לשכבת הרירית (National Center for Biotechnology Information, n.d.-a).

קוליטיס הוא שם כללי לכל מצב דלקתי או זיהומי הפוגע ברירית המעי הגס (קולון) (National Center for Biotechnology Information, n.d.-b).

מחלת מעי דלקתית (IBD) היא קבוצת מחלות דלקתיות כרוניות ואידיופטיות הפוגעות במערכת העיכול, הכוללת בעיקר את מחלת קרוהן ואת קוליטיס כיבית (American Gastroenterological Association, 2020).

2. מיקרוביוטה וטיפול ביולוגי

מיקרוביוטה מתייחסת לכלל אוסף המיקרואורגניזמים (חיידקים, פטריות ועוד) החיים בבית-גידול מסוים, למשל המיקרוביוטה של המעי האנושי (Hill et al., 2014).

פרוביוטיקה היא מיקרואורגניזמים חיים אשר כאשר הם ניתנים בכמות מספקת הם מעניקים תועלת בריאותית למארח (Hill et al., 2014).

סינביוטיקה היא תערובת של פרוביוטיקה ופריביוטיקה, שנועדה להעניק תועלת בריאותית למארח דרך שיפור ההשרדות או הפעילות של המיקרואורגניזמים הפרוביוטיים (International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics, n.d.).

1 המקורות המלאים למונחים אלה נמצאים ברשימה שברשות הכותבת.

השתלת צואה היא העברה של חומר צואתי מפית בריאה למטופל, במטרה לשקם את הרכב המיקרוביוטה של המעי (Kelly et al., 2015).

3. ביוכימיה, מטבוליזם ונירורטנסמיסיה

הפרעה מטבולית מוגדרת כמנח גנרי למחלות הנגרמות באמצעות תהליך מטבולי לא תקין. היא יכולה להיות מולדת או נרכשת (National Center for Biotechnology Information, n.d.-c).

קופקטור (Co-factor) הוא מולקולה קטנה, אורגנית או אי־אורגנית, הנדרשת לפעילות התקינה של אנזים (National Center for Biotechnology Information, n.d.-d).

נירורטנסמיסיה מונואמינרגית מתארת את תהליך העברת האותות העצביים המתווך באמצעות קבוצת הנירורטנסמיטורים (המוליכים העצביים) המכונים מונואמינים, כגון דופאמין וסרוטונין (Purves et al., 2018).

קולטן NMDA הוא קולטן ייחודי לגלוטמט המעורב בציר המרכזי של למידה וזיכרון במוח (Purves et al., 2018).

אוקסיטוצין הוא נירורפפטיד והורמון המיוצר בהיפותלמוס, המעורב בין היתר בוויסות התנהגות חברתית (National Center for Biotechnology Information, n.d.-e).

קנבידיול (CBD/Cannabis) הוא תרכובת פיטו־קנבינואידית שאינה פסיכואקטיבית, המופקת מצמח הקנאביס, ובעלת פוטנציאל לטיפול נוגד דלקת ונוגד פרכוסים (Elsohly & Gulati, 2014).

חומצות אמינו הן יחידות הבניין הבסיסיות של חלבונים ושל מולקולות חשובות אחרות (National Center for Biotechnology Information, n.d.-f).

פולאט (Folate) הוא ויטמין מקבוצה B (B9) חיוני לתהליכי המתילציה ולייצור DNA במוח (National Center for Biotechnology Information, n.d.-g).

תגובות חמצון-חיזור (Redox) הן תגובות כימיות הכוללות העברת אלקטרונים בין מולקולות, והן חיוניות לייצור אנרגיה תאית (Voet & Voet, 2011).

מתילציה היא תהליך ביוכימי שבו מתווספת קבוצת מתיל למולקולה והוא חשוב בוויסות ביטוי גנים, מטבוליזם ותפקוד ניירולוגי (National Center for Biotechnology Information, n.d.-h).

מחסום הדם-מוח הוא מבנה צפוף של תאים אנדותליים בכלי הדם במוח, המונע מעבר חומרים רבים מהדם אל רקמת המוח (National Center for Biotechnology Information, n.d.-i).

רצפטור החומצה הפולית ($FR\alpha$) הוא חלבון קולטן האחראי על העברת פולאט באופן אקטיבי למוח דרך מחסום הדם-מוח (National Center for Biotechnology Information, n.d.-j).

המערכת המיטוכונדראלית כוללת את אברוני המיטוכונדריה בתא, האחראים על ייצור ה-ATP (מטבע האנרגיה התאית) באמצעות נשימה תאית (Voet & Voet, 2011).

ניורונים הם תאי העצב המהווים את יחידת המבנה והתפקוד הבסיסית של מערכת העצבים ואחראים על העברת מידע חשמלי וכימי (Purves et al., 2018).

פנילקטונוריה (PKU) היא הפרעה מטבולית תורשתית הנגרמת מחוסר באנזים, המוביל להצטברות חומצת האמינו פנילאלנין בדם ובמוח (National Center for Biotechnology Information, n.d.-k).

4. נוירולוגיה ופסיכיאטריה (הפרעות וטיפולים)

הפרעה נוירולוגית היא מונח כולל למחלות או מצבים המערבים את מערכת העצבים המרכזית או ההיקפית (National Center for Biotechnology Information, n.d.-l).

התקף דמוי-אפילפסיה (SED) מתייחס לאירועים התקפיים שנראים דומים להתקף אפילפטי אך אינם נגרמים מפעילות חשמלית לא תקינה במוח (Epilepsy Foundation, n.d.).

בדיקת EEG היא רישום הפעילות החשמלית של המוח, המשמש לאבחון מחלות נוירולוגיות (National Center for Biotechnology Information, n.d.-m).

פעילות אפילפטיכורמית היא דפוסים חשמליים שנרשמים בבדיקת EEG, המהווים סמנים חשמליים למצב של אפילפסיה או נטייה אליה (Fisher et al., 2017).

אנטי-פסיכוטיקה לא-טיפוסית הן תרופות פסיכותרופיות המשמשות לטיפול בסכיזופרניה ובהפרעות מצב רוח, המאופיינות בפרופיל קישור שונה לקולטני דופאמין וסרוטונין (Stahl, 2021).

גירוי מגנטי חוצה-גולגולתי (TMS/rTMS) היא שיטת נוירומודולציה לא-פולשנית המשתמשת בשדה מגנטי כדי לעורר או לעכב פעילות עצבית באזורים מסוימים בקליפת המוח (Lefaucheur et al., 2014).

עירור קליפתי במוח (Cortical Excitability) מתאר את המידה שבה נירונים בקליפת המוח נוטים להגיב ולייצר פוטנציאלים לפעולה בתגובה לגירוי (Purves et al., 2018).

גירוי זרם ישר חוצה-גולגולתי (tDCS) היא טכניקת נירומודולציה לא-פולשנית המשתמשת בזרם חשמלי חלש קבוע כדי לשנות את עירור קליפת המוח (Nitsche & Paulus, 2000).

גירוי עצב הוואגוס (VNS) היא שיטת טיפול שבה מושתל מכשיר המעביר דחפים חשמליים לעצב הוואגוס, המשמש לטיפול באפילפסיה עמידה ובדיכאון (Boon et al., 2007).

גירוי מוחי עמוק (DBS) היא שיטה כירורגית שבה מושתלות אלקטרודות באזורים עמוקים במוח, והן מעבירות דחפים חשמליים לטיפול בהפרעות תנועה וב-OCD עמיד (Lozano et al., 2019).

הפרעה אובססיבית כפייתית (OCD) היא הפרעה נירופסיכיאטרית המאופיינת בנוכחות מחשבות חודרניות (אובססיות) והתנהגויות חוזרות ונשנות (כפייתיות) (American Psychiatric Association, 2013).

הפרעת קשב וריכוז (ADHD) היא הפרעה נירופסיכיאטרית המאופיינת בדפוסי קשב ו/או היפראקטיביות-אימפולסיביות הנמשכים זמן רב (American Psychiatric Association, 2013).

התנהגות חזרתית מתארת דפוסי פעולה או תנועה החוזרים על עצמם ואינם מכווני מטרה, הנפוצים בהפרעות נירופסיכיאטריות (American Psychiatric Association, 2013).

מלטונין הוא הורמון המיוצר בבלוטת האצטרובל במוח, המעורב בוויסות המחזוריים הצירקדיים, ובפרט מחזור שינה-עירות (National Center for Biotechnology Information, n.d.-n).

היגיינת שינה היא קבוצת המנהגים וההתנהגויות המומלצות לשיפור איכות השינה, כגון שמירה על סביבת שינה מתאימה ושגרה עקבית (National Sleep Foundation, n.d.).

5. אימונולוגיה ומחלות אוטואימוניות

נירוד-דלקת היא תהליך דלקתי המתרחש ברקמת מערכת העצבים המרכזית, הכולל הפעלה של תאי גליה והפרשת ציטוקינים (National Center for Biotechnology Information, n.d.-o).

PANS/PANDAS הן קבוצות מצבים המאופיינות בהופעה חדה של תסמינים נירופסיכיאטריים (כגון OCD או טיקים) לאחר זיהום, כאשר PANDAS קשורה באופן ייחודי לזיהומי סטרפטוקוקוס (Chang et al., 2015).

מחלה אוטואימונית היא מחלה הנגרמת באמצעות תגובה של מערכת החיסון נגד רקמות הגוף עצמו (National Center for Biotechnology Information, n.d.-p).

פתולסטטי הוא מונח המתאר גורמים סביבתיים או גנטיים המשנים את הפנוטיפ או את מהלך המחלה (National Center for Biotechnology Information, n.d.-q).

טיפול אימונומודולטורי הוא שימוש בחומרים במטרה לשנות או לווסת את פעילות מערכת החיסון כדי להפחית דלקת או תגובה אוטואימונית (National Center for Biotechnology Information, n.d.-r).

אימונוגלובולינים תוך־ורידיים (IVIG) הוא תכשיר המופק מפלזמה של תורמים, המכיל נוגדנים ומשמש לטיפול במחלות אוטואימוניות (National Center for Biotechnology Information, n.d.-s).

סטרפטוקוקוס הוא סוג של חיידקים גרם־חיוביים המעורבים באטיולוגיה של (PANDAS) (National Center for Biotechnology Information, n.d.-t).

Mycoplasma pneumoniae הוא חיידק הגורם לזיהומים בדרכי הנשימה, אשר זוהה גם כגורם אפשרי למקרי PANS (Swedo et al., 2017).

מודל טיפולי טרנס־אבחוני הוא גישה טיפולית המתמקדת במנגנונים פסיכולוגיים בסיסיים המשותפים למספר הפרעות נפשיות שונות, במקום להתמקד באבחנות ייחודיות (Fairburn et al., 2009).

ARFID (הפרעת אכילה נמנעת/מגבילה) מאופיינת בהפרעה ניכרת באכילה הנובעת מחוסר עניין, רגישות סנסורית או חשש מהשלכות שליליות, ולא מדאגה לגבי משקל או צורה (American Psychiatric Association, 2013).

אוסטאופורוזיס היא מחלת שלד המאופיינת בירידה בצפיפות העצם ופגיעה באיכותה, המגבירה את הסיכון לשברים (National Institutes of Health, 2018).

ריצוף גנומי רחב (WGS) הוא טכניקה לריצוף כלל הרצף הגנטי (הגנום) של אורגניזם (National Center for Biotechnology Information, n.d.-u).