

. מבוא

1.1 סכיזופרניה

מאז פרסום המחקר הראשון, שהדגים קיומו של ליקוי בזיכרון העבודה בקרב סכיזופרנים (Park & Holzman, 1992), מחקרי זיכרון עבודה הפכו להיות שדה מחקר מרכזי של מחקרים נוירו-קוגניטיביים בסכיזופרניה (למטה-אנליזה על ליקויי זיכרון עבודה בסכיזופרניה, ראה Park, 2005 Lee & Gooding, 2014). אף על פי כן, הסיבה לליקוי עדיין אינה מובנת במלואה. לפיכך, מטרת העבודה הנוכחית הינה לשפוך אור נוסף על הלכות בזיכרון העבודה ממנה סובלים חולי סכיזופרניה.

פירושה המילולי של המילה סכיזופרניה (schizophrenia) הינו נפש מפוצלת. בלויטר תבע את המושג סכיזופרניה בכדי לתאר את הניתוק מהמציאות שנגרם בשל חוסר ארגון של תפקודי נפש שונים ומתוך שכך שיבוש הקשר התקין שבין החשיבה והרגש (Bleuler, 1950). שכיחות ההפרעה היא כאחוז מאוכלוסיית העולם אך כמות הכסף שמושקע במחקר אודותיה וטיפוליה גדולה מסך כמויות הכספים שמושקעות בכל סוגי הסרטן הידועים (Thaker & Carpenter, 2001). סכיזופרניה מאופיינת בשלושה סוגי תסמינים: חיוביים, שליליים וקוגניטיביים (Mueser & American Psychiatric Association, 2013; McGurk, 2004). התסמינים החיוביים (positive symptoms) הם התנהגויות או סימנים שמהווים תוספת לרפרטואר הטבעי של התנהגות האדם. הם כוללים הפרעות חשיבה, רעיונות שווא (דלוזיות) וחזיונות שווא (הלוצינציות). הפרעת חשיבה היא חשיבה מבולבלת ולא הגיונית והינה תסמין חשוב של סכיזופרניה. אנשים שלוקים בסכיזופרניה מתקשים בדרך כלל לארגן את החשיבה על פי סדרר הגיוני וחשוב מכך אינם מצליחים לנהל את חשיבתם כך שתוביל לידי מסקנה הגיונית, ולבסוף הם מתקשים להבחין בין מסקנות מבוססות למופרכות. דיבורם של הסכיזופרנים נוטה להיות אסוציאטיבי והם קופצים מנושא לנושא ולעיתים מייצרים מילות תפל חסרות פשר או בוחרים מילים על סמך חריזה ולא לפי פירושן. רעיונות שווא או תעתועים הם אמונות העומדות בסתירה לעובדות ולא נכללות באמונותיה של החברה אליה אותו האדם משתייך. תעתועי רדיפה היא אחת הדלוזיות הנפוצה ביותר והיא כוללת מחשבות של האדם כאילו אחרים עוקבים אחריו, חורשים מזימות באשר אליו וקושרים קשר נגדו. חזיונות שווא היא תפיסת גירויים שאינם קיימים במצאות בדרך שהאדם חווה באופן זהה לזה שהיה חווה אילו היה חש אותם באמצעות החושים. החזיונות הנפוצים ביותר הינם קוליים, אחריהם חזותיים וכן הלאה (Mueser et al., 1990).

התסמינים השליליים (Negative symptoms), מהווים את תמונת הראי של התסמינים החיוביים, דהיינו הם תסמינים שנעדרים או מוחלשים ביחס לרפרטואר הטבעי של ההתנהגות והם מתגלים בהעדרן או בצמצומן של התנהגויות תקינות. מדובר בתגובות ריגושיות רדודות, דלות בדיבור, היעדר יוזמה והיעדר התמדה, אנהדוניה (אי יכולת להפיק הנאה) והסתגרות חברתית (Mueser et al., 1990). התסמינים הקוגניטיביים (Cognitive symptoms) של סכיזופרניה כוללים קושי להיות קשוב לאורך זמן, איטיות פסיכומטורית, ליקויים בלמידה ובזיכרון, חשיבה מופשטת דלה וקושי לפתור בעיות. התסמינים מופיעים בדרך כלל לראשונה בתקופת ההתבגרות המאוחרת או ראשית הבגרות.

קיימת אי הסכמה באשר לשאלה האם לסווג סכיזופרניה כמחלה נוירודגנרטיבית (מחלה הפוגעת בעיקר בנוירונים שבמוח). בדומה למחלות נוירודגנרטיביות תסמיני הסכיזופרניה קשורים באובדן נפח המוח. הוכח שהיא כרוכה באובדן כרוני והדרגתי של רקמת מוח, ואליה מצטרפים תסמינים נוירולוגיים

והתנהגותיים ולכן מתאימה להגדרה של מחלה נירודגנרטיבית (DeLisi et al., 2006). במחקר (DeLisi et al., 2006) הראו שבקרב סכיזופרנים בוגרים בעלי תסמינים כרוניים קיים אובדן הדרגתי של נפח המוח וכפועל יוצא מכך גדלים החדרים. יתרה מכך שינוי במבנה המוח הטריים את הופעת התסמינים על פי מחקרים אלו הסכיזופרניה מתחילה בשלב טרום לידתי אבל נותרת רדומה עד ההתבגרות המינית, אז נכנס לפעולה מנגנון שטרם זוהה ומהווה קטליזטור להתנוונות אוכלוסיות נירונים מסוימות. הפגמים הטרום לידתיים במוח יכולים להסביר את ההתנהגות החברתית הלקויה ואת ההישגים הלימודיים הנמוכים שרואים בקרב אנשים שעתידים לפתח סכיזופרניה (בדיעבד). בשלב כלשהו, אחרי ההתבגרות המינית, בשעה שבמוח מתרחשים שינויים התפתחותיים רבים, מתרחש ניוון חמור יותר ומופיעים התסמינים הסכיזופרניים. מחקר הדמייה אחר מלמד על אובדן חומר אפור בקורטקס בתקופת ההתבגרות אצל חולי סכיזופרניה שלקו בהפרעה בגיל צעיר (Thompson et al., 2001): בגיל ההתבגרות, אצל נורירוטיפיקלים מתרחש אובדן של כ-1%-0.5 מנפח החומר האפור בקורטקס בעוד שאצל חולים בסכיזופרניה האובדן הוא בין 1-2% בערך. הניוון מתחיל באונת הקודקוד ומתמשך אל אונות הרקה, אל הקורטקס הסומטו-סנסורי והמוטורי ואל הקורטקס הפרה-פרונטלי הדורסו-לטרלי (dorsolateral prefrontal cortex, dlPFC). במחקר המשך (Cannon et al., 2002) נמצא שנפחם של אזורים שונים בקורטקס, במיוחד ה-dlPFC, של תאומים זהים, היה נמוך יותר אצל אלה שפיתחו בהמשך חייהם סכיזופרניה.

1.2 זיכרון העבודה

זיכרון העבודה מוגדר כמערכת בה מידע מיוצג, מתוחזק ומעודכן למשך פרקי זמן קצרים (Baddeley, 1992). תהליך העדכון של זיכרון העבודה דורש מנגנון "שער" שמכריע איזהו המידע הרלוונטי, ולפיכך, עליו להיכנס לזיכרון העבודה, ואיזה מידע הוא לא-רלוונטי ולכן עליו להיות בחוץ (Frank, Loughry, & O'Reilly, 2001). מפאת מגבלות קיבולת של זיכרון העבודה, מנגנון השער מבצע שתי משימות מובחנות, אך משלימות: 1) שמירת המידע הרלוונטי בזיכרון העבודה ומניעת "דריסתו" על ידי מידע לא רלוונטי (רכיב השמירה); 2) זיהוי מידע רלוונטי והכנסתו לזיכרון העבודה (רכיב העדכון). תפקוד יעיל של זיכרון עבודה דורש איזון עדין בין שני הרכיבים הללו.

אחד המודלים הראשונים לבקרה קוגניטיבית, הינו המודל של Baddely (Baddely, 1986) בתוך (Baddeley, 1992) אשר התמקד בשאלה כיצד המוח קובע איזה מידע רלוונטי בכדי להישמר במהלך העיסוק במטרות המטלה, ומתי המידע הזה צריך להתעדכן על ידי מידע חדש יותר שרלוונטי למטלה. אנלוגיה טובה שיכולה להמחיש סוגיה זו היא המושג "לוח מנטלי", המתאר את הדילמה של החלטה בין שימור מידע נלמד בזיכרון העבודה לבין מחיקת מידע והחלפתו (Yee & Braver, 2018). מודלים מסוג אחר הם מודלים חישוביים שמבוססים על הרעיון שרשתות זיכרון מסתדרות לפי דגם מסויים של פעילות, המייצג פריטים שעובדו בזיכרון קודם לכן ויכולים להישמר בשל משוב חיובי (Goldman, 2009). מודלים נירו-חישוביים מוקדמים ניסו להשתמש במודלים של אטרקטיביות בכדי להבין את המנגנונים של זיכרון העבודה כנגד מסיחים שאינם רלוונטיים (Changeux & Dehaene, 1989; Zipser et al., 1993; Cohen, 2000; Durstewitz, Seamans, & Sejnowski, 2000; Deco & Rolls, 2003), כך שאותם מסיחים שאינם רלוונטיים לא קיבלו משוב ומתוך שכך לא עברו עיבוד בזיכרון. מגבלה עיקרית של מודלים אלה היא העדרו של מנגנון עדכון מדויק של זיכרון עבודה כאשר מוצג מידע חדש ורלוונטי למשימות. במילים אחרות, מודלים נירו-חישוביים של אטרקטיביות מסבירים איזה גירוי יעובד בזיכרון ואיזה יותר מחוצה לו, אלא שאינם מסבירים מהו המנגנון שעומד בבסיס ההחלפה של גירוי שכבר קיים בזיכרון בגירוי חדש