מנגנוני מעגלים של תסמינים פסיכוטיים על פני הפרעות שונות

שם המאמר: Circuit mechanisms of psychotic symptoms across disorders

כתב עת: Neuron (Cell Press) | **פורסם:** Neuron 115, 17 בפברואר 2027 (Corrected proof, doi:10.1016/j.neuron.2026.09.011), Open Access | **Impact Factor:** כ-15 (2024) לפי מקור אחד, כ-16.9 (JCR, 2025) לפי מקור אחר — פער בין מקורות, ראו דיסקליימר

מחברים: Urs Braun (מחבר ראשי), Johannes Wolf, Dusan Hirjak, Emanuel Schwarz, Heike Tost, Andreas Meyer-Lindenberg (מחבר אחרון ומתכתב)

הערה: מדובר במאמר Review (סקירה תאורטית-מכניסטית) ולא במחקר אמפירי מקורי — אין סעיפי שיטות/תוצאות קלאסיים, ואין מתודולוגיית חיפוש שיטתית מוצהרת. הסיכום מאורגן לפי הנושאים המרכזיים שהמאמר מפתח, מהמולקולרי למערכתי.

מבוא ומסגרת תאורטית מוצעת

תסמינים פסיכוטיים (הלוצינציות, דיליריות, מחשבה מפורקת, הפרעות בחוויית העצמי) מופיעים במגוון רחב של הפרעות פסיכיאטריות ונוירולוגיות, אך המנגנונים הבסיסיים המשותפים להם לא שולבו עד כה במסגרת תיאורטית אחת. המחברים מציעים מסגרת טרנס-דיאגנוסטית חדשה: הפרעות במערכות הנוירומודולטוריות (דופמין, גלוטמט, GABA, סרוטונין, אצטילכולין) משנות את "הגיין הנוירוני" (neuronal gain) ואת היעילות הסינפטית, ובכך משבשות את "שקלול הדיוק" (precision weighting) של ראיות חושיות, שגיאות ניבוי (prediction errors), וייצוגים מיוצרים-פנימית. הפרעה זו מתפשטת ממעגלים מולקולריים/תאיים, דרך מעגלי קורטיקו-סטריאטו-תלמו-קורטיקליים (CSTC) ורשתות תפקודיות גדולות-היקף, ועד לדינמיקות "אטרקטור" לא יציבות (attractor instabilities) המתבטאות קלינית כתסמינים פסיכוטיים. חשוב: המסגרת אינה מניחה מנגנון ביולוגי יחיד, אלא שפגמים ביולוגיים שונים (לפי הפרעה ואדם) עשויים להתכנס על פגיעות חישובית (computational) משותפת.

תסמינים פסיכוטיים כתופעה טרנס-דיאגנוסטית

תסמינים פסיכוטיים אינם ייחודיים לסכיזופרניה — הם נצפים גם בהפרעות מצב רוח, הפרעת אישיות גבולית (BPD), הפרעות נוירודגנרטיביות (אלצהיימר, פרקינסון), דליריום ואנצפליטיס, וכן בכ-7% מהאוכלוסייה הכללית ("חוויות פסיכוטיות" — PE) בספקטרום שחולש מעיוותי תפיסה קלים ועד הלוצינציות/דיליריות מלאות. מסגרות דימנסיונליות כגון HiTOP מנסחות רצף זה. המאמר מדגיש שהבדלים פנומנולוגיים בין הפרעות (למשל, הלוצינציות חזותיות שכיחות בפרקינסון/דמנציה עם גופיפי לוי, לעומת דיליריות גרנדיוזיות האופייניות למאניה בביפולארי) אינם מצריכים מנגנונים נבדלים לחלוטין, אלא עשויים לבטא הפרעות ביולוגיות שונות המשפיעות על אותן פעולות חישוביות.

המנגנון המוצע: מדופמין סטריאטלי ועד מעגלי CSTC

דיספונקציה דופמינרגית סטריאטלית נחקרה באופן המקיף ביותר בסכיזופרניה — עדויות גנטיות, מולקולריות והדמייתיות מצביעות על עלייה ביכולת סינתזת דופמין ושחרורו באזורי הסטריאטום. המחברים מתארים זאת כמנגנון אחד מרכזי מבין כמה מנגנונים מתערבים, ולא כהסבר בלעדי: בפרקינסון, פסיכוזה נקשרת יותר להפרעה נרחבת (ניוון נוירונים דופמינרגיים, חוסר איזון סרוטונין-דופמין, דיסרגולציה סרוטונרגית קורטיקלית) מאשר לטיפול דופמינרגי בלבד; בדליריום, דופמין מוגבר עלול לתרום אך טיפול אנטי-דופמינרגי לא משפיע משמעותית על התוצא הקליני. שני מעגלי CSTC מרכזיים מעורבים: מעגל וונטרלי-לימבי (סטריאטום וונטרלי, PFC ונטרומדיאלי, היפוקמפוס, אמיגדלה) המסדיר ייחוס סליינס ותיוג רגשי, ומעגל דורסלי-קוגניטיבי (סטריאטום דורסלי, DLPFC, ACC) המסדיר למידה אסוציאטיבית וביקורת קוגניטיבית. התלמוס משמש כ"ממסר" מרכזי השולט על דיוק האינפורמציה החושית/קוגניטיבית בין קליפת המוח לסטריאטום. דיסקונקטיביות תלמית (בפרט גרעיני mediodorsal ו-pulvinar) תועדה בעקביות בסכיזופרניה ובפרקינסון עם תסמינים פסיכוטיים.

תפקיד הנוירוטרנסמיטרים הנוספים (גלוטמט/GABA, סרוטונין, אצטילכולין)

בסכיזופרניה קיימת עדות נרחבת לחוסר איזון עירור-עיכוב (E/I balance) הנשלט ברובו באמצעות תאי GABA מסוג parvalbumin וקולטני NMDA מטבוטרופיים — חוסר איזון זה משפיע לא רק על עוררות קורטיקלית כללית אלא גם על ה"גיין" הנוירוני וסינכרון אוסצילטורי. סרוטונין משפיע על עוררות קורטיקלית ואינטרנוירונים מעכבים, ותומך בכך ש-LSD (אגוניסט 5-HT2A) עשוי לעורר מצב

פסיכוטומימטי; בסכיזופרניה נמצאו צפיפות קולטני HT2A-5 מופחתת ואובדן נוירונים סרוטונרגיים בגרעיני raphe — שינויים שעשויים להקדים את הופעת התסמינים הפסיכוטיים. בפרקינסון, הלוצינציות חזותיות נקשרו לקישור מוגבר של קולטני HT2A/5-5-HT3 — ממצא זה תומך בשימוש הקליני בפימווונסרין (pimavanserin), אגוניסט הופכי HT2A-5 שאושר לטיפול בתסמינים פסיכוטיים בפרקינסון והראה יעילות גם בהפחתת הישנות תסמינים פסיכוטיים באלצהיימר. אצטילכולין: צפיפות מופחתת של קולטני M1/M4 מוסקריניים ב-ACC/PFC בסכיזופרניה; ירידה בנוירונים כולינרגיים ב-nucleus basalis of Meynert בפרקינסון; וירידה בפעילות אצטילכולינאסטרז באזורים חזותיים באלצהיימר עם הלוצינציות.

מודלים של רשתות גדולות-היקף ודינמיקה מערכתית

המאמר מרחיב ליישום "תורת הגרפים" ומודלים דינמיים (dynamical systems theory — DST) להבנת האופן בו הפרעות מולקולריות/מעגליות מקומיות מתפשטות למערכת גדולה. שני תמות עיקריות מתוארות: (1) הטיה כלפי "היפר-אינטגרציה" (hyper-integration) המגדילה את השפעת הפרעה מקומית על הרשת כולה, פוגעת ב"שליטה ברשת" (controllability), ועלולה להעלות סף לרעש נוירוני שמתבטא כהלוצינציות/דיליריות; (2) פגיעה מועדפת ב"היאבים" (hubs) של הרשת, בפרט במעגלים סטריאטליים/היפוקמפליים, בהפרעות רבות (אלצהיימר, BPD, ביפולארי, פרקינסון, סכיזופרניה). ברמת הקישוריות התפקודית, פסיכוזה נקשרת לפגיעה ב"גמישות דינמית" של תצורת הרשת — חריגה מאיזון אינטגרציה-הפרדה בזמן אמת, שנצפתה גם בפרקינסון ובדמנציה עם גופיפי לוי בקשר להלוצינציות באופן ישיר יותר מבהפרעות אחרות.

טבלה מרכזית: תסמינים, נוירוטרנסמיטרים וטיפול לפי הפרעה (Table 1 במאמר)

- **סכיזופרניה:** הלוצינציות (בעיקר שמיעתיות), דיליריות, מחשבה מפורקת — דופמין (D2 סטריאטלי, D1 ב-PFC), גלוטמט/NMDA, GABA — טיפול: אנטיפסיכוטיקה (אנטגוניסטי/אגוניסטים חלקיים D2), CBT, התערבויות פסיכוסוציאליות
- **הפרעות אפקטיביות (ביפולארי, דיכאון עם תסמינים פסיכוטיים):** דיליריות קונגרואנטיות למצב הרוח — סרוטונין, דופמין, גלוטמט — טיפול: מייצבי מצב רוח, אנטיפסיכוטיקה אטיפית, נוגדי דיכאון בזהירות
- **פסיכוזה המושרית מחומרים:** הלוצינציות (בעיקר חזותיות), דיליריות — דופמין (סטימולנטים), NMDA אנטגוניזם (קטמין/PCP), סרוטונין (פסיכדלים) — טיפול: גמילה, בנזודיאזפינים, אנטיפסיכוטיקה אם נמשך
- **BPD:** פרנויה חולפת בסטרס, דיסוציאציה, אפיזודות מיקרו-פסיכוטיות — סרוטונין, דופמין — טיפול: DBT, אנטיפסיכוטיקה אטיפית אם חמור
- **דליריום:** הלוצינציות חדות (בעיקר חזותיות), בלבול — אצטילכולין, דופמין — טיפול: טיפול בגורם הבסיסי, אנטיפסיכוטיקה (הלופרידול/קוויטיאפין), מעכבי כולינאסטראז במקרים מסוימים
- **פסיכוזה בפרקינסון:** הלוצינציות חזותיות, אילוזיות קלות, דיליריות פרנואידיות בשלב מתקדם — דופמין (נתיב ניגרוסטריאטלי), סרוטונין (HT2A-5), אצטילכולין — טיפול: התאמת טיפול דופמינרגי, פימווונסרין, מעכבי כולינאסטראז
- **פסיכוזה באלצהיימר:** הלוצינציות חזותיות, דיליריות (אי-הכרה, פרנויה) — אצטילכולין, סרוטונין, דופמין — טיפול: אנטיפסיכוטיקה אטיפית במינון נמוך, מעכבי כולינאסטראז

כיווני מחקר עתידיים שהמאמר מציע

המחברים קוראים ל: (1) מודלים חישוביים (כולל רשתות עצביות מלאכותיות ומודלים גנרטיביים) שיכולים ללכוד דינמיקות אטרקטור ואינפרנס היררכי; (2) גישות multi-omics (גנטיקה, אפיגנטיקה, תאי גזע) לזיהוי מסלולים ביולוגיים משותפים וייחודיים להפרעה; (3) פרספקטיבה התפתחותית המשלבת גורמי סיכון/חוסן ביולוגיים, הקשריים וחברתיים (כגון חוויות ילדות שליליות המעלות סיכון/חומרת תסמינים פסיכוטיים ב-BPD ובסכיזופרניה); (4) מעבר מקטגוריות קליניות רחבות לאפיון מדויק יותר של מימדי תסמין בודדים ומנגנוניהם.

מגבלות (מוסקות מתוך אופי המאמר)

מדובר במסגרת תאורטית-אינטגרטיבית ולא בראיות אמפיריות חדשות — תקפות המודל תלויה בעדויות קיימות שנסקרו באופן נרטיבי (לא שיטתי), ולכן קיים סיכון להטיית בחירת מקורות. המחברים עצמם מציינים מפורשות כי "קשרים סיבתיים ישירים בין שינויים אלו לתסמינים פסיכוטיים נותרו לביסוס אמפירי" (direct causal links... remain to be empirically established), וכי העדות המקשרת דינמיקות אינטגרציה-הפרדה ישירות לתסמינים פסיכוטיים ספציפיים "מוגבלת" במדגמי חולים. כמו כן, חלק ניכר מהעדויות המצוטטות מגיעות מסכיזופרניה, ואילו ההרחבה הטרנס-דיאגנוסטית להפרעות אחרות (BPD, דליריום, הפרעות נוירודגנרטיביות) מתבססת על בסיס עדויות דליל יותר ולעיתים בעל איכות הטרוגנית.

שורה תחתונה ומשמעויות קליניות

המאמר מציע מסגרת מכניסטית-תאורטית מאחדת להבנת תסמינים פסיכוטיים על פני מגוון הפרעות פסיכיאטריות ונוירולוגיות: לא מנגנון ביולוגי יחיד, אלא פגיעה בוויסות "גיין" נוירוני ו"שקלול דיוק" המתבטאת בהפרעות שונות במערכות נוירוטרנסמיטריות שונות, המתכנסות על פגיעות חישובית משותפת ברמת מעגלי CSTC ורשתות גדולות-היקף. זהו מודל תאורטי-אינטגרטיבי המיועד להניב השערות לבדיקה אמפירית, ולא ממצא קליני ישיר.

משמעויות קליניות / למחקר המשך: אין בשלב זה שינוי מעשי מיידי בפרקטיקה הקלינית — המאמר עצמו מדגיש שהקשרים הסיבתיים טרם בוססו אמפירית. המשמעות המעשית העיקרית היא כיוון מחקרי: פיתוח כלים (הדמיה, מודלים חישוביים, ביומרקרים) לסטרטיפיקציה של מטופלים לפי מנגנון ביולוגי-מעגלי, במטרה לאפשר בעתיד טיפול "מכוון-מעגל" ומותאם-אישית בתסמינים פסיכוטיים, מעבר להתאמת תרופות לפי אבחנה קטגוריאלית בלבד.

סיכום זה נערך באמצעות תהליך אוטומציה מבוסס בינה מלאכותית (Claude, Anthropic), בפיקוח מנהל/ת תוכנית ההתמחות בפסיכיאטריה. יש לאמת את התוכן מול המאמר המקורי לפני הסתמכות עליו קלינית או אקדמית. ייתכנו שגיאות או השמטות בתהליך הסיכום האוטומטי — מאמר זה אורך 20 עמודים וצפוף במיוחד בציטוטים ביוכימיים/מעגליים מפורטים, כך שהסיכום מתמקד במסגרת התאורטית המרכזית ובממצאים המרכזיים לפי הפרעה, ולא ממצה את כל פרטי המחקרים המצוטטים. **מימון:** המחקר נתמך בחלקו על ידי משרד החינוך והמחקר הפדרלי הגרמני (BMBF), קרן Hector Foundation II, ומשרד המדע של Baden-Württemberg (במסגרת מרכז הבריאות הנפשית הגרמני — DZPG); ד"ר Hirjak קיבל תמיכה מהקרן הגרמנית למחקר (DFG); ד"ר Braun קיבל מענק מקרן Boehringer Ingelheim (קרן צדקה של חברת תרופות). **ניגודי עניינים מוצהרים:** ד"ר Hirjak דיווח על הונורר מחברות התרופות Rovi ו-Teva (שתיהן משווקות תרופות אנטיפסיכוטיות/זריקות ארוכות-טווח), שכר הרצאות מ-DGPPN, ושכר עריכה מ-Elsevier ו-Thieme. ד"ר Meyer-Lindenberg (המחבר הבכיר/מתכתב) דיווח על שכר ייעוץ נרחב ממספר רב של חברות וגופים, ובהם חברות תרופות פסיכיאטריות כגון Janssen-Cilag GmbH, Lundbeck A/S (ומוסדות קשורים), ו-MedinCell, וכן שכר הרצאות ועריכה מגופים מקצועיים ואקדמיים רבים נוספים. בהתחשב בכך שהמאמר דן במפורש במנגנוני פעולה ובטיפולים אנטיפסיכוטיים/דופמינרגיים, הקשרים המסחריים הנרחבים של המחבר הבכיר עם חברות המפתחות תרופות אנטיפסיכוטיות (ובכך בעלות עניין ישיר בתיאוריות מנגנון המוצגות במאמר) רלוונטיים להערכה כוללת של נקודת המבט המקצועית, אף שהוצהרו כמחוץ למאמר הנדון. נתון ה-Impact Factor מבוסס על חיפוש ברשת ועלול להיות לא מדויק; מקורות שונים הציגו פערים (כ-15 לעומת כ-16.9) — *מומלץ לאמת מול מקור רשמי (Clarivate JCR) בעת הצורך.*