



מַכְלָבוֹ שֶׁל פֶּבְלוֹב לַחֹלְדוֹת בְּאַמְצֵעוֹת סָמִים

Shaun Yon-Seng Khoo^{*†}

המרכז למחקר בנוירוביולוגיה התנהגותית, המחלקה לפסיכולוגיה, אוניברסיטת קונקורדיה, מונטריאול, קוויבק, קנדה

סוקרים צעירים

CHAIMA
גיל: 16



FERGUS
גיל: 14



JACK
גיל: 14



JULIAN
גיל: 15



SCHOOL
WITHOUT
WALLS
גיל: 13



הכלבים של פבלוב נעשו מפורסמים ב-1927 עבור למידת הקישור בין צליל פעמון לבין קבלת מזון. כיום, מדענים עדיין מתעניינים בהבנת האופן שבו מראות, ריחות, צלילים ומקומות יכולים להשפיע על ההתנהגות שלנו. הדברים האלה נקראים רמזים והקשרים. במצב של התמכרות לסמים, אנשים חווים רמזים, הקשרים וסמים סביב אותו הזמן, ומייצרים קשרים או אסוציאציות בין הרמזים/ הקשרים האלה לבין סמים. הקישורים המנטליים האלה יכולים לעודד אנשים לחפש סמים אפילו כשהם מנסים להפסיק להשתמש בהם. באמצעות חקירת המוח בזמן היווצרות הקשרים האלה או שבירתם, חוקרים לומדים על אחד הדברים שמונעים מאנשים להתגבר על ההתמכרויות שלהם, והם משפרים את הטיפולים שזמינים עבור אנשים שמכורים לסמים.

הקדמה

התמכרות לסמים היא מחלה נפשית שפוגעת באנשים עם ההתמכרות, בחבריהם, במשפחתם ובקהילות רחבות יותר. התמכרות כוללת שימוש בסמים שלאדם קשה מאוד לשלוט בו, אפילו כשהוא יוצר בעיות עבור אותו האדם בבית הספר, בעבודה ובבית. במהלך הזמן, אנשים עם התמכרות עשויים להצטרך לקחת יותר ויותר סמים, והם נעשים תלויים בסמים עד

כדי כך שניסיונות להפסיק גורמים להם לחלות. אפילו אחרי שאנשים עם התמכרות לסמים מפסיקים את השימוש בסמים, שכיח מאוד שהם ירצו את הסמים שהם נהגו לקחת, ובסופו של דבר יחזרו לסורם וישבו להשתמש בהם.

התמכרות (Addiction)

הפרעה נפשית שבה אדם אינו יכול לשלוט בשימוש בסמים או באלכוהול, אף על פי שהם גורמים נזק גם לאדם הזה וגם לאחרים.

רמז (Cue)

גירוי כמו מראה, צליל או ריח שאין לו משמעות בפני עצמו בדרך כלל. הוא מקבל משמעות ברגע שהוא מקושר מנטלית עם משהו שמהווה תמריץ.

התניה קלאסית (Classical conditioning)

התהליך שבו גירוי שהיה נייטרלי (כמו למשל מראה, צליל או ריח) הופך מקושר עם משהו שמהווה תמריץ חזק (כמו למשל מזון) כששני דברים נחווים יחד באופן חוזר ונשנה.

הקשר (Context)

שילוב של רמזים שנוכח ברקע, בדרך כלל במיקום פיזי. לדוגמה, כיתת לימוד מהווה הקשר אחר מבית חולים.

אחת הסיבות לכך שהתמכרות לסמים מזיקה כל כך היא שאנשים צעירים נמצאים בסיכון הגבוה ביותר להתמכר. סיבה אחרת היא שאפילו עם הטיפולים הטובים ביותר שזמינים מרבית האנשים בעלי התמכרות לסמים ישקיעו שנים בחזרה למצב התקני. במקום שהם יחיו את חייהם במלואם הם לעיתים קרובות עוברים מחזורים שבהם הם משתמשים בסמים למשך זמן מה ואז מפסיקים, שוב ושוב. מדענים יודעים כי שימוש בסמים יכול להיות מעורר על-ידי **רמזים** בסביבה שמזכירים לאנשים את הסמים כמו מקומות מסוימים, אובייקטים, צלילים או ריחות. משמעות הדבר היא שחשוב למדענים לחקור את הרמזים האלה. אנו מקווים שבאמצעות הבנה טובה יותר של התהליכים הנפשיים האלה נצליח לפתח טיפולים טובים יותר שיעזרו לאנשים עם התמכרויות לסמים ולא לכוהול.

כיצד רמזים והקשרים שולטים בכם

איוואן פבלוב היה פיזיולוג שחקר את מערכת העיכול של כלבים, כשהוא הבחין בכך שכלבים התחילו להזיז ריר (לריר) כשדברים רגילים התרחשו סביב הזמן שהוגש להם אוכל. פבלוב מצא שהוא יכול לאמן את הכלבים לריר בעקבות רמז מסוים כמו צליל של פעמון, על-ידי הצגת רמז לפני הגשת המזון [1]. במהלך הזמן הכלבים התחילו לריר כשהם שמעו את הרמז, ולא כשהם קיבלו את המזון.

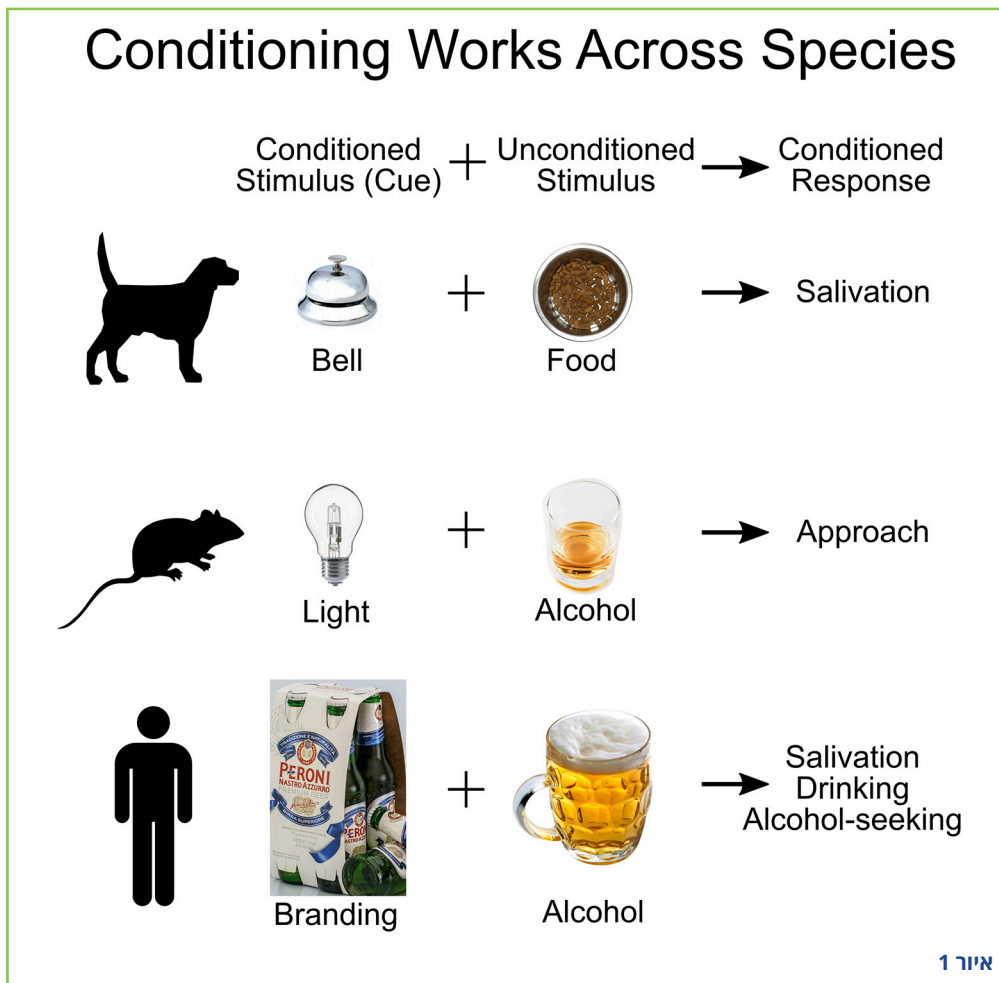
התהליך הזה לא מוגבל לכלבים. לדוגמה, אם אתם הולכים לחנות גלידה הרבה פעמים והיא מריחה כמו תותים, בסופו של דבר אתם עשויים ליצור קישור מנטלי בין הגלידה וריח התותים. הריח של תותים הופך לרמז שיכול לגרום לכם להתחיל לייצר רוק במחשבה על גלידה. התהליך הזה של יצירת קישור מנטלי בין רמזים בסביבה לבין משהו שמספק תמריץ חזק כמו למשל מזון שאוהבים, נקרא **התניה קלאסית**.

מדענים גילו שהתניה קלאסית מתרחשת גם בהתמכרות לסמים. היא מתרחשת באותו האופן בהתמכרות לסמים כמו שהיא התרחשה אצל הכלבים של פבלוב או כפי שהיא עשויה להתרחש עבור גלידה. הסיבה לכך היא שהתהליך של התניה קלאסית מתרחש באופן דומה במינים שונים ועם רמזים או גירויים שונים (איור 1). כשאנשים צורכים סמים כולל אלכוהול, הם לעיתים קרובות עושים זאת באופן מסוים. הם עשויים לקנות סוג מסוים של סיגריות או לשתות אלכוהול בזמן מסוים ביום. לאורך הדרך הם יוצרים קשרים בין הרמזים בסביבה שהם רואים, שומעים ומריחים לבין הסם שהם נוטלים. אנשים שהשתמשו בסמים במשך זמן ארוך נוטים להגיב חזק יותר לרמזים ולחוות קושי גדול יותר בויתור על הסם שהם מכורים אליו [2].

הקשרים גם יכולים לתפקד כרמזים. הקשר מורכב מהרבה מאפיינים שתמיד מגיעים בסביבה מסוימת כמו למשל קישוטים, ריחות או צלילים. אם מישוה הולך לפאב ושותה אלכוהול, אז הוא יצור קישור בין פאבים לבין אלכוהול. פאב עשוי להיות בעל מראה, ריח והרגשה ייחודיים. יהיה לו מאפיינים שונים מאוד מלחנות גלידה או לבית ספר. המאפיינים האלה של הפאב הם ההקשר, והם יכולים להיות מקושרים עם שתיית אלכוהול, ומאוחר יותר לעורר הידרדרות חזרה

איור 1

התניה קלאסית פועלת אצל הרבה מינים שונים. הכלבים של פבלוב למדו לקשר בין פעמון לבין מזון, ואחרי זמן מה צליל הפעמון גרם לכלבים לרייר. במעבדה מדענים שחוקרים התמכרות מציגים לחולדות ולעכברים רמזים כמו למשל אור, שהחיות לומדות לקשר עם אלכוהול. אחרי זמן מה, הרמזים בפני עצמם יכולים לגרום לחיות לגשת לכוס ולחפש אלכוהול. אצל בני אדם מתרחש אותו התהליך הבסיסי. לדוגמה, מיתוג של מוצר עשוי להפוך לרמז של אלכוהול שגורם למישהו לרצות אלכוהול וללכת לחפש אותו. התמונות ברישיון זכויות יוצרים של pixabay.com ושל SA Wikimedia Commons (Angelo, Abujoy).



להתמכרות. לדוגמה, אם מישהו נגמל מאלכוהול והולך לפאב עם חברים, הוא עשוי להיות בסיכון גבוה יותר לצרוך שוב אלכוהול בצורה מוגזמת מאשר אם היה לבד בבית.

התמכרות לסמים במעבדה

במעבדה, מדענים רוצים לחקור כיצד פועלות **אסוציאציות** בין סמים לבין רמזים או הקשרים. אולם מדענים לא יכולים פשוט לחקור סמים אצל בני נוער – רק רופאים ורוקחים יכולים לרשום סמים, וזה גם לא חוקי וגם לא אתי שמדענים יבחנו סמים ממכרים על אנשים צעירים! במקום זאת, מדענים משתמשים בחיות כמו חולדות ועכברים. הסיבה לכך היא שחולדות ועכברים יכולים לשמש כדי ללמוד כיצד רמזים והקשרים קשורים בסם ממכר מאחר שרמזים והקשרים פועלים גם עליהם. החיות האלה גם יקחו באופן רצוני מגוון רחב של סמים כולל אלכוהול, ניקוטין (החלק הפעיל בטבק), קוקאין והרואין.

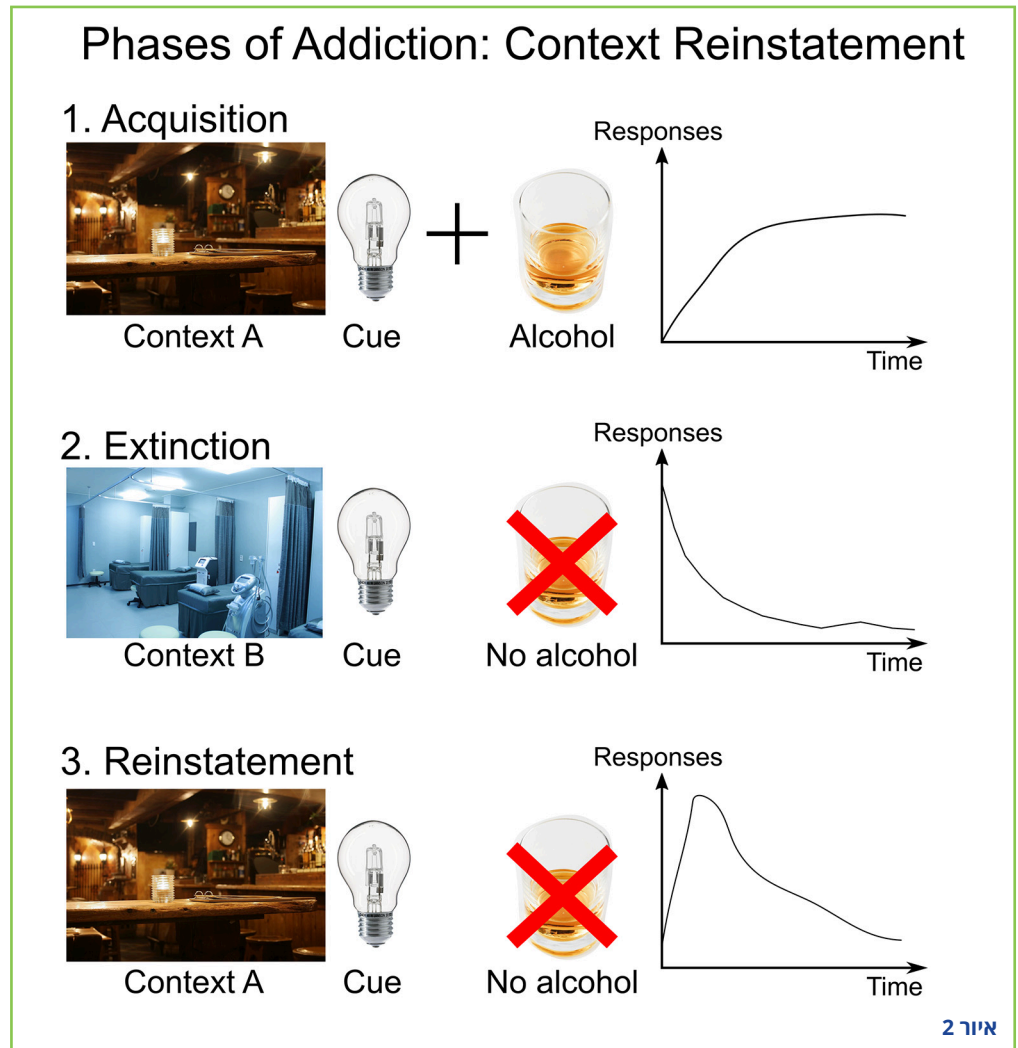
ישנם שלושה שלבי התמכרות שמדענים מעוניינים לחקור. השלבים האלה נקראים "רכישה" (acquisition), "הכחדה" (extinction) ו"השבה" (reinstatement). "רכישה" מתייחסת לאופן שבו חיה מקשרת בין רמזים או הקשרים מסוימים לבין סם. "הכחדה" מחקה את האופן שבו מתייחסים בדרך כלל להתמכרות באמצעות ניסיון לקחת את הסם. לבסוף, "השבה" היא

אסוציאציה (Association)

הקישורים המנטליים בין רמז או הקשר מסוימים לבין משהו שמהווה תמריץ חזק. בהתמכרות, רמזים והקשרים הופכים מקושרים עם סמים ועם אלכוהול.

איור 2

שילבי ההתמכרות. בשלב הראשון בדוגמה הזו החולדה ממוקמת בהקשר מסוים. במהלך שלב הרכישה החולדה רואה אור לפני שהיא מקבלת אלכוהול. הגרף מראה את הזמן ואת מספר התגובות שהחולדה מבצעת במהלך השלב הזה. עם הזמן החולדה תגדיל את מספר התגובות שהיא מבצעת בזמן שהיא לומדת שמשמעותו של הרמז הוא שהיא עומדת לקבל אלכוהול. בשלב הבא, הכחדה, החולדה ממוקמת בהקשרים שונים ורואה אור אך לא מקבלת אלכוהול. זה מחקה מצב של טיפול וכפי שאפשר לראות בגרף במהלך הזמן החולדה תפסיק להגיב לרמז של אור. במהלך שלב ההשבה, החולדה חוזרת להקשר הראשוני ורואה את הרמז. כפי שאפשר לראות בגרף, החולדה תבצע מספר גדול של תגובות בהתחלה אף על פי שאין אלכוהול. במהלך הזמן היא תפסיק לבצע את התגובות אחרי שהיא תלמד שאלכוהול לא מסופק במקרה הזה.



כמו הידרדרות שבה החיה מגורה לחפש שוב את הסם. בדוגמה שמוצגת באיור 2, מדענים חוקרים כיצד עכברים מקשרים בין הקשר או רמז מסוימים לבין אלכוהול [3].

רכישה מתארת את השלב שבו לחיות יש גישה לסם. בדוגמה של איור 2 חולדות ממוקמות בתוך מכלים שנקראים "מכלי התניה" שיוצרו באופן ייחודי באמצעות סוגים מסוימים של רקע, ריחות וריצוף. הם מייצרים את ההקשר של מראה, ריח ותחושה מסוימים, קצת כמו שפאב עשוי לייצר זאת באמצעות המראה, הריח והמרנש הייחודיים שלו. לאחר מכן, מציגים לחולדות רמז של אור שפועל במשך כמה שניות לפני שהן מקבלות אלכוהול. תחילה הן לא שמות לב לרמז האור. אולם אחרי שרמז האור מלווה באלכוהול וזה מתרחש שוב ושוב, החולדות יתחילו להגיב לרמז האור באמצעות התקרבות לכוס שבה הן שותות אלכוהול. לאחר זמן מה הן יתחילו ליצור אסוציאציה חזקה בין רמז האור לבין האלכוהול. מדענים יכולים לחקור מה השתנה במוחות של החולדות האלה שגורם להן להגיב לרמז ולהקשר.

השלב הבא נקרא הכחדה והוא מדגים את מה שקורה כשמישהו מנסה להפסיק להשתמש בסמים, ייתכן שבאמצעות קבלת טיפול. בשלב הזה החולדות ממוקמות במכל התניה שנראה, מריח ומרגיש אחרת מההקשר הראשון שבו הן קיבלו אלכוהול. הסיבה לכך היא

שאלכוהוליסטים אינם נפגשים עם מטפל בתוך הפאב. אם אלכוהוליסטים יפגשו מטפל או יועץ זה יקרה בקליניקה. בהקשר החדש הזה החולדות רואות אור אולם לא מקבלות אלכוהול. הרעיון הוא לשבור את הקשר בין הרמזים לבין האלכוהול. החולדות יגיבו הרבה בהתחלה, מאחר שהן למדו שרמז של אור משמעותו שאלכוהול מגיע. במהלך הזמן הן ילמדו שרמז האור כבר לא אומר שאלכוהול מגיע והן יפסיקו לחפש את האלכוהול. מדענים למדו שהכחדה מפסיקה את התגובות לרמז, אולם קשה למחוק לחלוטין את הזיכרון כולו של הקישור בין הרמז לבין הסם [4].

השלב האחרון נקרא השבה והוא כמו הידרדרות (relapse, חזרה לשימוש בסמים). בדוגמה שבאיור 2 החולדות מוכנסות שוב לתוך ההקשר הראשון. זה קצת כמו שמישהו שעבר טיפול חוזר אל העולם ורואה את המקומות שהוא נהג להשתמש בהם בסמים או באלכוהול. כשרמז האור מוצג בהקשר הזה החולדות יגיבו אליו שוב. אף על פי שאין אלכוהול החולדות עדיין יחפשו אותו. הן יחפשו את האלכוהול הרבה מאוד בהתחלת התרגיל, אולם ההתנהגות הזו תפחת מהר מאחר שהיא לא מתוגמלת. זה עשוי להיות מה שקורה כשבני אדם חוזרים להשתמש בסמים, וזה ככל הנראה כמו דחף חזק לאלכוהול. השבה היא זמן קריטי שהרבה מדענים מתמקדים בו. זה לעיתים קרובות המבחן החשוב ביותר להאם טיפול ניסיוני עבד, מאחר שההידרדרות חזרה היא בעיה גדולה כל כך אצל בני אדם שסובלים מהתמכרות.

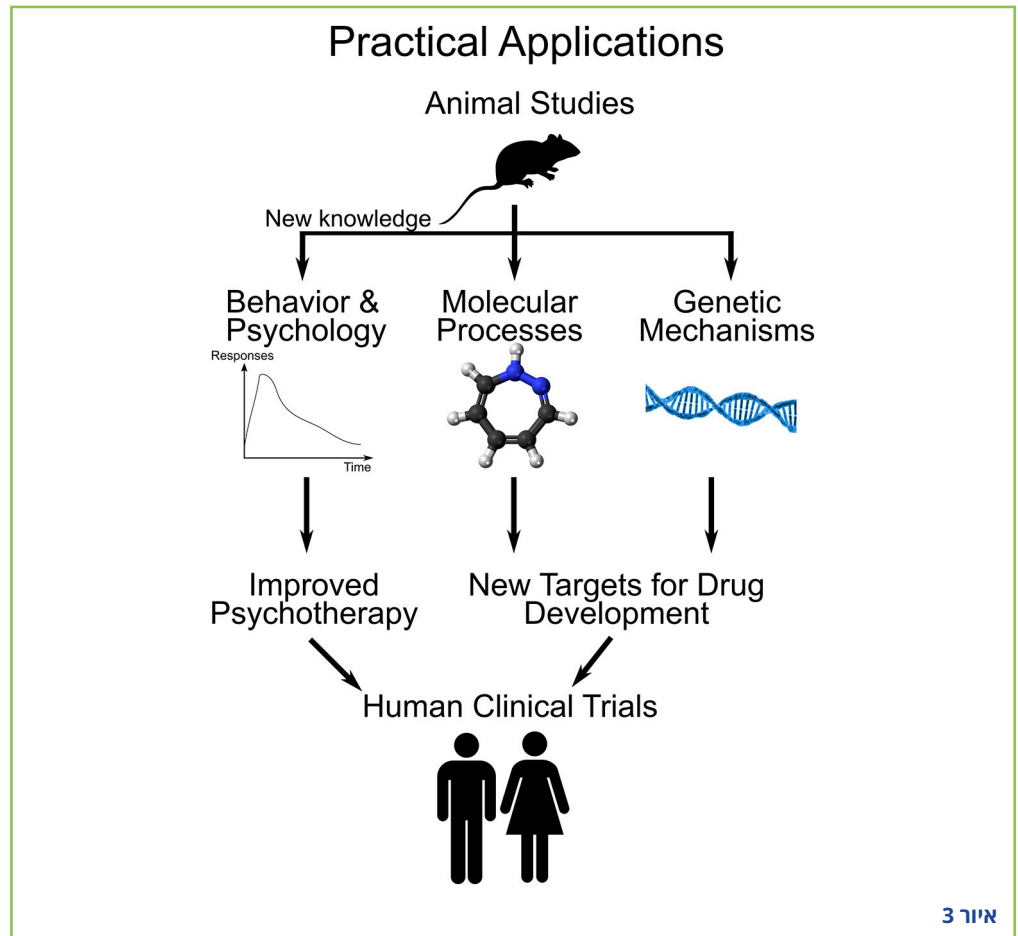
כיצד מחקרי החיות האלה מסייעים לנו להבין התמכרות?

מדענים שחוקרים את האופן שבו רמזים והקשרים פועלים במוח משתמשים במגוון שיטות. הם עשויים להזריק לחיות את הסמים, לעיתים ישירות לתוך אזורים מסוימים במוח. הם עשויים למדוד את האופן שבו תאי עצב מגיבים לרמזים, להקשרים ולסמים. מדענים יכולים גם לחקור את האופן שבו גנים מתקשרים עם התמכרות ועם התנהגות. לדוגמה, גן מסוים עשוי להיעשות פעיל אחרי שחיה נחשפה לאלכוהול במשך זמן רב. לכן, אף על פי שתהליכי ההתניה הקלאסית שמשתמשים בהם כיום במעבדות לעיתים קרובות דומים לה שפבלוב עשה, מדענים לומדים דברים חדשים על האופן שבו התניה פועלת. לדוגמה, על-ידי הזרקת התרופות ישירות לאזורים מסוימים במוח מדענים למדו יותר על אלה אזורים במוח מעורבים בתגובה למצבים של גירוי, שהוא רמז שנהפך מקושר עם משהו שמהווה תמריץ, כמו למשל מזון [3].

למידה על התניה קלאסית והתמכרות בחולדות ובעכברים מסייעת למדענים למצוא טיפולים חדשים. מדענים לוקחים את תוצאות המחקר המבטיחות ביותר מחיות ומנסים ליצור טיפולים חדשים וטובים יותר עבור אנשים (איור 3). לדוגמה, טיפול חדש פוטנציאלי הוא להתמקד ב-orexins, מולקולות שליוח קטנות שמיוצרות על-ידי חלק מסוים במוח שנקרא היפוקמפוס. מדענים חשבו להשתמש בתרופות כדי לנסות לחסום את הודעות בעיקר מאחר שמחקרים על חיות הראו כי ההודעות האלה יכולות לסייע בצריכה מוגברת של אלכוהול ובחזרה לשימוש. לדוגמה, חולדות שאומנו ללחוץ על דוושה כדי לקבל אלכוהול וקיבלו תרופות שחוסמות orexin לא הראו סממנים של חזרה לשימוש באלכוהול במהלך שלב ההשבה [5]. מאחר שתרופות חוסמות orexin בטוחות לשימוש עבור בני אדם, מדענים מציעים שהן צריכות להיבחן במטרה לראות אם הן פועלות עבור התמכרות לאלכוהול [6].

איור 3

יישומים מעשיים למחקר של התמכרות בחיות. מחקרים על התניה קלאסית והתמכרות יכולים לסייע למדענים ללמוד על ההתנהגות ועל ההיבטים הפסיכולוגיים של התמכרות, כמו גם על המנגנונים המולקולריים והגנטיים שלה. תוצאות ההתנהגות יכולות לסייע לפסיכולוגים לשכלל את הייעוץ ואת שיטות הטיפול שלהם, בזמן שהתוצאות המולקולריות והגנטיות יכולות לסייע למדענים לפתח תרופות חדשות. הטיפולים החדשים או המשופרים האלה נבחנים לאחר מכן על אנשים, ואם הם פועלים הם מסייעים לאנשים עם התמכרות לסמים או לאלכוהול.



איור 3

מסקנות

הכלב של פבלוב הראה שחיות יוצרות קשרים בין רמזים לבין דברים אחרים שמהווים תמריצים חזקים, כמו מזון. מדענים למדו מאז שהקשרים המנטליים האלה מתרחשים גם בהתמכרות לסמים, כולל התמכרות לאלכוהול. במעבדה, מדענים משתמשים בחיות כדי לחקור את האופן שבו הקשרים המנטליים או האסוציאציות האלה נוצרים בין רמזים או הקשרים לבין סמים ואלכוהול. מדענים יכולים להשתמש במגוון שיטות במטרה לחקור את האופן שבו המוח מגיב לאסוציאציות האלה בזמן שהן נוצרות, בזמן שטיפול מנסה לשבור אותן, או במהלך הידרדרות חזרה לשימוש. ככל שמדענים לומדים יותר על האופן שבו המוח פועל הם יוצרים טיפולים חדשים שעשויים לסייע יום אחד לאנשים שמתקשים עם התמכרות לסמים ולאלכוהול.

מקורות

1. Pavlov, I. 1927. *Conditional Reflexes: An Investigation of the Physiological Activity of the Cerebral Cortex*. New York, NY: Dover Publications.
2. Jasinska, A. J., Stein, E. A., Kaiser, J., Naumer, M. J., and Yalachkov, Y. 2014. Factors modulating neural reactivity to drug cues in addiction: a survey of human neuroimaging studies. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 38:1–16. doi: 10.1016/j.neubiorev.2013.10.013

3. Sciascia, J. M., Reese, R. M., Janak, P. H., and Chaudhri, N. 2015. Alcohol-seeking triggered by discrete pavlovian cues is invigorated by alcohol contexts and mediated by glutamate signaling in the basolateral amygdala. *Neuropsychopharmacology*. 40:2801–12. doi: 10.1038/npp.2015.130
4. Bouton, M. E., and Swartzentruber, D. 1991. Sources of relapse after extinction in Pavlovian and instrumental learning. *Clin. Psychol. Rev.* 11:123–40. doi: 10.1016/0272-7358(91)90091-8
5. Lawrence, A. J., Cowen, M. S., Yang, H.-J., Chen, F., and Oldfield, B. 2006. The orexin system regulates alcohol-seeking in rats. *Br. J. Pharmacol.* 148:752–9. doi: 10.1038/sj.bjp.0706789
6. Campbell, E. J., Marchant, N. J., and Lawrence, A. J. 2018. A sleeping giant: suvorexant for the treatment of alcohol use disorder? *Brain Res.* doi: 10.1016/j.brainres.2018.08.005

פורסם אונליין: 22 ביוני 2021

נערך על ידי: Jorge Galindo-Villegas, Nord University, Norway

ציטוט: Khoo SY-S (2021) מכלבו של פבלוב לחולדות באמצעות סמים. *Front. Young Minds*. doi: 10.3389/frym.2019.00058-he

תורגם והותאם:

Khoo SY-S (2019) From Pavlov's Dog to Rats Using Drugs. *Front. Young Minds* 7:58. doi: 10.3389/frym.2019.00058

הצהרת ניגוד אינטרסים: המחברים מצהירים כי המחקר נערך בהעדר כל קשר מסחרי או פיננסי שיכול להתפרש כניגוד אינטרסים פוטנציאלי.

COPYRIGHT © 2019 © Khoo 2021. זהו מאמר בגישה פתוחה שמופץ תחת תנאי רישיון Creative Commons Attribution License (CC BY). השימוש, ההפצה או ההעתקה מותרים לשימוש בפורומים אחרים ובלבד שיינתן קרדיט למחברים (המקוריים ולבעל זכויות היוצרים, ושהפרסום המקורי בעיתון זה מצוטט בהתאם למקובל באקדמיה). השימוש, ההפצה או ההעתקה אינם מותרים אם הם אינם עומדים בתנאים אלה.

סוקרים צעירים

CHAIMA, גיל: 16

הי. אני תלמידת תיכון שמתעניינת מאוד במדעים, במיוחד במדעי המחשב. אני אוהבת לקרוא ספרים וללמוד שפות חדשות.

FERGUS, גיל: 14

אני בן 14 ואני לומד ביולוגיה ופיזיקה. אני מנגן על תופים ועל גיטרה קלאסית. אני גם נהנה לצלם תמונות של חיי פרא בטבע ולעשות ספורט, כמו למשל הוקי ובדמינטון.



**JACK, גיל: 14**

אני תלמיד תיכון שלומד פיזיקה, ביולוגיה וכימיה. אני מנגן על גיטרה ונהנה מספורט כולל בדמינסטיון והוקי. לאחרונה השלמתי פרויקט STEM שהוצג בפני קבוצת שופטים ובפני הקהל הרחב בבית הספר שלי. אני מתעניין במדע באופן כללי, אולם במיוחד אני מתעניין בביולוגיה.

JULIAN, גיל: 15

אני תלמיד תיכון שמתעניין בקריירה במקצועות STEM (מדע, טכנולוגיה, הנדסה ומתמטיקה). אני מקווה שיום אחד אהיה אקדמאי ששולח מאמרים לסקירה ב-*Frontiers*.

SCHOOL WITHOUT WALLS, גיל: 13

אנחנו קבוצה של תלמידים שמשותפים במועדון הרובוטיקה. אנו אוהבים ללמוד קונספטים חדשים במתמטיקה ובמדע.

הכותב**SHAUN YON-SENG KHOO**

Shaun Khoo השלים את הדוקטורט שלו בפסיכולוגיה באוניברסיטת דרום ויילס החדשה בסידני, אוסטרליה. במהלך הדוקטורט שלו הוא חקר את תפקידה של מערכת ה-orexin בהתמכרות באמצעות מודלים של חולדות עם אלכוהול, ניקוטין וחיפוש מזון. כיום הוא פוסט-דוקטורנט באוניברסיטת מונטריאול, שם הוא חוקר את מעגלי הניורונים שקשורים בהתמכרות לקוקאין. *shaun.khoo@umontreal.ca

†כתובת הנוכחית: המחלקה לפרמקולוגיה ופיזיולוגיה, הפקולטה לרפואה, אוניברסיטת מונטריאול, מונטריאול, קוויבק, קנדה

Hebrew version
provided by

מחיאון המדע ע"ש בלומפילד ירושלים (ער.)
متحف العلوم على اسم بلومفيلد القدس
Bloomfield Science Museum Jerusalem

