



התפתחות תפקודי ניהול בגיל הצעיר בילדים עם תסמונות גנטיות ידועות

יעל - אסתר לנדאו

בהנחיית : פרופ' ג'ודי אורבך ופרופ' ורדה גרוס-צור

עבודת גמר המוגשת כמילוי חלק מהדרישות
לקבלת התואר "דוקטור לפילוסופיה"
אוניברסיטת בן גוריון בנגב, המחלקה למדעי ההתנהגות



מחקר זה נערך בסיוע מענק מחקר מקרן שלם
הקרן לפיתוח שירותים לאדם עם מוגבלות שכלית התפתחותית ברשויות המקומיות

2009

תוכן העניינים

- [1] תוכן עניינים / 2-3
- [2] רשימת טבלאות / 4
- [3] תקציר בעברית / 5-7
- [4] מבוא: מטרת העבודה כולל הגדרת תזת העבודה / 8-10
- [5] הרקע המדעי לעבודה ועבודות שנעשו ופורסמו בנושא / 11-21
- 5.1 הקשר בין גנטיקה לבין התפתחות המוח / 11
- 5.2 התפתחות האונות הפרונטאליות והקשר לתפקודי ניהול / 12-13
- 5.3 תפקודי ניהול בילדים עם התפתחות תקינה / 13-16
- 5.4 הקשר בין תפקודי ניהול לרמת משכל ולפיגור שכלי / 16-17
- 5.5 תפקודי ניהול בילדים עם תסמונות גנטיות / 17-20
- 5.5.1 ילדים עם תסמונת פראדר ווילי / 17-18
- 5.5.2 ילדים עם תסמונת דאון / 18-20
- 5.6 סיכום סקירת הספרות והשערות / 20-21
- [6] הגישה המחקרית של העבודה, השיטות לפתרון השאלה ושלבי הביצוע / 22-28
- 6.1 נבדקים / 22-23
- 6.2 כלים / 24-27
- 6.3 מהלך המחקר / 27-28
- 6.4 עיבודים סטטיסטיים / 28
- [7] ממצאים / 29-39
- 7.1 השערה ראשונה / 29-31
- 7.2 השערה שניה / 31-34
- 7.3 השערה שלישית / 35
- 7.4 השערה רביעית / 35
- 7.5 השערה חמישית / 36
- 7.6 עיבודים נוספים / 37-39
- [8] דיון וניתוח / 40-50

8.1 פער בין גיל מנטלי ורמת תפקוד בתפקודי ניהול/ 41-44

8.2 תפקודי ניהול בתסמונות עם אתיולוגיה שונה/ 44-46

8.3 האם זמן השלמת מטלה או תיווך יכולים לשמש הסבר לממצאים שהתקבלו?/ 47-48

8.4 אם קיים קשר בין תפקוד אדפטיבי לתפקודי ניהול?/ 48-49

8.5 ממצאים נוספים/ 49-50

[9] ההשלכות של המחקר/ 51-53

[11] רשימת המקורות/ 54-66

[12] תקציר באנגלית/ 67-70

רשימת טבלאות

רשימת טבלאות:

טבלא 6.1. סיכום מאפייני אוכלוסיית המחקר / 22

טבלא 6.2. סיכום מאפייני קבוצת המחקר / 22

טבלא 6.3. סיכום מאפייני קבוצת המחקר המותאמים / 22

טבלא 7.1. ממוצעי הקבוצות (ציוני Z) במדדי תפקודי ניהול – קוגניטיבי / 28

טבלא מספר 7.2. ממוצעי הקבוצות (ציוני Z) במדדי תפקודי ניהול – התנהגותי – שאלון

BRIEF-P הורים / 29

טבלא מספר 7.3. ממוצעי הקבוצות (ציוני Z) במדדי תפקודי ניהול – התנהגותי – שאלון

BRIEF-P מורים / 30

טבלא 7.4. ממוצעי קבוצת הילדים עם תסמונת פראדר ווילי (PWS) והילדים עם תסמונת דאון

(DS) (ציוני Z) במדדי תפקודי ניהול – קוגניטיבי / 31

טבלא מספר 7.5. ממוצעי קבוצת הילדים עם תסמונת פראדר ווילי (PWS) והילדים עם תסמונת

דאון (DS) (ציוני Z) במדדי תפקודי ניהול – התנהגותי – שאלון BRIEF-P הורים / 32

טבלא 7.6. ממוצעי קבוצת הילדים עם תסמונת פראדר ווילי (PWS) והילדים עם תסמונת דאון

(DS) (ציוני Z) במדדי תפקודי ניהול – התנהגותי – שאלון BRIEF-P מורים / 33

טבלא 7.7. ממוצעי מדד זמן ביצוע (ציוני Z) במטלות תפקודי ניהול / 35

טבלא 7.8. ממוצעי מדד מיקוד-עידוד-דרבון (ציוני Z) במטלות תפקודי ניהול / 35

טבלא 7.9. מתאמי פירסון בין דרגת ההתפתחות של תפקודי ניהול (EF) (קוגניטיבי והתנהגותי)

לבין רמת התפקוד האדפטיבית בקבוצות המחקר / 36

טבלא 7.10. ממוצעי הקבוצות (ציוני Z) במדדי שאלון התנהגותי – שמולא על-ידי

המאבחנות / 37

טבלא 7.11. ממוצעי קבוצת הילדים עם תסמונת פראדר ווילי (PWS) והילדים עם תסמונת דאון

(DS) (ציוני Z) במדדי שאלון התנהגותי – שמולא על-ידי המאבחנות / 38

[2] תקציר:

תפקודי ניהול ומרכזיותם בגיל הרך הוא נושא הזוכה להתעניינות גוברת, הן בילדים עם התפתחות תקינה והן בילדים עם הפרעות התפתחותיות (Marlowe, 2000). לעתים קרובות תפקודי ניהול משווים אותם למנצח בתזמורת, המתאם ומנהל תפקודים קוגניטיביים שונים בכדי להגשים מטרות עתידיות (Goldberg, 2000). תפקודי ניהול מקושרים אנטומית לאונה הפרה פרונטאלית, אחד מאותם אזורים מוחיים שהם יותר תלויי תורשה מאחרים (Thompson et al., 2001), מרלוב (Marlowe, 2000) טוען לפגיעות רבה יותר של אזורים אלה אצל ילדים עם תסמונות גנטיות של פיגור ומציין שהתפקוד שלהם לעתים קרובות נמוך יותר מהמצופה על-פי גילם המנטלי. פנינגטון ובנטו (Pennington & Bennetto, 1998) מציעים שבבסיס פער זה נמצא ליקוי בתפקודי ניהול, ושגודל הפער משתנה מתסמונת לתסמונת. בהתאמה, המטרה במרכזית של המחקר שלנו היתה לבדוק את הקשר בין גיל מנטלי ותפקודי ניהול בילדים צעירים עם תסמונות גנטיות של פיגור. שאלות נוספות שנבדקו היו הקשר בין תפקודי ניהול ותפקוד אדפטיבי. בנוסף נבדקו שני משתנים נוספים: ההשפעה של יחסי הגומלין בין מהירות לדיוק (speed/accuracy tradeoff) והשפעה של מידת התיווך הניתנת על הביצוע במטלות של תפקודי ניהול. חמישים ושמונה ילדים, ששפת האם שלהם עברית השתתפו במחקר, עשרים ותשעה ילדים בקבוצת המחקר (גיל מנטלי ממוצע = 50.94 ± 11.97): שנים עשר ילדים עם תסמונת פראדר ווילי ושבע עשרה ילדים עם תסמונת דאון. קבוצת הביקורת כללה עשרים ותשעה ילדים (גיל מנטלי ממוצע = 53.63 ± 11.25), כאשר לכל ילד מקבוצת הביקורת הותאם ילד על-פי גיל מנטלי, מין ורקע סוציו-אקונומי מקבוצת המחקר. תסמונת פראדר ווילי היא תסמונת כרומוזומאלית, המאופיינת על-ידי היפוטוניה בילדות, איחור התפתחותי, קומה נמוכה, בעיות התנהגות, רעב בלתי נשלט המתפתח בשנות הילדות המוקדמות והשמנה המהווה סכנת חיים, היפוגונדיזם, ומראה אופייני. האתילוגיה הגנטית של תסמונת פראדר ווילי מורכבת ונגרמת כתוצאה מחסר בביטוי של אזור מסוים באלל

האבהי של כרומוזום 15 (אזור q13-q11). השכיחות של תסמונת פראדר ווילי נעה בין

1:10,000 ל-1:25,000 לידות, עם שכיחות דומה בבנים ובנות.

תסמונת דאון היא אחד הגורמים השכיחים לפיגור ולמומי לב. בנוסף למראה האופייני, תסמונת דאון קשורה לבעיות רפואיות נוספות: מומים במערכת העיכול, סיכון מוגבר ללוקמיה, בעיות במערכת החיסון, ומאפיינים הדומים לאלצהיימר. האתיולוגיה של תסמונת דאון, אצל מרבית הילדים, היא טרזיומיה בכרומוזום 21. השכיחות של תסמונת דאון היא 1:600 לידות, כאשר השכיחות גבוהה במעט אצל בנים בהשוואה לבנות 1:3:1.

ההערכה של הילדים התקיימה בשני מפגשים, כאשר במפגש הראשון הילדים נבדקו בבטרייה כוללנית של תפקודי ניהול ובמפגש השני הועבר לילדים מבחן להערכת רמת התפקוד הקוגניטיבית שלהם. ההורים והמורים מילאו שאלון להערכת תפקודי ניהול, במטרה להעריך תפקודי ניהול בסביבה הביתית והבית ספרית. בנוסף ההורים עברו ראיון להערכת רמת התפקוד האדפטיבית של ילדם.

עבור כלי ההערכה המעבדתיים, בכדי לצמצם את ריבוי המשתנים (data reduction) נבנו אינדקסים המייצגים ממדים שונים של תפקודי ניהול שנכללו במחקר: אינהיביציה, זיכרון עבודה, שטף ותכנון ומדד כולל של תפקודי ניהול. מדדים דומים ניתן היה להפיק מן השאלונים להערכת תפקודי ניהול להורים ולמורים. בנוסף נבנו מדדים המייצגים זמן תגובה ותיווך.

הממצאים תומכים בהשערת המחקר המרכזית, שהילדים עם תסמונות גנטיות של פיגור תפקודי הניהול שלהם נמוכים באופן מובהק בהשוואה לילדים עם התפתחות תקינה המתואמים על-פי גיל מנטלי. ממצאים אלה התקבלו הן עבור הכלים המעבדתיים והן עבור השאלונים.

בהשוואה בין הילדים בתוך קבוצת המחקר נמצא שהילדים עם תסמונת דאון,

המתואמים בגיל מנטלי לילדים עם תסמונת פראדר ווילי תפקודו נמוך באופן מובהק בכלי ההערכה במעבדה. השאלונים להערכת תפקודי ניהול לא הבחינו בין שתי הקבוצות.

ממצאים נוספים שהתקבלו מן המחקר: נמצא קשר מובהק בין רמת התפקוד האדפטיבי לתפקוד בכלי ההערכה המעבדתיים של תפקודי ניהול, הן בקבוצת המחקר והן בקבוצת הביקורת. בנוסף יחסי הגומלין בין מהירות לדיוק ומידת התיווך שניתנה לילד אינם יכולים לשמש הסבר לממצאים שהתקבלו, ורק מדגישים את מידת החומרה של הקשיים בתפקודי ניהול של הילדים בקבוצת המחקר. ממצא מעניין שהתקבל במחקר שלא היה קשר מובהק בין הביצוע בכלי

ההערכה המעבדתיים לשאלונים להערכת תפקודי ניהול, הן בקבוצת המחקר והן בקבוצת הביקורת.

ממצאי המחקר מצביעים על האפשרות לכלול ליקוי בתפקודי ניהול, גם אם לא כמאפיין ייחודי, בפנוטיפ של שתי התסמונות שנכללו במחקר זה. בהתבסס על הידע הקיים לגבי ההשפעה של גנים על התפתחות המוח, סביר להניח שקשיים בתפקודי ניהול יאפיינו גם תסמונות נוספות עם אתילוגיה גנטית. בנוסף, המחקר מאושש את הטענה שהפער בין גיל מנטלי לבין רמת התפקוד בתפקודי ניהול שונה מעבר לתסמונות. סוגיה הדורשת חקירה נוספת היא האם רמת החומרה של הליקוי בתפקודי ניהול קשורה לתסמונת הספציפית או לגודל הפער בין גיל כרונולוגי לגיל מנטלי או לשילוב ביניהם. שאלה נוספת בעקבות מחקר זה היא מידת היישומיות של שאלונים להערכת תפקודי ניהול באוכלוסייה של ילדים עם פיגור.

ההשלכות התיאורטיות של מחקר זה הן בדגש המוצע לחשיבות של תפקודי ניהול בתפקוד הכולל של ילדים עם תסמונת גנטיות של פיגור. ברמה המעשית אנו מציעים לכלול באופן שגרתי הערכה של תפקודי ניהול (סריקה או הערכה כוללנית) בהערכה של ילדים עם הפרעות התפתחותיות. ההתערבויות המוצעות לילדים עם קשיים בתפקודי ניהול מתמקדות בתיווך ודגש על תהליך החשיבה ופחות על התוצר. מחקרי אורך ורוחב יכולים להוסיף ידע חשוב בדיון המתגבש לגבי תפקודי ניהול בילדים בגיל הצעיר.

מילות מפתח: תפקודי ניהול, נוירופסיכולוגיה התפתחותית, פיגור שכלי, תסמונות גנטיות, תסמונת פראדר ווילי, תסמונת דאון.

[4] מטרת העבודה כולל הגדרת תזת העבודה:

המטרה המרכזית של המחקר הייתה ללמוד על ההתפתחות של תפקודי ניהול בגיל הצעיר תוך בחינה של אוכלוסיות עם תסמונות גנטיות ידועות ותוך השוואה ביניהם לבין ילדים עם התפתחות תקינה המותאמים בגיל מנטלי. **הגישה התיאורטית המנחה בעבודה זו היא הגישה האטיולוגית לחקר תפקודי ניהול:** ההנחה הבסיסית היא שאחד המדדים לחומרת הנזק ההתפתחותי הוא מועד התרחשות הנזק. כמו-כן, ידוע שאיברים המתפתחים זמן ארוך יותר בהשוואה לאחרים הנזק בהם יהיה גדול יותר. מבחינת ההתפתחות המוחית - הצרבולום והאונות הפרה-פרונטאליות, שני אזורים המקושרים לתפקודי ניהול, מתפתחים מאוחר יחסית ובמשך זמן רב יותר. לכן, לאור הראייה ההתפתחותית, ניתן לצפות שאזורים אלה יפגעו בצורה נרחבת יותר בעקבות פגיעה גנטית. ומכאן, שבהתבסס על הידע הקיים לגבי התפתחות תקינה, בדיקת תפקודי ניהול בילדים עם תסמונות גנטיות של פיגור שכלי, שבהן האטיולוגיה ידועה ושהפנוטיפ ההתנהגותי נחקר באופן נרחב, תאפשר ניסיון לקשר בין גנוטיפ לפנוטיפ ולשינויים אפשריים באזורים מוחיים ספציפיים (Aram & Eisle, 1992; Baumgardner, Green & Reiss, 1994; Esslinger, 1996; Leckman & Lombroso, 1998).

בספרות הניירו-פסיכולוגית ובספרות מדעי המוח מצוטטת רבות אמירתה של דנקלה (Denckla, 1996, עמ' 265) "...שההבדל בין ילד למבוגר שוכן בהתהוות של תפקודי ניהול (executive functions)". המונח "תפקודי ניהול" מייצג, באופן כללי, את היכולת לארגן ולהשתלב בהתנהגות מעבר לזמן ובמטרה להשיג מטרות עתידיות. במונח זה נכללים מגוון כישורים, כגון, ביצוע רצף פעולות, גמישות, עיכוב תגובה ותכנון וארגון התנהגויות (Welsh & Pennington, 1988). תפקודי ניהול באים לידי ביטוי במישורים שונים: קוגניטיביים, מוטוריים, חברתיים-רגשיים ו/או מוטיבציוניים-אישיותיים (Esslinger, 1996). יש לציין, שהשימוש במונח "תפקודי ניהול" ו"תפקודים פרה-פונטאלים" נעשה לחילופין ומכוון לאותם תפקודים אצל חוקרים רבים (Denckla, 1996; Welsh & Pennington, 1988).

באופן אירוני, בה במידה שידועה החשיבות של תפקודי ניהול להתנהגות מסתגלת ונעשה שימוש נרחב במונח, קיים ויכוח מהותי לגבי הגדרת תפקודי הניהול, וכיצד ניתן בצורה הטובה ביותר לאמוד, לאורך החיים, את אותן התנהגויות המייצגות מונח זה (Welsh, 2001). בנוסף,

עולה השאלה האם בגילאים שונים יש צורך בהגדרה אופרציונאלית מעט שונה של תפקודי ניהול (Welsh, 2001).

באופן היסטורי הזהות שנוצרה בין מיקום נוירו-אנטומי, התנהגות וכלי מדידה גררה אחריה מסקנות מוטעות באשר למהלך ההתפתחותי של תפקודי ניהול. לדוגמא, מתפקוד מונמך במטלת מיון קלפים על-שם ווסקונסון (Wisconsin Card Sorting Task, WCST) (Heaton, 1981), הסיקו שתפקודי ניהול מתפתחים אחרי גיל עשר שנים (למשל, Smith 1983). הצהרות מעין אלו התאימו לגישה שלילדים צעירים חסרה יכולת לאינהיביציה, הם מוסחים ויש להם קושי לעבור ממטלה למטלה. בהמשך, שני תהליכים ביססו את התפיסה שתפקודי ניהול מקורם כבר בילדות המוקדמת: היכולת לאמוד ולהגדיר תפקודי ניהול כבר בילדות המוקדמת, והקישור שנעשה בין מטלות אלה לתפקוד פרה-פרונטאלי.

כיום חוקרים מסכימים ביניהם לגבי קיומם של תפקודי ניהול כבר בגיל הרך וממקדים שני מרכיבים שהם מרכזיים בתפקודי ניהול בגיל זה: זיכרון עבודה (working memory) והיכולת לאינהיביציה (inhibition) (למשל, Denckla, 1996; Roberts & Penington, 1996).

במונח "זיכרון עבודה" הכוונה היא ליכולת לאחסון ומניפולציה של מספר פרטי אינפורמציה במקביל בטווח המיידי. למונח "אינהיביציה" קיימות הגדרות שונות בספרות הדנה בהתפתחות קוגניטיבית וחברתית - כאשר באופן כללי מדובר באותה יכולת להתעלם מהפרעה ולשלוט בתהליכי מחשבה או פעולה, שאינם רלבנטיים למטלה או למשימה (Lezak, 1995).

העובדה שקיימת הסכמה זו, הן לגבי קיומם והיכולת לאמוד תפקודי ניהול בגיל הצעיר והן לגבי שני המרכיבים העיקריים, זיכרון עבודה ואינהיביציה, מותירה לא מעט שאלות פתוחות. למשל, אפיון השינויים בתפקודי ניהול במהלך ההתפתחות: האם אנו מדברים על שינויים כמותיים ו/או איכותיים? לעניינינו, די בהסכמה שהוצגה כדי להתקדם במחקר המוצע, וזאת כדי להימנע מן הכשל אותו מציגים בפנינו בורקובסקי ובורק (Borkowski & Burke, 1996), עמ' 244: "חוסר ההתקדמות בחקר תפקודי ניהול סביר שהוא קשור לכשל לבסס משמעות משותפת בתחומי מחקר פסיכולוגי, נוירו-פסיכולוגי וחינוכי".

אסלינגר (Eslinger, 1996) מציע שלוש אוכלוסיות שהן רלבנטיות לבדיקת המודל הנוירו-פסיכולוגי של תפקודי ניהול: הראשונה - מבוגרים עם פגיעת ראש נרכשת, לתיקוף הבסיס הנוירו-אנטומי של תפקודי ניהול ולהרחבת המידע מעבר לאונות הפרה-פרונטאליות בלבד.

השניה - מעקב התפתחותי אחר ילדים עם התפתחות תקינה, המאפשר למידה על תפקודי הניהול לאורך ההתפתחות הנורמלית. השלישית - הפרעות נזיר-גנטיות ספציפיות שבהן קיימת האפשרות לעקוב אחר מאפייני תפקודי הניהול לאורך השנים ולנסות למצוא קשר בין המאפיינים הגנטיים/נזיר-אנטומיים לבין התפקוד ההתנהגותי-קוגניטיבי. ספציפית, תפקודי ניהול בהפרעות נזיר-גנטיות עם אטיולוגיה ידועה נבדקו בילדים עם פנילקטוריה, בילדים עם נזיר-פיברומטוזיס, ובבנות עם תסמונת ה-X השביר.

במחקר הנוכחי נבדקו שתי קבוצות של ילדים עם תסמונות גנטיות ידועות, שדרך ההורשה שלהן שונה: הקבוצה הראשונה - ילדים עם תסמונת פראדר-ווילי, תסמונת גנטית כרומוזומלית, הפוגעת בבנים ובבנות באופן שווה, שכיחות התופעה 1:10,000-1:25,000 לידות. בתסמונת זו אין ביטוי גנטי לאל האבהי באזור 15q11-13 ה"מוחתם", כלומר לא עבר שעתוק או תרגום ורק האלל האמהי בא לידי ביטוי (Cassidy & Schwartz, 1998). הקבוצה השנייה - ילדים עם תסמונת דאון, תסמונת גנטית כרומוזומלית, המופיעה כתוצאה משכפול מלא או חלקי של כרומוזום 21 שבה השכיחות המדווחת היא 1:600 לידות (Cody & Kamphaus, 1999). מונח מרכזי נוסף המשתלב בדיון בתסמונות של פיגור שכלי הוא "התנהגות אדפטיבית", המוגדרת כ"איכות התפקוד היומיומי בהתמודדות עם דרישות הסביבה" (Loveland & Tunali, 1998; Kotoski, 1998, עמ' 521). למרות החשיבות הרבה של תפקוד אדפטיבי בתסמונות של פיגור שכלי ידוע מעט בתסמונות השונות על יחסי הגומלין בין כישורים אדפטיביים, מהלך התפתחותי והקשר לרמת משכל ותפקוד כולל (Dykens, Hodapp & Finucane, 2001; Korkman, 2000; Loveland & Tunali-Kotoski, 1998). כמו-כן, קיימים מחקרים מעטים שבדקו את הקשר בין תפקוד אדפטיבי לתפקודי ניהול (למשל, Liss et al., 2001).

הגישה היישומית המנחה בעבודה זו היא הגישה הנזיר-פסיכולוגית התפתחותית לחקר תפקודי ניהול, תוך שימוש בכלי מדידה נזיר-פסיכולוגיים התפתחותיים מוכרים המתאימים גם לבדיקת ילדים עם התפתחות תקינה וגם לבדיקת ילדים עם התפתחות בלתי תקינה.

השערה המרכזית של המחקר היא: שילדים עם תסמונות גנטיות יתפקדו במטלות של תפקודי ניהול באופן מונמך יחסית למצופה על-פי גילם המנטלי.

[5] סקירת ספרות - הרקע המדעי לעבודה ועבודות שנעשו ופורסמו בנושא:

5.1 הקשר בין גנטיקה לבין התפתחות המוח: המידה בה גנים וסביבה קובעים מבנה ותפקוד מוחי היא בעלת חשיבות מכרעת. ישנו מידע ביחס לתסמונות ספציפיות על הקשר בין גנים לבין המבנה המוחי, והמידה בה שונות גנוטיפית נמצאת בבסיס השונות הרבה בין מוחות. לדוגמא, בתסמונת דאון, עקב ההפרעה הגנטית קיימים רק מחצית ממספר הנוירוונים (Menkes & Falk, 2000). בנוסף, ידוע שיכולות קוגניטיביות רבות עוברות בהורשה עם השפעה גנטית בולטת על מנת משכל, על יכולות מרחביות ושפתיות, על מהירות תפיסתית ואף על מספר משתנים אישיותיים, כמו תגובה רגשית ולחץ. בהינתן חשיבות להשפעת גורמים גנטיים וסביבתיים בסביבה התוך רחמית ולאורך החיים על עיצוב ההתפתחות הפיזית של המוח, הניסיון היום הוא למפות תבניות של מבנים מוחיים הנמצאים באופן מוצהר תחת השפעה גנטית. ישנו ניסיון לבדוק האם שינויים מבניים אלה יבואו לידי ביטוי גם בשינויים שניתן למדוד אותם, בתפקוד קוגניטיבי. אחד המשתנים המבניים, שהויסות שלו הוא גנטי, הוא הפיזור של החומר האפור על-פני הקורטקס. זוהי הגישה המנחה את עבודותיהם של תומפסון וחבי (Thompson et al., 2001).

נשאלת השאלה מה הקשר בין קרבה גנטית משפחתית או תסמונתית ומבנה המוח. תומפסון וחבי (Thompson et al., 2001) באמצעות מיפוי מוחי תלת-ממדי מצאו רצף גנטי שבו מבנה מוחי היה דומה יותר בהתאם למידת הקרבה; וכך מצאו שמוחות של תאומים זהים דומים יותר ממוחות של תאומים לא זהים והאחרונים דומים יותר ממוחות של אנשים ללא קרבה ביניהם. החוקרים ציפו למצוא שאזורים מסוימים בקורטקס יהיו תלוי תורשה יותר מאחרים. הם מצאו מתאם של 95%-100% בין תאומים זהים באזורים קורטיקאליים פרונטאליים, שפתיים ובאזורים אסוציאטיביים פריטו-אוקסיפיטלים. ממצאים אלה מצביעים על האפשרות ששונות באזורים אלה ניתן לייחס במידה רבה להבדלים גנטיים.

במחקר חלוץ שבדק את הקשר בין אזורים אלה לבין תפקוד אינטלקטואלי (כפי שנמדד על-ידי ה-"g" של ספירמן) (Spearman, 1904) נמצא, שהבדלים בפיזור כמות החומר האפור באזור הפרונטאלי היו מקושרים באופן מובהק להבדלים בתפקוד אינטלקטואלי. ממצאים דומים לממצאיהם של תומפסון וחבי (Tompson et al., 2001) נמצאו על-ידי דונקן וחבי (Duncan et al., 2000), שמצאו קשר מובהק בין אינטליגנציה לבין פעילות מטבולית באזורים פרונטאליים.

הקשר בין גנטיקה לבין האונות הפרונטאליות משמש בסיס לדיון בתפקודי ניהול.

5.2 התפתחות האונות הפרונטאליות והקשר לתפקודי ניהול: תפקודי ניהול קשורים, כאמור, בעיקר לתפקוד האונות הפרה-פרונטאליות. נקודת המוצא בבחינת הקשר בין האונות הפרונטאליות לתפקודי ניהול היא שהתפתחות מבנית חייבת להקדים התפתחות תפקודית. ומכאן, בהתבסס על הנחה זו, התפתחות נוירו-אנטומית למשל, היווצרות סינפסות תהווה בסיס להופעה של פונקציה במערך עצבי נתון (Huttenlocher & Dabholker, 1997). בין חוקרים בתחום מדעי המוח קיימת מידה של אי הסכמה לגבי מהלך השינויים ההתפתחותיים באונות הפרונטאליות ולגבי אפיונם. באופן כללי ההרכב המבני של התאים (cyto-architecture) באונות הפרה-פרונטאליות מבוסס כבר בלידה, אך השינויים באזור זה נמשכים לתוך גיל ההתבגרות (Fuster, 1997).

בספרות מדעי המוח מתוארים מדדים שונים לבחינת התפתחות המוח לדוגמא, מיאליניזציה, הנצת דנדריטים ויצירת סנפסות. מדדים אלה מאפשרים לקשר בין עיתוי מהלך נוירו-התפתחותי לבין התפתחות פונקציה קוגניטיבית, כאשר נשאלת השאלה האם התפתחות המוח היא ליניארית או בעלת קצב התפתחותי משתנה (למשל, Goldman-Rakic, Bourgeois & Rakic, 1997 ו-Huttenlocher & Dabholker, 1997) או מחזורית (Thatcher, 1994).

טיאצ'ר (Thatcher, 1994) הציע מודל להתפתחות קורטיקאלית המתבסס על ניתוח ההתפתחות בקוהרנטיות ב-א.א.ג. (EEG coherence). על-פי מודל זה, עליה במידת הקוהרנטיות מבטאת עליה במספר הקשרים הבין תאיים או בעוצמתם בין אזורים קורטיקאליים, ולהיפך כאשר אנו מדברים על ירידה בקוהרנטיות. הקוהרנטיות נמדדה בין אזורים קדמיים לאזורים אחוריים. טיאצ'ר (Thatcher, 1994) מציע, שהתנדודות הנ"ל הן ביטוי ליצירה ולהכחדה של סנפסות. בהתבסס על ניתוח מדגם של 436 ילדים בגילאי חצי שנה עד 16 שנים זיהה תבנית חוזרת של "הבזקי גדילה" המעוגנים בשלושה מחזורים בני ארבע שנים כל-אחד: מחזור ראשון - גילאי 18 חודשים עד חמש שנים; מחזור שני - גילאי חמש עד עשר שנים; מחזור שלישי - 10 עד 14 שנים. מחזורים אלה מייצגים מדרגות התפתחות ספיראלית, שבהם מבנים מוחיים משתנים באופן תקופתי. שינויים אלה מאפשרים עיצוב מבני, שיתאים את המבנה הפונקציונאלי-נוירונאלי לאפיון הדינמי של הדרישות המופנות על-ידי הסביבה המשתנה. כל אחד ממחזורים אלה כולל בתוכו תת-שלבים, בהם יש התפתחות מואצת או מואטת של יצירת סנפסות בקורטקס האחורי, והדבר קורה בתלות בהשפעת הקורטקס הקדמי על האחורי.

וולש (Welsh, 2001) מציעה מודל המשלב בין מודל להתפתחות המוח לבין ביצוע מטלות של תפקודי ניהול. במודל זה קיים קישור בין המודל המחזורי של טאצ'ר (Thatcher, 1994) לבין ביצוע בגילאים שונים במטלות הבודקות תפקודי ניהול. וולש (Welsh, 2001) מנסה לקשר בין כל אחד משלושת המחזורים במודל זה לבין הידע הקיים לגבי התפתחות תפקודי ניהול:

I. במחזור הראשון (טווח גילאים 18 חודשים עד חמש שנים): הופעה של זיכרון עבודה, יכולת לאינהיבציה ויכולת פשוטה למעבר בין תבניות תגובה (set shifting). היכולת לבקרה מוטורית מיומנת ביותר בשלב זה.

II. במחזור השני (טווח גילאים חמש עד עשר שנים): שיפור ביכולת תכנון, בזיכרון עבודה, באינהיבציה ובגמישות במעבר בין תבניות תגובה. תלוי מטלה ותחום שיפור התפתחותי מהותי נצפה בכישורים אלה בגילאי שש, שמונה ועשר שנים.

III. במחזור השלישי (טווח גילאים עשר עד 14 שנים): המשך התפתחות תפקודי ניהול בתוך ומעבר לטווח גילאים זה. בטווח הגילאים עשר עד 12 שנים, עבור חלק מן המטלות של זיכרון עבודה מילולי, אינהיבציה וגמישות במעבר בין תבניות תגובה, מופיעה יכולת ביצוע ברמה של מבוגרים. קיימת, בשלב זה, התפתחות מואצת בביצוע מטלות של תפקודי ניהול הדורשות שילוב בין מספר כישורי תפקודי ניהול, למשל זיכרון עבודה, אינהיבציה ותכנון. הגישות שהוצגו להלן מהוות מסגרת תיאורטית לקשר בין המהלך ההתפתחותי של תפקודי ניהול וגישות להבנת ההתפתחות של האונות הפרונטאליות. בסעיף הבא ארחיב בהצגת הידע הקיים לגבי תפקודי ניהול בילדים, בגיל הצעיר, עם התפתחות תקינה.

5.3 תפקודי ניהול בילדים עם התפתחות תקינה: בעשור האחרון פסיכולוגים התפתחותיים שמו

לב לקשר בין ביצוע במשימות פיאגיאניות, כמשימת AnotB ותפקוד האונות הפרונטאליות (פירוט לגבי מטלה זו ראה בפרק 'כלים'). חוקרים אלה הסיקו, שתפקודי ניהול ניתנים למדידה כבר בילדות המוקדמת (Diamond, 1991). בספרות הנוירו-פסיכולוגית התפתחותית מטלת AnotB זכתה לציטוט נרחב לאור הקישור שאפשרה בין הידע הקיים לגבי תפקודי ניהול בגיל בית-ספר ואצל מבוגרים לבין תפקוד ילדים בגיל הצעיר יותר (Espy, Kaufman, McDiarmid & Glisky, 1999).

עדויות מקדימות להתפתחות תפקודי ניהול קיימות כבר בשנת החיים הראשונה, ליכולות של התינוק לאינהיביציה של תגובות סנסו-מוטוריות (Diamond, 1988). דיימונד (Diamond, 1988) טוענת שההתפתחות המאפשרת התקדמות קוגניטיבית בפתרון השלבים השונים של מטלת AnotB הינה באזור האונות הפרה-פרונטאליות. לדעתה, אזור זה קשור הן ליכולות זיכרון העבודה והן ליכולות העיכוב הנדרשות על מנת להצליח במטלה (Diamond, 1988). שתי יכולות אלה, אינהיביציה וזיכרון עבודה, נמצאו כמרכיבים המרכזיים בתפקודי ניהול בגיל הרך (למשל, Denckla, 1996; Espy, Kaufman, McDiarmid & Glisky, 1999; Roberts & Penington, 1996).

היכולת להתעלם מגירויים סביבתיים בעת ביצוע מטלה, הולכת ומשתכללת בעיקר בשש השנים הראשונות לחיים (Carlson, 1997; Kochanska, Murray, Jacques, Koenig & Vandegest, 1996; Kochanska, Murray & Coy, 1997; Reed, Pien & Rothbart, 1984). ניג (Nigg, 2000) מוסיף, ששימוש זה במונח "אינהיביציה" במדעי המוח חופף למונח של בקרת מאמץ (effortful control) שהינו ממרכיבי הטמפרמנט, על-פי רוטבארט ואהאדי (Rothbart & Ahadi, 1994). בבקרת מאמץ ההנחה היא, שקיימת יכולת לבקרה רצונית על פעולות. רוטבארט ואהאדי (Rothbart & Ahadi, 1994) מציינים שהמקבילה אינה רק מושגית אלא גם זהה מבחינת הבסיס המוחי המוצע.

המושג המרכזי הנוסף בתפקודי ניהול הוא "זיכרון עבודה", שהוא היכולת לאחסון של מספר פרטי אינפורמציה ויישומם במקביל. הדיון התיאורטי במושג זה מעלה שתי שאלות מרכזיות: הראשונה - האם זיכרון עבודה הוא יכולת כללית או יכולת שהיא ספציפית לתחום (למשל, יכולת שמיעתית-מילולית למול יכולת ויזו-מרחבית); השנייה - האם השיפור עם הגיל בזיכרון עבודה קשור לשיפור ביעילות העיבוד או לשיפור בקיבולת. מחקרים שונים תומכים במודל הקיבולת הכללית כאשר עם העלייה בגיל ניתן לנבא באופן ליניארי שיפור ביכולת זיכרון עבודה, ללא תלות בתחום הנבדק (למשל Swanson, 1996; Luciana & Nelson, 1998). בנוסף, לוציאנה ונלסון (Luciana & Nelson, 1998) מצאו שההתקדמות הליניארית עם העלייה בגיל, במטלות של זיכרון עבודה, ניתן לייחס להבשלה של האונות הפרונטאליות וליצירת קשרים בין האונות הפרונטאליות לאזורים מוחיים נוספים.

סוונסון (Swanson, 1996) מעלה את השאלה של יחסי הגומלין בין זיכרון עבודה לבין אינהיבציה, וטוען כי ניתן להסביר הבדלים אינדיבידואליים בזיכרון עבודה במונחים של בשלות ויעילות מנגנוני אינהיבציה. רוברטס ופנינגטון (Roberts & Penington, 1996) אף הם מתייחסים ליחסי הגומלין בין זיכרון עבודה לבין אינהיבציה, ומציעים סיבתיות הפוכה, שקשיים ספציפיים באינהיבציה הם תוצאה של תפקוד לא יעיל של זיכרון עבודה.

קיימת תמיכה ביולוגית לקשר בין התפתחות של אונות קדמיות והתפתחות של היכולת לאינהיבציה: האונות הקדמיות נמצאו כקשורות לתהליכי אינהיבציה ולתפקודי ניהול באופן כללי (למשל, Fletcher, 1996; Roberts & Penington, 1996; Stuss, 1992). העדויות במקורן הינן מילדים עם פגיעות ראש ומילדים עם פנילקטנוריה. תפקוד פגוע של ילדים במטלות אלה דומה לתפקוד של מבוגרים עם פגיעות באונות הפרונטאליות. מחקרים בפרימטים עם פגיעה מסוג זה מצאו קשיים דומים בכישורי אינהיבציה - למשל, דיאמונד ודואר (Diamond & Doar, 1989) מדווחות שקופים עם פגיעה דורסו-לטראלית פרה-פרונטאלית תפקדו במטלות AnotB בדומה לתינוקות בני עשרה חודשים, כלומר לא הצליחו לעשות אינהיבציה לתגובה הראשונית (כמו להושיט את היד למקום בו החביאו את החפץ).

במחקר אורך ניסו בל ופוקס (Bell & Fox, 1992) לקשר בין ביצוע במטלת AnotB לבין שינויים ב-א.א.ג. החוקרים מצאו התפתחות (maturation) של ה-א.א.ג. במקביל לשיפור בביצוע במטלת ה-AnotB. בל (Bell, 1998) מדגישה שבמהלך מחצית השנה השנייה של השנה הראשונה לחיים (חודשים 6-12) ישנה התפתחות (maturation) של הקורטקס הפרונטאלי ושל הקשרים בינו לבין אזורים אחרים במוח, כגון האזורים הפריאטלים והאחוריים. התפתחות זו באה לידי ביטוי, בין השאר, בהתפתחות תבנית ה-א.א.ג. והתקרבותה לתבנית הבוגרת ובעלייה בקוהרנטיות עם אזורים אחרים. ברמה ההתנהגותית ישנה עלייה ביכולת לקשר מידע מעבר לזמן ולמקום (זיכרון עבודה) וביכולת עיכוב של תגובות דומיננטיות ורפלקסיביות, כלומר עלייה ביכולת שליטה רצונית על ההתנהגות.

בדומה ליכולות קוגניטיביות אחרות, למשל שפה, תפקודי ניהול גם אם אינם מפותחים באופן מלא, ניתן למדוד אותם גם בשנים הראשונות לחיים, אם המטלות יהיו מותאמות לטווח ההתנהגויות והיכולות בילדות. אספי וחבי (Espy, Kaufman, McDiarmid & Glisky, 1999) לקחו לעצמם כמטרה לבדוק את המאפיינים ההתפתחותיים של מטלת ה-AnotB. במחקרם

השוו ביצוע של ילדים בטווח גילאים של 23-66 חודשים במטלת AnotB ובמטלות נוספות המותאמות לבדוק תפקודי ניהול בגיל זה. במחקר נמצא שבמטלת ה-AnotB ובמטלות הנוספות הבודקות תפקודי ניהול הביצוע משתפר עם העלייה בגיל.

באופן כללי, מטלות מתחום מדעי המוח, עם התאמה לילדים בגיל הרך, מאפשרות כר נרחב לחקר קשרים בין מוח להתנהגות בילדים בגיל זה. בעזרת מטלות אלה ניתן גם להבחין בין אוכלוסיות קליניות שונות, למשל ילדים עם תסמונות גנטיות של פיגור.

5.4 הקשר בין תפקודי ניהול לרמת משכל ולפיגור שכלי: פנינגטון ובנטו (Pennington & Bennetto, 1998) בהתייחסם לפרופיל הנוירו-פסיכולוגי של פיגור שכלי מעלים מספר שאלות: הראשונה - האם קיים פרופיל ייחודי בתסמונות שונות של פיגור שכלי; השניה - האם קיימים קשרים משותפים בין תסמונות של פיגור שכלי; והשאלה השלישית מהוה ניסיון לגשר בין שתי השאלות הראשונות - האם הביטוי הפנוטיפי מתאים למיקום אנטומי ספציפי בתסמונות של פיגור שכלי.

בנוסף, יש להתייחס מחקרית להבדלים בין הגורמים לפיגור שכלי, שפעמים רבות קשורים לשונות בתפקוד אנטומי, נוירולוגי וקוגניטיבי (כגון, גודל מבנים מוחיים, התפתחות תאית כמו פרוליפרציה, נדידה, דפרנציאציה ומוות של תאים; איזון נוירו-כימי, שיכולים להיות קשורים לשונות גנטית) (Burack, Hodapp & Zigler, 1988). גורמים אלה באים לידי ביטוי בהיבטים בסיסיים של תפקוד קוגניטיבי, כולל קשב, למידה וזיכרון, עיבוד מידע, תפקודי ניהול, שפה ודיבור ויכולות ויזו-מרחביות (Pulsifier, 1996).

בדיון התיאורטי בקשר בין תפקודי ניהול לרמת משכל ולפיגור ייעשה שימוש במספר מונחים מרכזיים מתחום המבחנים הפסיכומטריים: המונח הראשון הוא יכולת המשכל הכללית, "g", עליו הצביע ספירמן לראשונה (Spearman, 1904). שני המונחים הנוספים הם: יכולת מגובשת (crystallized intelligence), המייצגת מיומנויות קוגניטיביות הכרחיות לרכישת מידע לגבי מושגים מילוליים וכמותיים. יכולות אלה מושפעות במידה רבה מלמידה בבית-ספר; יכולת פלואידית (fluid intelligence), המאפיינת מיומנויות הכרחיות לפתרון בעיות חדשות ומושפעת במידה רבה מחוויות מגוונות מחוץ לבית-הספר (Horn & Cattell, 1966).

דטרמן ודניאל (Detterman & Daniel, 1990) בדיון בפיגור שכלי מציעים שלאור העובדה שמדובר בפגיעה מוחית ניתן למצוא קשיים משותפים בין התסמונות המסבירים את הפגיעה בתפקוד הכולל. פנינגטון ובניטו (Penington & Bennetto, 1998) טוענים שתפקודי ניהול, ובמיוחד זיכרון עבודה, הם בבסיס הפער בין גיל מנטלי בתסמונות של פיגור שכלי לבין תפקוד כולל נמוך יותר, כאשר טווח הפער שונה מתסמונת לתסמונת. בנוסף, הם טוענים לחפיפה בין תפקודי ניהול לבין אינטליגנציה פלואידית. האינטליגנציה המגובשת, לדעתם, אינה בחפיפה עם תפקודי ניהול. החוקרים מציינים, שיש צורך במחקרי אורך ובמחקרים בגיל הרך כדי לאשש השערה זו וכדי לבדוק האם קשיים בתפקודי ניהול בגיל הרך קשורים לקשיים בהמשך (Penington & Bennetto, 1998). בדומה, קרפנטר, ג'וסט ושל (Carpenter, Just & Shell, 1990) מציעים שזיכרון עבודה ואינהיבציה הם מרכיבים קוגניטיביים הנמצאים בבסיס יכולת פלואידית.

5.5 תפקודי ניהול בילדים עם תסמונות גנטיות: בחלק זה יוצגו התסמונות הבאות: תסמונת פראדר ווילי ותסמונת דאון. לגבי כל תסמונת יוצג הפרופיל הנוירו-פסיכולוגי והמידע הקיים לגבי תפקודי ניהול או השערות לגבי תפקודים היכולים להיות קשורים לתפקודי ניהול.

5.5.1 תסמונת פראדר ווילי: תסמונת פראדר ווילי היא תסמונת גנטית מורכבת ונדירה, המתבטאת ברעב בלתי נשלט, קומה נמוכה, היפוגונדיזם, קשיים בולטים בתחום ההתנהגותי ובתחום הקוגניטיבי והיפוטוניה קשה בתקופת הילדות (Dykens, Hodapp & Finucane, 2000). תסמונת פראדר ווילי פוגעת בבנים ובבנות באופן שווה, שכיחות התופעה 1:10,000-1:25,000 לידות. בתסמונת זו אין ביטוי גנטי לאלל האבהי באזור 15q11-13 ה"מוחתם", כלומר לא עבר שעתוק או תרגום ורק האלל האמהי בא לידי ביטוי (Cassidy & Schwartz, 1998). מחקרים להערכת תפקוד אדפטיבי בתסמונת פראדר ווילי מצביעים על רמה גבוהה של כישורי יומיום לעומת תפקוד חברתי מונמך (Loveland & Tunali-Kotaski, 1998). פיגור שכלי הוא אחד המאפיינים בתסמונת זו, כאשר קרפס ופרנס (Curfs & Fryns, 1992), בהסתמך על 575 נבדקים המתוארים ב-57 מחקרים, מציינים שמרבית הנבדקים (63%) מתפקדים בטווח הפיגור הקל והבינוני, כאשר רמת המשכל הממוצעת היא 70. באופן כללי, תחומי החוזק בתסמונת זו הם בארגון ובעיבוד מרחבי-תפיסתי למול עיבוד שמיעתי. כן נמצא

יתרון בזיכרון לטווח ארוך בהשוואה לקושי יחסי בזיכרון לטווח קצר (Dykens et al., 2001). במבחן קאופמן (K-ABC, Kaufman & Kaufman, 1983) נמצא ביצוע מונמך בעיבוד סידרתי למול סימולטאני (Dykens, Hodapp, Walsh & Nash, 1992). המחקרים שבדקו תפקוד אדפטיבי בתסמונת פראדר-ווילי מעטים והממצאים אינם עקביים. מסקירת הספרות עולה כי כישורי יומיום גבוהים יחסית לתפקוד חברתי (Loveland & Tunali-Kotoski, 1998). שני מחקרים בדקו באופן שיטתי תפקודי ניהול בתסמונת זו במבוגרים, עם ממצאים סותרים: כאשר במחקר של ווילי ודונלדסון (Walley & Donaldson, 2005) לא נמצא הבדלים בין מבוגרים עם תסמונת פראדר ווילי בהשוואה לקבוצה מותאמת עם רמת תפקוד מילולית זהה. גיאורגי וחב' (Jauregi et al., 2007) במחקר מקיף להערכת תפקוד נוירופסיכולוגי אצל אנשים עם תסמונת פראדר ווילי מדווחים על קשיים ספציפיים בתפקודי ניהול, ספציפית שטף ויכולת העברה. יש לציין שממצאים אלה לא נמצאו במתאם לאינדקס מסת הגוף (BMI), מנת המשכל, או רמה אקדמית.

תפקודי ניהול לא נבדקו אצל ילדים עם תסמונת פראדר ווילי, אך ידועים קשיים היכולים להצביע על קושי בתפקודי ניהול: יש קושי במעברים, עקשנות, התנהגויות אובססיביות וקומפולסיות וקושי בגיוס תפקודי ניהול, כולל יזימה, תכנון והתבססות על מידע והתנסות קודמת (Dykens & Kassari, 1997; Dykens, Leckman, & Cassidy, 1996). עבור תסמונת פראדר-ווילי חסר מידע לגבי ממצאים נוירו-אנטומיים ספציפיים.

5.5.2 תסמונת דאון: תסמונת דאון היא הסיבה המולדת השכיחה ביותר לפיגור שכלי. תסמונת זו נגרמת על ידי נוכחות של כל או חלק של כרומוזום נוסף 21. טריזומיה 21, נוכחותו של כרומוזום נוסף 21 בכל תאי הגוף, מהווה יותר מ 92% של המקרים של תסמונת דאון אצל תינוקות חיים. סוגים נוספים של תסמונת דאון הם טרנסלוקציה, מוזיאקה, וטריזומיה חלקית. לאנשים עם תסמונת דאון יש תווי פנים אופייניים ונמצאים בסיכון למספר מצבים רפואיים (כגון מומי לב מולדים ו / או אובדן שמיעה). תסמונת דאון מהווה קבוצה הטרוגנית מבחינת היכולות הקוגניטיבית הכוללת, כאשר על-פי רוב התפקוד הוא ברמה של פיגור שכלי בינוני עם ההידרדרות של מנת המשכל עם הגיל (Cody & Kamphaus, 1999). מבחינת התפקוד הקוגניטיבי, קיים יתרון בולט לתפקוד הויזו מרחבי, ואילו הקושי העיקרי הוא בתחום השפה, כולל קשיים בהבעת שפה, היגוי וזיכרון שמיעתי לטווח קצר (Chapman, & Hesketh, 2000). בנוסף, יש קיבולת

זיכרון מוגבלת (במיוחד עבור גירוי חזותי), חזרתיות, מוסחות, איטיות, וקושי בהסקת מסקנות (Dykens et al., 2001). על-פי מבחן קאופמן (K-ABC: קאופמן & קאופמן, 1983) לא נמצאו הבדלים בין עיבוד סדרתי לעיבוד סידרתי (Hodapp et al., 1992). הקשר בין ההתנהגות אדפטיבית לגיל מנטלי זכתה ליחסית הרבה תשומת לב בתסמונת זו. מחקרים מראים פרופיל אופייני של התנהגות אדפטיבית אצל ילדים עם תסמונת דאון, עם יתרון לסולם של התנהגות חברתית הסתגלות, וקשיים בסולמות של תקשורת ומוטוריקה, בהשוואה למצופה על-פי הגיל המנטלי שלהם. התקשורת ויכולת מוטורית נמוכה ביחס למה שניתן היה לצפות על-פי הגיל המנטלי שלהם (Loveland & Tunali-Kotaski, 1998). דפוס זה מתבטא כבר בילדות המוקדמת עם (Fidler, Hepburn, & Rogers, 2006). בהשוואה לקבוצות אחרות עם פיגור שכלי, ילדים עם תסמונת דאון ההתנהגות האדפטיבית שלהם גבוהה מן המצופה עלפי הגיל המנטלי שלהם, ויחסית קיימים מעט דיווחים על פסיכופתולוגיה. ילדים עם תסמונת דאון נראה שקיימת האטה בקצב ההתקדמות שלהם לאורך השנים, קושי במעבר בין שלבים, עם ירידה במנת המשכל עם העלייה בגיל (Dykens et al., 2001; Pulsifier, 1996).

בדומה לתסמונת ה-X השביר, גם בתסמונת דאון אנו מדברים על קבוצה הטרוגנית מבחינת היכולות הקוגניטיביות ורמת המשכל הכוללת, כאשר השכיחות היא לתפקוד ברמת פיגור בינוני (Cody & Kamphaus, 1999). הקשר בין התנהגות אדפטיבית לגיל מנטלי זכה לתשומת לב מרובה יחסית בתסמונת זו. מחקרים מראים שקיים פרופיל מאפיין להתנהגות אדפטיבית בילדים אלה, כאשר התנהגות חברתית אדפטיבית היא תחום חוזק ויכולת תקשורתית נמוכה יחסית למצופה על-פי רמת משכל (Loveland & Tunali-Kotoski, 1998).

מבחינת תפקוד קוגניטיבי, תחום החוזק העיקרי הוא יכולות ויזו-מרחביות, לעומתו הקושי המרכזי בתסמונת זו הוא בתחום השפה, כולל קשיים בהבעת שפה והיגוי וזיכרון שמיעתי לטווח קצר (Chapman & Hesketh, 2000). בנוסף ישנם קיבולת זיכרון מוגבלת (במיוחד לגירוי חזותי), קושי בהתמדה, מוסחות, איטיות וקושי בשיפוט ובהסקה (Dykens, et al., 2001). במבחן הקאופמן (K-ABC, Kaufman & Kaufman, 1983) לא נמצא הבדל בין עיבוד סידרתי לסימולטאני (Hodapp et al., 1992). בהשוואה לקבוצות אחרות עם פיגור שכלי התנהגותם של ילדים עם תסמונת דאון מותאמת יותר למצופה והדיווח על פסיכופתולוגיה מועט יחסית. מאפיין נוסף בתסמונת זו הוא הקושי במעבר בין שלבים התפתחותיים (Dykens et al., 2001).

תפקודי ניהול לא נחקרו באופן שיטתי בתסמונת דאון. אפיונים התנהגותיים בתסמונת זו מצביעים על קשיים בולטים באינהיביציה, למשל הקושי של ילדים בעיכוב תגובה (Kopp, 1990) והתנהגות חזרתית במשחק (Beeghly, Weiss-Perry & Cicchetti, 1989). מוניר וחב' (Munir et al., 2000) במחקר שבדק זיכרון עבודה מצאו, שתפקודם של בנים עם תסמונת דאון היה טוב יותר מביצועם של בנים עם תסמונת ה-X השביר במטלות אלה. כמו-כן נמצא במחקר זה, שהבנים עם תסמונת דאון ביצעו במטלות של זיכרון עבודה היה דומה לממצאים שהתקבלו עבור בנים המותאמים בגיל מנטלי.

ממצאים נוספים-אנטומיים מצביעים על ירידה כללית בנפח המוח באזורים שונים, דבר המסביר את התפקוד הגלובאלי המונמך (Hulme & Meckenzie, 1992). ייתכן שהממצאים הספציפיים ב-*planum temporale* יכולים להסביר את ההנמכה היחסית בשפה בהשוואה לגיל מנטלי. ההיפופלאזיה באונות הפרונטאליות יכולה להיות קשורה לקושי בהבעת שפה ושטף מילולי, ויכולה אולי להסביר פגיעה בתפקודי ניהול (Dykens et al., 2001).

5.6 סיכום סקירת הספרות והשערות המחקר: מסקירת ספרות זו נמצא, שהמטען הגנטי משפיע

באופן ברור על התפתחות המוח ושהאונות הפרונטאליות נמצאות בסיכון גבוה בעקבות פגיעה גנטית. כן נמצא שהקשר בין תפקודי ניהול ואונות פרונטאליות מובהק. מכאן, שבתסמונות גנטיות של פיגור שכלי סביר להניח שתהיה פגיעה בתפקודי ניהול. סקירת הספרות מחזקת את החשיבות שבחקר תפקודי ניהול בילדים עם התפתחות תקינה וילדים עם תסמונות גנטיות הן ברמה התיאורטית והן ברמה היישומית. ומכאן נובעות השערות המחקר:

השערה ראשונה: דרגת ההתפתחות של תפקודי הניהול בילדים עם תסמונות גנטיות תהיה נמוכה יותר מן הצפוי לגילם המנטלי.

השערה שנייה: ימצא הבדל בתפקודי ניהול בין ילדים עם תסמונת פראדר ווילי בהשוואה לילדים עם תסמונת דאון מתואמים בגיל מנטלי.

השערה שלישית: הזמן הנדרש לביצוע המטלות יהיה ארוך יותר בילדים עם תסמונות גנטיות בהשוואה לילדים עם התפתחות תקינה

השערה רביעית: ילדים עם תסמונות גנטיות יצטרכו יותר תיווך חיצוני (עידוד, מיקוד ודרבון) לביצוע המטלות בהשוואה לילדים עם התפתחות תקינה.

השערה חמישית: יימצא קשר בין דרגת ההתפתחות של תפקודי ניהול בילדים עם תסמונות

גנטיות ורמת התפקוד היומיומי והאדפטיבי שלהם

[6] שיטת המחקר:

כללי: הגישה המנחה עבודה זו היא הגישה האטיולוגית.

6.1 נבדקים:

מחקר זה התבצע במסגרת היחידה לנוירולוגיה של הילד במרכז הרפואי שערי-צדק, בשיתוף המחלקה למדעי ההתנהגות באוניברסיטת בן-גוריון בנגב.

במחקר זה נבדקו 58 ילדים: 12 ילדים עם תסמונת פראדר ווילי, 17 ילדים עם תסמונת דאון – שתי קבוצות אלה של ילדים עם תסמונות גנטיות מהוות את קבוצת המחקר (להלן, 'קבוצת המחקר') ו-29 ילדי ביקורת (להלן, 'קבוצת הביקורת').

הקריטריונים להכללות בקבוצת המחקר היו: בדיקה גנטית המאששת את האבחנה הגנטית, טווח גילאים (גיל כרונולוגי) של שלוש עד שמונה שנים ותפקוד ברמה של פיגור קל ומעלה. הקריטריונים להכללות בקבוצת הביקורת היו: טווח גילאים (גיל כרונולוגי) שנתיים עד חמש שנים, ללא היסטוריה של בעיות התפתחות או בעיות נוירולוגיות.

קריטריון להכללות בקבוצת המחקר ובקבוצת הביקורת הוא שהילד דובר עברית.

עבור כל ילד מקבוצת המחקר מותאם ילד על-פי גיל מנטלי (case matched) (\pm חצי שנה), מין ומעמד סוציאקונומי (Abramson, 1982).

הסיבה לבחירת טווח הגילאים של גיל מנטלי של שנתיים עד חמש שנים הוא בהתאמה לספרות המציינת שהתפתחות של תפקודי ניהול היא בקפיצות, כאשר המחזור הראשון הוא טווח הגילאים עד חמש שנים (Thatcher, 1994; Welsh 2001) (לפירוט ראה פרק "מבוא").

הסיבה לפער בין מספר הילדים עם תסמונת פראדר ווילי למספר הילדים עם תסמונת דאון הוא שגודל קבוצת הילדים עם תסמונת פראדר ווילי נקבע על-פי אוכלוסיית הילדים עם תסמונת פראדר ווילי, דוברי עברית, בגילאים וברמת התפקוד המתאימה, בישראל, כפי שרשומים ב"אגודת תסמונת פראדר ווילי בישראל". המספר של 17 ילדים עם תסמונת דאון מייצג את מספר הילדים עם תסמונת דאון, דוברי עברית, בגילאים וברמת התפקוד המתאימה, בישראל, שעורכת המחקר הצליחה לגייס במהלך השנתיים וחצי (אוגוסט 2002 עד דצמבר 2004), בהן בוצע המחקר הלכה למעשה (לפירוט אופן גיוס הנבדקים ראה סעיף "מהלך" בפרק זה).

לסיכום מאפייני אוכלוסיית המחקר וקבוצת המחקר ראה טבלאות מספר אחת עד שלוש.

טבלא 6.1. סיכום מאפייני אוכלוסיית המחקר

p	t	קבוצת ביקורת	קבוצת מחקר	
		Mean ± SD	Mean ± SD	
0.0001	7.732	49.31±8.76	77.61±17.66	גיל כרונולוגי
n.s	-0.883	53.63±11.25	50.94±11.97	גיל מנטלי
0.0001	15.27-	108.93±12.74	66.14±8.1	IQ
		29	29	N

טבלא 6.2. סיכום מאפייני קבוצת המחקר

p	t	תסמונת דאון	תסמונת פראדר ויילי	
		Mean ± SD	Mean ± SD	
n.s	-1.171	80.83±16.56	73.04±18.86	גיל כרונולוגי
n.s	0.142	50.67±11.47	51.32±13.16	גיל מנטלי
0.07	2.896	62.88±7.34	70.75±6.98	IQ
		17	12	N

טבלא 6.3. סיכום מאפייני קבוצת המחקר המותאמים

p	t	תסמונת דאון	תסמונת פראדר ויילי	
		Mean ± SD	Mean ± SD	
n.s	-1.381	82.55±14.29	73.04±18.86	גיל כרונולוגי
n.s	0.38	51.14±10.42	51.32±13.16	גיל מנטלי
0.004	3.176	61.92±6.64	70.75±6.98	IQ
		12	12	N

הראצינאל לבחירת אוכלוסיית המחקר: מחקר הבדלם בין תסמונות, התנהגויות משותפות מעבר לתסמונות או התנהגויות המראות ייחודיות חלקית, מהווה אתגר מתודולוגי, במיוחד לגבי השאלה מי יהווה את קבוצת השוואה או את קבוצת הביקורת. קבוצות השוואה יכולות להיות ילדים עם פיגור ממקור אטיולוגי שונה, איחור ממקור לא ידוע, קבוצת ילדים נוספת עם תסמונת ידועה או ילדים עם התפתחות תקינה המתואמים לפי גיל מנטלי או לפי גיל כרונולוגי. ההחלטה באיזו קבוצה לבחור תלויה בשאלת או בשאלות המחקר (Dykens et al., 2001).

הרצינאל לבחור ילדים עם התפתחות תקינה היה כדי לאפשר השוואה למידע נורמטיבי הקיים לגבי תפקוד ילדים עם התפתחות תקינה בכלי המחקר שייבחרו. רק השוואה לקבוצת ביקורת של ילדים עם התפתחות תקינה, שמתואמים בגיל מנטלי לילדי קבוצת המחקר, מאפשרת הסקת מסקנות לגבי הבדלים ספציפיים בין הקבוצות ובתוך קבוצת המחקר בתפקודי ניהול. רק השוואות אלה יאפשרו הסקת מסקנות לגבי השאלה האם הפגיעה היא ספציפית לתסמונת או שהיא מצויה מעבר לתסמונות (Chapman & Hesketh, 2000). לאור שאלות המחקר בחירת ילדים עם התפתחות תקינה המתואמים על-פי גיל כרונולוגי, בשונה מגיל מנטלי, הייתה מאפשרת לנו רק לאשש את האיחור הקיים בילדים עם התסמונות הגנטיות.

הרצינאל לבחור ילדים עם איחור התפתחותי ממקור ידוע (תסמונות גנטיות) ולא ילדים עם איחור התפתחותי/פיגור קל ממקור לא ידוע היא לאור המידע הקיים ששונות דווקא באזורים הפרונטאליים ניתן לייחס במידה רבה להבדלים גנטיים. בנוסף, בחירת ילדים עם תסמונות גנטיות ממקור ידוע, בהן הפנוטיפ ההתנהגותי תואר באופן נרחב תאפשר הסקת מסקנות האם ההבדלים שיתקבלו יש לייחס לשונות אינדיבידואליות בין הילדים או ניתן לייחס לתסמונת עצמה.

6.2. כלים:

הרצינאל בבחירת כלי האבחון הוא קבלת תמונה התפתחותית מקיפה לגבי הילד וסביבתו, כולל התייחסות ספציפית לשאלת המחקר. כלי המחקר שישולבו במסגרת מחקר זה ניתנים לחלוקה לשתי קטגוריות עיקריות: הראשונה - כלי מדידה המהווים את הבטריה האבחונית לתפקודי ניהול; השניה - כלי מדידה של רמת תפקוד כללית של הילד.

6.2.1. כלי מדידה המהווים את הבטריה האבחונית לתפקודי ניהול:

כלים אלה באים לבדוק את שאלת המחקר המרכזית לגבי הבדלים בין ילדים עם תסמונות גנטיות לבין ילדי ביקורת במשימות של תפקודי ניהול. מידע נוסף שיתקבל מאופן ביצוע במשימות אלה

הוא ההבדלים בין קבוצת הילדים עם תסמונות גנטיות ורצף התפתחותי בכל אחת מן הקבוצות. כן ניתן יהיה לקבל מידע לגבי הפער בין ביצוע במשימות אלה לבין רמת התפקוד הכללית. בקטגוריה זו נכללים:

6.2.1.1. מטלת AnotB (Diamond & Doar, 1989):

במטלה זו הילד יושב מול שולחן עליו מונח לוח עם שני בארות - אחת מימין ואחת משמאל. הנסיין מחביא, לעיני הילד, פרס באחת משני הבארות ולאחר מכן מכסה את הבארות באופן סימולטאני. לאחר מכן, הוא מוציא את הלוח מתחום ראייתו של הילד, וסופר באופן מלודי עשר שניות (הסחה). בסיום עשר השניות הלוח מוחזר לשולחן ומאפשרים לילד להרים את הכוס לקבלת הפרס. מותר לילד לשמור את הפרס רק בניסיונות הנכונים. לאחר שהילד מצליח למצוא את הפרס פעמיים ברציפות מוחלף הצד בו נמצא הפרס. עבור מטלה זו קיים מידע התפתחותי לגבי תפקוד של ילדים עם התפתחות תקינה בטווח הגילאים 66-17 חודשים (Espy, Kaufman, McDiarmid & Glisky, 1999; Espy, Kaufman & Glisky, 1999; Espy et al., 2001).

6.2.1.2. מטלת Delayed Alternation (Goldman, Rosvold, Vest & Galkin, 1971):

ההעברה במטלה זו היא בדומה למטלת AnotB שתוארה לעיל. השונה הוא שהנסיין מחביא את הפרס מבלי שהילד רואה. במטלה זו בכל פעם שהילד מוצא את הפרס, הפרס מוחבא בצד המנוגד. עבור מטלה זו קיים מידע התפתחותי לגבי תפקוד של ילדים עם התפתחות תקינה בטווח הגילאים 60-23 חודשים (Espy et al., 2001).

6.2.1.3. מטלת Bear/Dragon (Reed et al., 1984):

במשימה זו הילדים מתבקשים לבצע מטלה כאשר ההוראה ניתנת על-ידי דוב צעצוע ולא לבצע מטלה, כאשר ההוראה ניתנת על-ידי דרקון צעצוע. עבור מטלה זו קיים מידע התפתחותי לגבי תפקוד של ילדים עם התפתחות תקינה בטווח הגילאים 84-36 חודשים (Diamond & Taylor, 1996; Gerardi, 1997; Kochanska et al., 1996).

6.2.1.4. מטלת Self Control (Lee, Vaughn & Kopp, 1983):

במטלה זו מראים לילד פרס והנסיין מדגיש את ההשתוקקות לפרס. במטלה זו יש שני שלבי ניסוי. בשלב הראשון הפרס מוחבא מתחת לכוס. בשלב השני הפרס הוא מתנה עטופה המונחת ישירות על השולחן. אומרים לילד לא לגעת בפרס בזמן שהנסיין משלים מטלה אחרת. עבור מטלה זו קיים מידע התפתחותי לגבי תפקוד של ילדים עם התפתחות תקינה בטווח הגילאים

Espy, Kaufman & Glisky, 1999; Espy, Kaufman, McDiarmid & Glisky,) 17-66 חודשים (, 2001 Espy et al., 1999).

6.2.1.5. מטלת Tower of Hanoi (Welsh, Penington, & Groisser 1991).

במטלה זו הילד מתבקש לחקות מודל עם דיסקיות במספר הקטן ביותר של מהלכים. עבור הילדים הקטנים הוסיפו סיפור: שלושה קופים (טבעות) בגדלים שונים (אבא, אימא ותינוק) הקופצים בין עצים (מקלוניס).

עבור מטלה זו קיים מידע התפתחותי לגבי תפקוד של ילדים עם התפתחות תקינה בטווח הגילאים 23-60 חודשים (Espy, Kaufman, McDiarmid & Glisky, 1999, Espy et al., 2001).

6.2.1.6. מטלת סדר מילים מתוך מבחן Kaufman Assessment Battery for Children

(K-ABC) (Kaufman & Kaufman, 1983). מטלה זו בודקת זיכרון עבודה שמיעתי. במטלה זו הילד מתבקש להצביע על תמונות על פי הסדר בו נאמרו לו שמות התמונות שהתבקש לזכור.

6.2.1.7. מטלת שטף מילולי מתוך The McCarthy Scales of Children's Abilities

(McCarthy, 1972). מטלה זו בודקת את השטף המילולי של הילד. במטלה הילד מתבקש למנות מילים רבות ככל האפשר בקטגוריה מסוימת (למשל חיות, מאכלים, בגדים, כלי תחבורה) במגבלת זמן של 20 שניות.

6.2.1.8. שאלון להערכת תפקודי - ניהול Behaviour Rating Inventory of Executive

Functions - preschool version (BRIEF-P, Gioia, Espy, & Isquith, 2003).

שאלון להורים ולגננות של ילדים בגיל טרום בית-ספר בגילאי שנתיים עד חמש שנים ו-11 חודשים, המאפשר הערכת התנהגויות של תפקודי ניהול בסביבה הביתית. בשאלון 63 שאלות וניתן להפיק ממנו חמשה מדדים המציגים היבטים שונים של תפקודי ניהול - אינהיביציה, העברה, בקרה רגשית, זיכרון עבודה ותכנון. זאת בנוסף לציון כולל של תפקודי ניהול. קיימות נפרדות להורים ולגננות, לבנים ולבנות ולטווחי גילאים שונים.

הרציונאל המנחה בבחירת הבטריה האבחונית לתפקודי ניהול הוא כפול: הראשון - בחירת

מטלות הבודקות את שני המרכיבים המוסכמים המרכזיים (core components) הרלבנטיים לבדיקת תפקודי ניהול בגיל הרך: זיכרון עבודה ואינהיביציה, כאשר במטלות השונות יחסי הגומלין בין אינהיביציה לזיכרון עבודה משתנים; השני - הבטריה מאפשרת לעקוב אחר שינויים התפתחותיים, כאשר עבור המטלות ישנן נורמות לטווח הגילאים הרלבנטי במחקר זה. כמו-כן

נעשה ניסיון לבחור מטלות עם אפיונים שונים של תבנית המטלה. כן בכדי לקבל תוקף אקולוגי נכללו הן כלי מעבדה והן שאלונים להורים ולגננות.

6.2.2. כלי מדידה של רמת תפקוד כללית של הילד :

כלים אלה, בשילוב עם הבטריה האבחונית לתפקודי ניהול, מאפשרים לבדוק את אחת השאלות הנוספות במחקר זה לגבי יחסי הגומלין בין רמת התפקוד הכוללת של הילד/התנהגות אדפטיבית לבין תפקוד במטלות של תפקודי ניהול. בקטגוריה זו נכללים :

6.2.2.1 מבחנים לקביעת הרמה ההתפתחותית של הילד : Bayley Scales of Infant

Kaufman Assessment Battery או (Bayley, 1993) Development 2nd Ed. (BSID-II)

(Kaufman & Kaufman, 1983) for Children (K-ABC). בחירת המבחן לקביעת רמת

משכל של הילד תהיה בהתאם לגיל הכרונוולוגי של הילד.

6.2.2.2 שאלון התנהגות אדפטיבית (Vinland Adaptive Behavior Scale) (Sparrow,)

(Balla & Cicchetti, 1984).

6.2.2.3 שאלון תצפית התנהגות למילוי על-ידי המאבחנת במהלך ההערכה מתוך מבחן ה-

Differential Abilities Test (DAS, Elliot, 1990). מן השאלות מתקבל ציון התנהגותי כולל,

כמו גם ארבעה מדדים נוספים : אפיוני הנבדק, גישה כלפי ההערכה, אינטראקציה עם הבוחנת ויכולות התמודדות.

הרציונאל לבחירת מבחן הקאופמן הוא כפול: לקאופמן נורמות על אוכלוסייה בישראל וכן נמצא מתאים להערכת ילדים עם פיגור. בנוסף, מבחינת רצף הגילאים הקאופמן משמש המשך למבחן הביילי, המתאים לילדים עד גיל 42 חודשים. הרציונאל להוספת שאלון להתנהגות אדפטיבית הוא כדי להרחיב את התמונה התפקודית המתקבלת לגבי הילד, הן על-ידי קבלת מידע מהורים והן תוך התייחסות לנושאים שאינם מופיעים במבחנים ההתפתחותיים.

6.3 מהלך המחקר: הצעת המחקר הוגשה לאישור וועדת האתיקה המחקרית של המחלקה למדעי ההתנהגות באוניברסיטת בן-גוריון ובמקביל לוועדת הלסינקי של בית-החולים שערי-צדק בירושלים. הפנייה הראשונית להורים בבקשה להשתתפות ילדם במחקר זה הייתה באמצעות

הגורם המטפל/הגורם המפנה להשתתפות במחקר זה. במפגש הראשון הילד/ה עבר פורמאלי להערכת יכולת תפקודו וההורים רואיינו בשאלון ווינלנד להתנהגות אדפטיבית; במפגש השני הועברה הבטרייה האבחונית להערכת תפקודי ניהול. שליש מן המפגשים נערכו בבית-חולים שערי-צדק בירושלים, שליש במעבדה ההתפתחותית במחלקה למדעי ההתנהגות באוניברסיטת בן-גוריון בבאר-שבע ושליש בבתיהם של הילדים.

6.4 עיבודים סטטיסטיים:

מערך המחקר הוא מערך מחקר מעורב (mixed design) לבדיקת הבדלים בין קבוצות ובתוך קבוצות.

העיבודים הסטטיסטיים נעשו בארבעה שלבים:

6.4.1. שלב ראשון: בשלב זה הוצגה הסטטיסטיקה התיאורית של כל המשתנים (כגון ממוצעים, סטיות תקן, חציון). כמו-כן נבדק אופי ההתפלגות של המשתנים. בוצע צמצום הנתונים ובניית שבעה אינדקסים בהתבסס על כלי המעבדה המייצגים את עולם התוכן הנבדק במסגרת מחקר זה ובדיקת המהימנות שלהם. האינדקסים הם: אינהיביציה, זיכרון עבודה, שטף, תכנון, מדד כולל של תפקודי ניהול, זמן תגובה ותיווך. כן נבדק הקשר בין משתני הרקע (כגון רמת משכל) לבין משתני המחקר באמצעות חישוב מתאמי פירסון.

6.4.2. שלב שני: נבדקה המהימנות (Alpha Cronbach) ואופי ההתפלגות של האינדקסים

(Kolmogorov-Smirnov Test) שהתקבלו בשלב הראשון. נמצא שעבור כל האינדקסים האלפא קרונבאך הייתה גדולה מ- 0.6 (טווח 0.6-0.9). כן נמצא שכל האינדקסים מתפלגים התפלגות נורמאלית.

6.4.3. שלב שלישי: בשלב זה נבדקו הבדלים בין הקבוצות (קבוצת המחקר וקבוצת הביקורת).

נעשה שימוש במערך של ניתוח שונות רב גורמי (Multivariate analysis of variance, MANOVA). בשלב הבא נערכו השוואות ספציפיות למדגמים מזווגים (מהחן t למדגמים מזווגים). לאור העובדה שהמשתנים התפלגו נורמלית מעשה שימוש במבחנים פרמטרים.

6.4.4. שלב רביעי: בדיקת מתאמים בין משתנים – לאור גודל המדגם נעשה שימוש במבחן ספירמן.

[7] ממצאים :

תוצאות המחקר יפורטו בהתאם להשערות המחקר, כאשר עבור כל השערה יפורטו ראשית הממצאים עבור המדדים המעבדתיים ובהמשך עבור המדדים ההתנהגותיים.

7.1. השערה ראשונה :

על-פי השערת המחקר הראשונה והמרכזית של המחקר צפינו שדרגת ההתפתחות של תפקודי הניהול בילדים עם תסמונות גנטיות תהיה נמוכה יותר מן הצפוי לגילם המנטלי, כאשר הילדים בקבוצת המחקר והילדים בקבוצת הביקורת היו מתואמים ביניהם בגיל מנטלי. ניתוח השערה זו בוצע באמצעות מבחן t למדגמים מזווגים. תוצאות הניתוח מוצגות בטבלאות 7.1 – 7.3.

כפי שניתן לראות בטבלא 7.1 השוואת ממוצעי הקבוצות בציון הכללי של תפקודי ניהול מאששת השערה זו הן במטלות הקוגניטיביות ($t=-6.08$; $df=28$; $p=0.000$) והן בשאלונים, כפי שמילאו

ההורים ($t=-5.32$; $df=26$; $p=0.000$) וכפי שמילאו המורים ($t=-2.10$; $df=28$; $p=0.052$).

על-מנת לבדוק באילו מרכיבים של תפקודי ניהול במטלות הקוגניטיביות יש הבדל בין הקבוצות נעשו מבחני t להשוואה בין ממוצעים עבור כל אחד מן המרכיבים של תפקודי ניהול, כפי שניתן לראות בטבלא נספר 7.1 ניתן לראות, כי קיימים הבדלים מובהקים בין הקבוצות במרכיבים השונים של תפקודי ניהול, פרט למדד אחד של שטף.

טבלא 7.1. ממוצעי הקבוצות (ציוני Z) במדדי תפקודי ניהול - קוגניטיבי

Effect size			קבוצת ביקורת	קבוצת מחקר		
Cohen's d	p	t	Mean ± SD	Mean ± SD	N (מספר זוגות)	
1.51	0.0001	6.10-	0.37±0.35	0.41-±0.64	29	מדד כולל לתפקודי ניהול
1.03	0.0001	4.08-	0.34±0.54	0.34-±0.76	28	אינהיביציה
1.45	0.0001	5.37-	0.41±0.58	0.52-±0.70	28	זיכרון עבודה
0.06	n.s.	0.22	0.13±0.75	0.18±0.94	25	תכנון
3.22	0.0001	10.53-	0.66±0.32	0.73-±0.52	27	שטף

P הורים

Effect size			קבוצת ביקורת	קבוצת מחקר		
Cohen's d	p	t	Mean ± SD	Mean ± SD	N (מספר זוגות)	מדד
1.41	0.0001	5.32-	0.58±0.55	0.62-±1.02	27	מדד כולל
0.60	n.s.	-1.16	0.66±0.83	0.16-±1.17	27	אינהיבציה
0.96	0.017	2.62-	0.42±0.52	0.46-±1.19	27	זיכרון עבודה
1.43	0.0001	5.08-	0.55±0.55	0.62-±1.02	27	תכנון
0.54	0.016	2.57-	0.25±0.98	0.28-±0.99	27	העברה
0.83	0.006	3.02-	0.41±0.84	0.37-±1.03	27	בקרה רגשית

על-מנת לבדוק באילו מרכיבים של תפקודי ניהול, על-פי השאלונים שמילאו ההורים, יש הבדל בין הקבוצות נעשו מבחני t להשוואה בין ממוצעים עבור כל אחד מן המרכיבים של תפקודי ניהול, כפי שניתן לראות בטבלאות 7.2. ניתן לראות, כי קיימים הבדלים מובהקים בין הקבוצות במרכיבים השונים של תפקודי ניהול, פרט למדד אחד: אינהיבציה.

טבלא מספר 7.3. ממוצעי הקבוצות (ציוני Z) במדדי תפקודי ניהול – התנהגותי – שאלון-BRIEF

P מורים

Effect size			קבוצת ביקורת	קבוצת מחקר		
Cohen's d	p	t	Mean ± SD	Mean ± SD	N (מספר זוגות)	מדד
0.67	0.052	2.09-	0.42±0.68	-0.17±1.04	19	מדד כולל
0.22	n.s.	-0.70	0.11±1.07	0.14±1.17	19	אינהיבציה
0.74	0.031	2.35-	0.42±0.75	0.32±1.21	19	זיכרון עבודה
0.82	0.017	2.62-	0.49±0.69	0.27±1.11	19	תכנון
0.50	n.s.	-1.52	0.25±0.75	0.22±1.11	19	העברה
0.28	n.s.	-0.91	0.19±1.09	0.12±0.98	19	בקרה רגשית

על-מנת לבדוק באילו מרכיבים של תפקודי ניהול, על-פי השאלונים שמילאו המורים, יש הבדל בין הקבוצות נעשו מבחני t להשוואה בין ממוצעים עבור כל אחד מן המרכיבים של תפקודי ניהול, כפי שניתן לראות בטבלאות 7.3. ניתן לראות, כי קיימים הבדלים מובהקים בין הקבוצות במרכיבים השונים של תפקודי ניהול, פרט למדד אחד: אינהיבציה, העברה ובקרה רגשית.

7.2. השערה שניה:

על-פי השערת המחקר השנייה קיים פרופיל שונה של תפקודי ניהול בין ילדים עם תסמונת פראדר ווילי בהשוואה לילדים עם תסמונת דאון. ניתוח השערה זו בוצע באמצעות מבחן t למדגמים מזווגים. תוצאות הניתוח מוצגות בטבלאות מספר 7.4 – 7.7. לאור גודל הקבוצה הקטנה והעובדה כי מדובר במחקר חדשני בהשוואות בין קבוצת הילדים עם תסמונת פראדר ווילי וקבוצת הילדים עם תסמונת דאון הוחלט להתייחס ל $p > 0.1$ כמובהק.

על מנת לבדוק השערה זו, ראשית, נערכה השוואה בין ממוצעי קבוצת הילדים עם תסמונת פראדר ווילי בהשוואה לילדים עם תסמונת דאון. בהמשך, על מנת להשוות את הפרופיל הייחודי

המתקבל של תפקודי ניהול, במטלות הקוגניטיביות, עבור כל אחת משתי הקבוצות הקליניות נבדק גם גודל האפקט עבור כל אחד מן המדדים.

טבלא 7.4. ממוצעי קבוצת הילדים עם תסמונת פראדר ווילי (PWS) והילדים עם תסמונת דאון

(DS) (ציוני Z) במדדי תפקודי ניהול - קוגניטיבי

Effect size			DS	PWS		
Cohen's d	p	t	Mean ± SD	Mean ± SD	N (מספר זוגות)	
0.93	0.045	2.27	0.64±0.63	0.09±0.55	12	מדד כולל
1.10	0.074	1.99	0.6-7 ±0.76	0.11±0.65	11	אינהיביציה
0.63	n.s.	1.17	0.70±0.70	0.27±0.65	11	זיכרון עבודה
0.75	0.070	2.05	0.02±0.61	0.68±1.08	10	תכנון
1.10	0.065	2.05	1.01±0.38	0.47±0.58	12	שטף

כפי שניתן לראות בטבלא 7.4 השוואת ממוצעי הקבוצות בציון הכללי של תפקודי ניהול מראה שקיים הבדל מובהק בין הילדים עם תסמונת פראדר ווילי לבין הילדים עם תסמונת דאון במטלות הקוגניטיביות ($t=2.27$; $df=11$; $p=0.045$).

על-מנת לבדוק באילו מרכיבים של תפקודי ניהול במטלות הקוגניטיביות יש הבדל בין הקבוצות נעשו מבחני t להשוואה בין ממוצעים עבור כל אחד מן המרכיבים של תפקודי ניהול, כפי שניתן לראות קיימים הבדלים מובהקים בין הקבוצות במרכיבים השונים של תפקודי ניהול, פרט לממד אחד: זיכרון עבודה.

טבלא מספר 7.5. ממוצעי קבוצת הילדים עם תסמונת פראדר ווילי (PWS) והילדים עם תסמונת

דאון (DS) (ציוני Z) במדדי תפקודי ניהול – התנהגותי – שאלון BRIEF-P הורים

Effect size			DS	PWS		
Cohen's d	p	t	Mean ± SD	Mean ± SD	N (מספר זוגות)	מדד
0.21	n.s.	0.79	0.63±0.79	0.42±1.19	11	מדד כולל
1.02	0.044	-2.30	-0.80±0.95	0.14±1.22	11	אינהיביציה
1.71	0.003	3.39	1.35±1.11	0.24±0.70	11	זיכרון עבודה
0.03	n.s.	0.69	0.52±0.86	0.49±0.98	11	תכנון
0.60	n.s.	0.10	0.71±1.20	0.12±0.71	11	העברה
0.50	ns	-1.56	0.10±0.91	0.60±1.07	11	בקרה רגשית

על-מנת לבדוק באילו מרכיבים של תפקודי ניהול, על-פי השאלונים שמילאו המורים, יש הבדל בין הקבוצות נעשו מבחני t להשוואה בין ממוצעים עבור כל אחד מן המרכיבים של תפקודי ניהול, כפי שניתן לראות בטבלא 7.5. ניתן לראות, כי קיימים הבדלים מובהקים בין הקבוצות במרכיבים השונים של תפקודי ניהול, פרט לשני מדדים: תכנון והעברה.

טבלא 7.6. ממוצעי קבוצת הילדים עם תסמונת פראדר ווילי (PWS) והילדים עם תסמונת דאון

(DS) (ציוני Z) במדדי תפקודי ניהול – התנהגותי – שאלון BRIEF-P מורים

Effect size			DS	PWS		
Cohen's d	p	t	Mean ± SD	Mean ± SD	N (מספר זוגות)	מדד
0.03	n.s.	-0.06	0.37±0.36	0.39±0.77	7	מדד כולל
0.50	n.s.	0.82	0.38±0.88	0.07±0.33	7	אינהיביציה
0.61	n.s.	0.90	0.74±0.75	0.34±0.55	7	זיכרון עבודה
0.01	n.s.	0.24	0.52±0.64	0.44±1.0	7	תכנון
0.01	n.s.	0.10	0.48±0.67	0.43±1.0	7	העברה
0.23	n.s.	-0.57	0.25±0.71	0.44±0.71	7	בקרה רגשית

על-מנת לבדוק באילו מרכיבים של תפקודי ניהול, על-פי השאלונים שמילאו המורים, יש הבדל בין הילדים עם תסמונת פראדר ווילי לבין הילדים עם תסמונת דאון נעשו מבחני t להשוואה בין ממוצעים עבור כל אחד מן המרכיבים של תפקודי ניהול, כפי שניתן לראות בטבלא 7.6. מעניין לציין שלא נמצאו הבדלים מובהקים סין שתי בקבוצות על-פי השאלון שמילאו המורים, גם כאשר מדד של אינטליגנציה הוסף כמשתנה מתערב.

7.3. השערה שלישית:

על-פי השערת המחקר השלישית ילדים עם תסמונות גנטיות בהשוואה לילדים עם התפתחות תקינה זמן ביצוע המטלות יהיה ארוך יותר. ניתוח השערה זו בוצע באמצעות מבחן t למדגמים מזווגים. תוצאות הניתוח מוצגות בטבלא 7.7.

טבלא 7.7. ממוצעי מדד זמן ביצוע (ציוני Z) במטלות תפקודי ניהול

Effect size			קבוצת ביקורת	קבוצת מחקר		מדד
Cohen's d	p	t	Mean ± SD	Mean ± SD	N (מספר זוגות)	
0.72	0.022	-2.452	0.21±0.49	-0.37±1.02	25	מהירות ביצוע

כפי שניתן לראות בטבלא 7.7 השוואת ממוצעי הקבוצות במדד של זמן תגובה מאששת השערה זו (t=-2.45; df=24; p=0.022), כאשר מדובר בגודל אפקט גדול.

7.4. השערה רביעית:

על-פי השערת המחקר החמישית ילדים עם תסמונות גנטיות בהשוואה לילדים עם התפתחות תקינה יצטרכו יותר תיווך חיצוני (עידוד, מיקוד ודרבון) לביצוע המטלות.

טבלא 7.8. ממוצעי מדד מיקוד-עידוד-דרבון (ציוני Z) במטלות תפקודי ניהול

Cohen's d			קבוצת ביקורת	קבוצת מחקר		מדד
	p	t	Mean ± SD	Mean ± SD	N (מספר זוגות)	
0.31	n.s	-0.97	0.036±0.51	-0.25±1.22	19	מיקוד-עידוד-דרבון

כפי שניתן לראות בטבלא 7.8. השוואת ממוצעי הקבוצות במדד של זמן תגובה אינה מאששת השערה זו ($t=-0.97$; $df=19$; $p=n.s$), ובמינוח של גודל אפקט – מדובר בגודל אפקט קטן בין שתי הקבוצות.

7.5. השערה חמישית:

על-פי השערת המחקר החמישית דרגת ההתפתחות של תפקודי ניהול בילדים עם תסמונות גנטיות תקבע את רמת התפקוד היומיומי והאדפטיבי שלהם. ניתוח השערה זו בוצע באמצעות מתאם פירסון, כפי שניתן לראות בטבלא 7.9.

טבלא 7.9. מתאמי פירסון בין דרגת ההתפתחות של תפקודי ניהול (EF) (קוגניטיבי והתנהגותי)

לבין רמת התפקוד האדפטיבית בקבוצות המחקר

כולל	קב' מחקר	קב' ביקורת	DS	PWS	
מדד	אדפטיבי	אדפטיבי	אדפטיבי	אדפטיבי	
EF קוגניטיבי	0.283	0.258	-0.037	0.606*	0.394**
EF התנהגותי (הורים)	0.245	0.013	0.524	0.130	0.026
EF התנהגותי (מורים)	0.486*	0.017	0.450*	0.690*	0.141

$p < 0.05$ *

$p < 0.01$ **

כפי שניתן לראות בטבלא 7.9, נמצאו קשרים מובהקים בין המדדים הכוללים של תפקודי ניהול לבין תפקוד אדפטיבי רק עבור ילדים עם תסמונות גנטיות ולא עבור הילדים בקבוצת הביקורת.

7.6. עיבודים נוספים :

טבלא 7.10. ממוצעי הקבוצות (ציוני Z) במדדי שאלון התנהגותי – שמולא על-ידי המאבחנות

		קבוצת ביקורת	קבוצת מחקר		
p	t	Mean ± SD	Mean ± SD	N	מדד
				(מספר זוגות)	
0.0001	6.64-	4.30±0.54	3.35±0.59	25	אפיוני הנבדק
0.0001	9.07-	4.40±0.31	3.33±0.58	25	מיומנות התמודדות
0.0001	4.88-	4.19±0.61	3.33±0.62	25	גישה כלפי האבחון
0.0001	6.39-	4.05±0.86	2.87±0.71	25	אינטראקציה עם הבוחן
0.001	3.73-	4.58±0.62	3.89±0.78	25	מדד כולל

כפי שניתן לראות בטבלא 7.10 השוואת ממוצעי הקבוצות בציון הכללי של השאלון ההתנהגותי שמולא על-ידי המאבחנות בעת ההעברה מראה שקיים הבדל מובהק בין הילדים בקבוצת המחקר לילדים בקבוצת הביקורת ($t=-6.64$; $df=24$; $p=0.0001$).

על-מנת לבדוק באילו מרכיבים התנהגותיים יש הבדל בין הקבוצות נעשו מבחני t להשוואה בין ממוצעים עבור כל אחד מן המדדים של השאלון ההתנהגותי, כפי שניתן לראות בטבלא 7.10. ניתן לראות, כי קיימים הבדלים מובהקים בין הקבוצות במדדים השונים של השאלון ההתנהגותי.

טבלא 7.11. ממוצעי קבוצת הילדים עם תסמונת פראדר ווילי (PWS) והילדים עם תסמונת דאון

(DS) (ציוני Z) במדדי שאלון התנהגותי – שמולא על-ידי המאבחנות

		DS		PWS		
p	t	Mean ± SD	N	Mean ± SD	N	מדד
0.014	2.65	3.10±0.50	14	3.65±0.56	12	מדד כולל
0.113	1.64	3.17±0.52	14	3.53±0.60	12	אפיוני הנבדק
0.059	1.98	3.20±0.5247	14	3.58±0.67	12	מיומנות התמודדות
0.019	2.51	2.57±0.48	14	3.21±0.80	12	גישה כלפי האבחון
0.010	2.78	3.54±0.76	14	4.29±0.59	12	אינטראקציה עם הבחון

כפי שפורט בפרק השיטה לא נמצאו הבדלים מובהקים בגיל המנטלי בין 12 הילדים עם תסמונת פראדר ווילי לבין 17 הילדים עם תסמונת דאון ולכן ההשוואות נערכו גם עבור המדגם הבלתי מזווג. זאת לאור העובדה שבהשוואה בין המדגמים המזווגים התקרבו התוצאות למובהקות ועלתה השאלה אם נגדיל אף במעט את גודל המדגם האם יתקבלו תוצאות מובהקות. כפי שניתן לראות בטבלא 7.11 השוואת ממוצעי הקבוצות בציון הכללי של השאלון ההתנהגותי שמולא על-ידי המאבחנות בעת ההעברה מראה שקיים הבדל מובהק בין הילדים עם תסמונת פראדר ווילי לבין הילדים עם תסמונת דאון בציון הכללי של השאלון ההתנהגותי ($t=2.65$; $df=24$; $p=0.014$).

על-מנת לבדוק באילו מרכיבים התנהגותיים יש הבדל בין הקבוצות נעשו מבחני t להשוואה בין ממוצעים עבור כל אחד מן המדדים של השאלון ההתנהגותי, כפי שניתן לראות בטבלא מספר 7.11 ניתן לראות, כי קיימים הבדלים מובהקים בין הקבוצות במדדים השונים של השאלון ההתנהגותי, פרט למדד: אפיוני הנבדק.

לסיכום, התוצאות שהתקבלו ממחקר זה מצביעות בבירור על ליקוי בתפקודי ניהול בשתי התסמונות הגנטיות שנחקרו. כן מצביעים הממצאים על פער בין רמת תפקוד אינטלקטואלי כפי שנמדד במבחני אינטליגנציה גבוה יותר בהשוואה לרמת תפקוד בתפקודי ניהול בילדים עם התסמונות הגנטיות שנבדקו. העובדה שהשונו ילדים עם תסמונות גנטיות לקבוצת ביקורת של

ילדים מתואמים על-פי גיל מנטלי עם התפתחות תקינה עם גיל כרונולוגי צעיר יותר בהשוואה לקבוצת המחק והעובדה שמצאנו שתפקודי הניהול בילדי קבוצת הביקורת הייתה מפותחת יותר מהווה תרומה חשובה למחקר זה. פרשנות וההשלכות לממצאים התקבלו במחקר זה יובאו בדיון.

[8] דיון:

המרכזיות של תפקודי ניהול והחשיבות שלהם לתפקוד הכולל, ההתנהגותי, קוגניטיבי, חברתי ורגשי דווחה בהרחבה. בזכות המשגה תיאורטית וכלי מדידה מותאמים, הולך ומצטבר מידע לגבי החשיבות של תפקודי ניהול בגיל הרך. למרות הקשר מבוסס בין המרכיב הגנטי בהתפתחות המוח והתפתחות של תפקודי ניהול (Blair, 2006; Rueda, Rothbart, McCandliss, 2005) תסמונות גנטיות התפתחותיות לא נחקרו באופן מקיף.

עבודותיהם התיאורטיות של פנינגטון ובנטו (Pennington & Bennetto, 1998) והתרשמויות קליניות מרמזים על כך שתפקודי ניהול, ובמיוחד זיכרון עבודה, הם בבסיס הפער בין גיל מנטלי ותפקוד כולל מונמך בתסמונות גנטיות של פיגור. יתרה מכך, הם טוענים שגודל הפער משתנה בין תסמונות שונות, למשל הפער היה מובחן יותר בילדים עם תסמונת דאון בהשוואה לילדים עם תסמונת האיקס השביר (Pennington & Bennetto, 1998).

ההשערה הראשונה שלנו הייתה שילדים עם תסמונות גנטיות של פיגור יתפקדו באופן מונמך במטלות של תפקודי ניהול מן המצופה על-פי הגיל המנטלי שלהם. השערה זו אוששה הן עבור כלי מעבדה והן עבור שאלונים, כפי שיובא דיון בסעיף 8.1. בסעיף 8.2 נדון בממצא מעניין ותומך בהשערה השנייה, שנמצא הבדל בין ילדים עם תסמונת פראדר ווילי לילדים עם תסמונת דאון ברמת התפקוד בתפקודי ניהול. מצאנו שילדים עם תסמונת דאון תפקדו באופן מובהק נמוך במטלות המעבדה המעריכות תפקודי ניהול בהשוואה לילדים עם תסמונת פראדר ווילי. יש לציין שבשאלונים של תפקודי ניהול כמעט ולא היה הבדל בין שתי הקבוצות הקליניות. הממצאים הנובעים מהשערות שלוש וארבע המתייחסות למדדים כמותיים, זמן תגובה, ומדדים איכותיים, מידת התיווך, יידונו בסעיף 8.3. לאור גודל המדגם הקטן עבור ארבעת ההשערות הראשונות יוצג גם גודל באפקט, אשר עבור כל ההשערות תומך בממצאים שהתקבלו. הממצאים לגבי המתאמים בין תפקוד אדפטיבי למדדים של תפקודי ניהול יידונו בסעיף 8.4. בסעיף 8.5 יידונו המתאמים בין כלי מעבדה לשאלונים, והיישום האפשרי למחקרי המשך בתחום של תפקודי ניהול. בנוסף, יובא דיון בממצאים משאלון להערכת התנהגות בעת אבחון שמולא על-ידי המאבחנות. עבור כל אחד מן הסעיפים תובא אינטגרציה של המידע שהתקבל ממחקר זה עם מידע ממחקרים קודמים. בסעיף 9 יוצגו השלכות תיאורטיות ויישומיות לממצאים.

8.1. פער בין גיל מנטלי ורמת תפקוד בתפקודי ניהול

בהתאם להשערה, הממצאים מצביעים על-כך שלילדים עם תסמונות גנטיות של פיגור מראים ליקוי משמעותי בתפקודי ניהול בהשוואה לילדים בקבוצת ביקורת מותאמים על-פי גיל מנטלי. חשוב להדגיש שממצאים דומים התקבלו כאשר נערכה השוואה בין הקבוצה הקלינית כמכלול לילדי קבוצת הביקורת וכאשר נערכה השוואה בין כל אחת משתי הקבוצות של הילדים עם תסמונות גנטיות לילדי הביקורת המתואמים. מצאנו הבדלים הן בממדים של כלי מעבדה ובן בשאלונים, כמעט בכל המדדים של תפקודי ניהול, ממצא המצביע על הממדים הנרחבים של הליקוי בתפקודי ניהול. הממצאים שלנו הם בהתאמה עם מחקרים קודמים, שהוצגו בסקירת ספרות, במצביעים על ליקוי בתפקודי ניהול בילדים עם תסמונות גנטיות: למשל, פנילקטוריה (Diamond et al., 1997; Welsh et al., 1991), תסמונת האינסולין השביר (Mazzocco et al., 1993) ובילדים עם הפרעות התפתחותיות כמו הפרעת קשב וריכוז (Houghton et al., 1999). עבור כל אחת מן התסמונות האלה קיים דיווח הן על המרכזיות של ליקוי בתפקודי ניהול בתמונה הקלינית והן לגבי המעורבות של האונות הפרונטאליות.

מחקר זה לא רק תומך בממצאי מחקרים קודמים לגבי ליקוי בתפקודי ניהול, אלא גם מרחיב את הידע לגבי קיומו של פער בין גיל מנטלי לרמת תפקוד בתפקודי ניהול. במרבית המחקרים הקודמים שהעריכו תפקודי ניהול בילדים עם הפרעות התפתחותיות, באם הייתה קבוצת ביקורת, ההתאמה לילדים בקבוצת המחקר הייתה לפי רמת אינטליגנציה וגיל כרונולוגי. במחקר שלנו בחרנו קבוצה של ילדים עם התפתחות תקינה, מתואמים על-פי גיל מנטלי ולא גיל כרונולוגי. מערך זה מאפשר לא רק להעריך אם קיים ליקוי בתפקודי ניהול, אלא גם לענות על השאלה האם יש פער בין רמת תפקוד בתפקודי ניהול לגיל מנטלי.

האוכלוסייה במחקר זה כללה שתי קבוצות קליניות של ילדים עם תסמונות גנטיות, תסמונת פראדר ווילי ותסמונת דאון. קיים מעט מאוד מחקר לגבי תפקודי ניהול בתסמונת פראדר ווילי ובתסמונת דאון. ליקויים בתפקודי ניהול דווחו במחקרים קודמים בילדים עם תסמונת דאון. במספר מחקרים שבדקו תפקודי ניהול בילדים, ילדים עם תסמונת דאון היוו קבוצת השוואה, במיוחד במחקרים שבדקו ילדים עם תסמונת האינסולין השביר (Ball et al., 2006). במבוגרים עם תסמונת דאון שינויים בתפקודי ניהול נמצאו כסממן לדמנציה (Rowe et al., 2006). רק שני מחקרים התמקדו בתפקודי ניהול באנשים עם תסמונת פראדר ווילי. שני

המחקרים בדקו אנשים מבוגרים, וכאשר מחקר אחד לא מצא תמיכה לליקוי בתפקודי ניהול

(Donaldson & Walley, 2005) והשני כן (Jauregi et al., 2007).

כאשר מביטים בפנוטיפ ההתנהגותי של תסמונות אלה אין זה מפתיע שמצאנו תפקודי ניהול מונמכים בהשוואה לגיל הכרונולוגי שלהם. מה שכן מפתיע שתפקודי ניהול הם מונמכים באופן עקבי בהשוואה לגיל מנטלי בילדים אלה, מעבר לממדים שונים של תפקודי ניהול. תפקודי ניהול הן מערכת מורכבת המערבת אזורי מוח שונים, ומכאן אין זה מפתיע שתסמונות גנטית ספציפית התוצאה תהיה מגבלה נרחבת על המוח המתפתח (Johnson, 2001; Thompson et al., 2007). למרות שקישורים אפשריים כבר הוצעו, זה עדיין מוקדם להגדיר את הקשרים בין התפתחות תפקודי ניהול להתפתחות האונות הפרונטאליות (Anderson, 2001).

למרות שמעט ידוע לגבי ההתפתחות של הבסיס הניורונאלי בילדים עם התפתחות תקינה (Casey, Giedd, & Thompson, 2000), ידוע שמשתנים גנטיים וסביבתיים ברחם ולאורך החיים מעצבים את ההתפתחות הפיזית של המוח. בין הגורמים שהויסות שלהם הוא גנטי הוא מידת הפיזור של החומר האפור בקורטקס (Thompson et al., 2002). החוקרים מצאו שכמות החומר האפור דומה יותר באנשים עם דמיון גנטי. בנוסף, הבדלים בכמויות החומר האפור באונות הפרונטאליות נמצאו כקשורים לרמת תפקוד אינטלקטואלי. ומכאן, בהתבסס על ההנחה שמבנה האונות הפרונטאליות מושפע מגנטיקה, הבדלים אלה בכמות ובמידת הפיזור של החומר האפור יכולים לשמש הסבר נוסף לפער שהתקבל בין רמת תפקוד בתפקודי ניהול לגיל מנטלי. אינטליגנציה אינה מוכתבת אך ורק כפונקציה של יותר או פחות חומר אפור, אך קשורה לגורמים רבים נוספים כמו התפתחות המוח ותכונות דינמיות של הבשלה קורטיקאלית (Shaw et al., 2006). באופן ספציפי הן עבור תסמונת דאון והן עבור תסמונת פראדר ווילי שינויים בפיזור של החומר האפור דווחו (Miller et al., 2007; Teipel et al., 2004).

בהתבסס על מחקר נוסף פסיכולוגי במספר קבוצות (Pennington & Bennetto, 1998) והמודל ההיררכי לאינטליגנציה שהוצע על-ידי קרול (Caroll, 1993), מרכיבים של אינטליגנציה פלואידית נחשבים בבסיס ההסבר לכך שמטלות מסוימות קשות יותר מאחרות. באופן ספציפי, פנינגטון ובנטו (Pennington & Bennetto, 1998) מקשרים בין זיכרון עבודה, עיכוב תגובה, ותיאום בין תהליכים קוגניטיביים כקשורים לאינטליגנציה פלואידית. טענת החוקרים היא, שככל

שדרגת המורכבות של מטלה תגדל, כלומר מידת המעורבות של תפקודי ניהול תגבר, נצפה לפגיעה נרחבת יותר אצל אנשים עם פיגור שכלי. הסבר זה מרמז מדוע תחומים מסוימים של ההתפתחות הקוגניטיבית קשורים יותר ופגיעים יותר אצל אנשים עם פיגור שכלי, בהשוואה לתחומים אחרים.

תצפיות קליניות בילדים עם פיגור שכלי מחזקים הסבר זה. קלינאים לעתים קרובות מציינים, שלילדים עם פיגור שכלי יש קושי להתמודד עם מטלות מורכבות, סיטואציות חדשות, גורמים היכולים לשמש מכשול בהתקדמות שלהם, למרות חינוך מתמיד. התנהגויות אלה הן ביטוי לאינטליגנציה פלואידית, שאנו יודעים שבחלקה תורשתית. מעניין לציין, שאינטליגנציה פלואידית נמצאה כקשורה לתפקוד מוחי באזורים שבהם נפח החומר האפור נמצא תחת השפעה גנטית משמעותית, במיוחד הקורטקס הלטרלי פרה-פרונטאלי (Deary, 2000; Thompson et al., 2001). עובדה זו היא תמיכה נוספת לקשר המוצע בעבודה זו בין אינטליגנציה, תפקודי ניהול, התפתחות הקורטקס הפרה פרונטאלי וגנטיקה. בהתאמה פולדרמן וחב' (Polderman et al., 2007) מדגישים ששונות גנטית משמשת כהסבר המרכזי להבדלים אישיים בהתפתחות תפקודי ניהול. למותר לציין, שהחפיפה בין אינטליגנציה פלואידית ותפקודי ניהול היא סוגיה הדורשת מחקר מקיף.

הסבר נוסף ניתן למצוא בגישה ההתפתחותית של פולק (Pollack, 2005), המדגישה שעבור אזורים מוחיים שונים, השינויים ההתפתחותיים יכולים להיות תלויי הבשלה ללא קשר להתנסות מהסביבה או תלויי התנסות מהסביבה או שניהם. בתיאוריה זו ניתן למצוא הסבר לא רק לתפקוד הלא מתואם של המארג המוחי, אלא גם תמיכה להשערה שהן תהליכי הבשלה והן תהליכי למידה הפגיעה בהן נרחבת בעקבות פגיעה גנטית. בהתאמה עם פולק (Pollack, 2005) ההתרשמות הקלינית שלנו היא שלעתים קרובות ילדים עם תסמונות גנטיות אינם מחפשים או אין להם את הכלים להתמודד עם התנסויות, כפי שניתן היה לצפות לפי הגיל המנטלי שלהם. בהתאמה ילדים עם תסמונות גנטיות לעתים קרובות מעדיפים סכמות מוכרות, ונמנעים מהתנסויות הדורשות פיתוח סכמות חדשות.

נמצאו שני סייגים לתוצאות המובהקות שהוצגו. בכלי המעבדה לא נמצאו הבדלים באינדקס של תכנון ובשאלונים לא נמצא הבדל מובהק באינדקס של עיכוב תגובה (כפי שדווח הן על-ידי ההורים והן על-ידי הגננות). למרות זאת, יש לציין שעבור תכנון נמצאו הבדלים מובהקים בשאלונים ועבור עיכוב תגובה נמצאו הבדלים מובהקים בכלי המעבדה. הממצאים שהתקבלו

במחקר זה מצביעים על האפשרות לכלול ליקוי בתפקודי ניהול כחלק מן הפנוטיפ של שתי התסמונות שנחקרו מחקר זה.

נשאלת השאלה האם ניתן להכליל את התוצאות שהתקבלו להפרעות התפתחותיות אחרות. ניתן לענות על שאלה זו רק אם ידועה האתיולוגיה של הפרעה וניתן להשוות ביניהן. מסיבה זו ההחלטה הייתה לחקור ילדים עם תסמונות גנטיות ידועות. במחקר שלנו, הדגש לא היה האם ידועה מעורבות פרונטאלית בהפרעה, אלא האם קיימת אתיולוגיה גנטית ידועה, המרמזת על מרכזיותם של גנים להתפתחות פרונטאלית. מודל זה מאפשר לנו להציע מסקנות לגבי השפעה של גנים על התפתחות המוח, במיוחד על התפתחות האונות הפרונטאליות. אנו מציעים שקיימת סבירות שיהיה ליקוי בתפקודי ניהול בתסמונות גנטיות שונות שבהן האתיולוגיה ידועה. עתה נפנה לדיון בהבדלים בין שתי התסמונות הנכללות במחקר זה.

8.2. תפקודי ניהול בתסמונות עם אתיולוגיה שונה :

ציפינו שלאור השונות בפנוטיפ יהיו הבדלים בין שתי הקבוצות הקליניות, למרות שלא יכולנו לנבא את טבעם של ההבדלים בשל העדר מידע בתחום זה. התוצאות שהתקבלו בכלי המעבדה תמכו בהשערה והראו הבדלים מובהקים בין שתי התסמונות הגנטיות. עבור מדדים אלה נמצא שילדים עם תסמונת דאון, מותאמים בגיל מנטלי לילדים עם תסמונת פראדר ווילי, באופן כללי מראים יותר ליקויים בתפקודי ניהול, למעט עבור האינדקס של עיכוב תגובה. על-פי שאלונים להערכת תפקודי ניהול שמולאו על-ידי ההורים נמצאו הבדלים מובהקים בין ילדים עם תסמונת דאון לילדים עם תסמונת פראדר ווילי רק באינדקסים של זיכרון עבודה ועיכוב תגובה, כאשר עבור שניהם הדיווח היה שילדים עם תסמונת דאון יותר ליקויים. ממצא מעניין שהתקבל, שהגננות בשאלון להערכת תפקודי ניהול לא הבחינו בין שתי הקבוצות הקליניות.

הממצאים שלנו באופן כללי תומכים באמירה של פנינגטון ובנטו (Pennington & Bennetto, 1998) שגודל הפער בין גיל מנטלי ותפקוד כולל מונמך משתנה מתסמונת לתסמונת. אין כיום מחקרים שהשוו בין תפקודי ניהול אצל ילדים עם תסמונת דאון בהשוואה לילדים עם תסמונת פראדר ווילי, כך שלא ניתן היה לשער לגבי אופי ההבדלים. יתרה מזאת, בתסמונות אלה חסר מידע לגבי המרכיבים השונים של תפקודי ניהול, כפי שקיים לגבי הפרעות התפתחותיות אחרות, למשל, אוטיזם והפרעת קשב וריכוז (Gioia et al., 2000; Happe, Booth, Charlston, & Hughes, 2006). מאפיינים ייחודיים של תסמונת דאון ותסמונת פראדר ווילי מהווים אתגר

להבנה שלנו לגבי התפתחות תפקודי ניהול בתסמונות אלה. למשל, מאפיין של תסמונת דאון הוא המהלך ההתפתחותי הייחודי שלו, כולל ירידה תפקודית עם הגיל. באופן ספציפי, קיימים דיווחים לגבי החמרה בלקות בתפקודי ניהול בתסמונת דאון עם העלייה בגיל, עם הופעת שיטיון בשנות הבגרות המוקדמת (Rowe et al., 2006). בתסמונת פראדר ווילי קיים רעב תמידי ועיסוק מתמיד באוכל. מחד, עיסוק מתמיד זה באוכל פוגע ביכולת להתמודד באופן יעיל עם סיטואציות חדשות ומאידך, יש צורך כל הזמן בבקרה ובהגבלת העצמאות בכדי למנוע חיפוש אחר אוכל. אלה הם אילוצים סביבתיים אשר עלולים לעכב התפתחות תפקודי ניהול, בנוסף ללקות שכבר קיימת אצל ילדים עם תסמונת פראדר ווילי (Benarroch et al., 2007). בנוסף, עבור שתי תסמונות עולה השאלה, שוב מנקודת מבט קלינית, האם התוכנית הטיפולית של הילד אינה משמרת ואולי אף מגבירה את הלקות בתפקודי ניהול. כך עבור שתי התסמונות שנחקרו, אנו יודעים שיציבות ויכולת ניבוי הם מרכיבים טיפוליים, גם אם הם מונעים במידה מסוימת את היכולת להתמודד עם מצבים חדשים ולפתח סכמות חדשות, שהם חלק בלתי נפרד מתפקודי ניהול. דיון זה מדגיש שוב את החשיבות באבחנה בין תהליכי הבשלה שהם תלויי התנסות לבין תהליכי הבשלה שאינם תלויי התנסות בהבנת התפתחות תפקודי ניהול בכל אחת מתסמונות אלה.

נפנה עתה להבדלים בין שתי הקבוצות הקליניות בתפקוד בכלי המעבדה. יש לציין, שבעוד הקבוצות עצמן היו מתואמות בגיל מנטלי הילדים עם תסמונת דאון היו מבוגרים יותר בגיל כרונולוגי מילדים עם תסמונת פראדר ווילי ורמת האינטליגנציה שלהם הייתה נמוכה יותר. לפיכך, גודל הפער בחודשים בין גיל מנטלי לגיל כרונולוגי היה גדול יותר בילדים עם תסמונת דאון מאשר בילדים עם תסמונת פראדר ווילי. הסבר אפשרי הדורש חקירה נוספת הוא שככל שהפער בין גיל מנטלי וגיל כרונולוגי גדול יותר, הלקות בתפקודי ניהול בולטת וחמורה יותר.

הסבר נוסף להבדלים שהתקבלו בין שתי הקבוצות יכול להיות רמת המשכל עצמה. יחד עם זאת, מנת המשכל כשלעצמה אינה יכולה לשמש הסבר מספק להבדלים שהתקבלו בין תסמונת דאון לתסמונת פראדר ווילי. ראשית, הנחת העבודה הייתה שכאשר אנו מתאמים לפי גיל מנטלי אנחנו למעשה שולטים בהבדלים ברמת המשכל. שנית, הממצאים אינם מצביעים על קשר בין מדדים של תפקודי ניהול שנכללו במחקר ורמת משכל. באופן כללי קיים דיווח על מתאמים נמוכים בין רמת משכל כפי שנמדד במבחני אינטליגנציה סטנדרטים ותפקודי ניהול (Ardila, Pineda, & Rosselli, 2000; Welsh, 2001).

באופן כללי תוצאות המעבדה יכולות לכוון אותנו להסבר שהוא קשור לתסמונת ספציפית או להסבר הקשור לגודל הפער בין תפקודי ניהול לגיל מנטלי, או לשילוב בין שניהם. העובדה שהורים וגנות בשאלונים לא הבחינו בין הילדים בשתי הקבוצות הקליניות מעט מפתיעה, הן בהתייחס למטרות שאלון הברייה והן למידע לגבי התוקף המבחין של שאלון הברייה. שאלון הברייה נמצא כמבחין עבור ילדים עם הפרעות שפה התפתחותיות, הפרעת קשב וריכוז, הפרעות בספקטרום האוטיסטי ופגים (Gioia et al., 2003). הממצאים שלנו מצביעים על האפשרות שכלי מעבדה ושאלון הברייה מודדים היבטים שונים של תפקודי ניהול (Mahone & Hoffman, 2007). בנוסף, נשאלת השאלה האם שאלוני הברייה יעילים יותר באיתור סימפטומים התנהגותיים ייחודיים לפתולוגיה פרונטאלית, כפי שנמצא אצל ילדים עם פגיעה פרונטאלית, ופחות יעילים באיתור ילדים עם בעיות התנהגות כתוצאה מפגיעה מוחית ממושטת (Anderson, Northam, Jacobs, & Mikiewicz, 2002; Gioia et al., 2003).

יתכן שהשאלונים לא הבחינו בין התסמונות הגנטיות בשל גודל האוכלוסייה הקטן או בגלל שאינם כלים הולמים לילדים בגיל הצעיר עם תסמונות גנטיות של פיגור. אין די מחקר עם שאלון הברייה כדי להעריך את היכולת של שאלון זה להבחין בין אוכלוסיות אלה. מדובר בכלי אבחון חדשני, המיושם עבור ילדים בגיל הצעיר רק מאז שנת 2003, ועבור ילדים בגיל בית הספר החל משנת 2000. לפיכך, אין עדיין מספיק ניסיון עם שאלון זה כדי לקבוע את מידת ההתאמה להערכה של ילדים עם פיגור שכלי.

קיי וקייזר (Qi and Kaiser, 2003) שבחנו את השימוש בסולמות דירוג הדגישו כשלים מתודולוגיים: לעתים סולמות דירוג נותנים מידע לגבי קיומה של התנהגות בעייתית (למשל, קטגוריה של "לעתים רחוקות", "לפעמים" או "לעתים"), אך ההגדרה הפונקציונאלית לפיה יש על המשיב לבסס את תשובתו אינה ברורה. בנוסף, מאפייני המשיב נמצאו קשורים באופן מובהק עם מידת השכיחות של הערכת בעיות התנהגות.

בסעיף הבא יובא דיון בעיבודים נוספים המשמשים הסברים נוספים לממצאים

שהתקבלו. כן יובא דיון בקשר בין מדדים שונים של המחקר.

8.3 האם זמן השלמת מטלה או תיווך יכולים לשמש הסבר לממצאים שהתקבלו?

במסגרת המחקר נבדקו מדדים נוספים כמותיים ואיכותיים להערכת תפקודי ניהול לאור המגבלות המדווחות לגבי המדידה של תפקודי ניהול. כלי מעבדה לא תמיד מזהים ליקויים בתפקודי ניהול לאור העובדה שהם מובנים ואינם מאתגרים את הצורך לפתח סכמה חדשה בתגובה. שני מדדים הוספו למחקר זה: זמן תגובה (מדד כמותי) ומידת התיווך הנדרשת (איכותי). מדדים אלה הוספו למתן הסברים נוספים במקרה ולא יימצאו הבדלים מובקים בין הקבוצות. למעשה, הצלחנו לאשש את ההשערה המרכזית של המחקר, ולכן אנו יכולים להתייחס למדדים אלה כמאירים את התוצאות שהתקבלו.

נמצא הבדל מובהק בין הקבוצה הקלינית לקבוצת הביקורת בזמן השלמת המטלה. הקבוצה הקלינית הייתה איטית באופן מובהק בהשוואה לקבוצת הביקורת. לא רק הציון בסוללה של כלי המעבדה להערכת תפקודי ניהול היה נמוך מן המצופה על-פי הגיל המנטלי, הילדים בקבוצה הקלינית גם ביצעו לאט יותר בהשוואה לקבוצת הביקורת. ממצא זה משמש חיזוק נוסף למידת החומרה הבולטת של הליקוי בתפקודי ניהול אצל ילדים עם תסמונות גנטיות של פיגור. באופן כללי, התוצאות המראות שהקבוצה הקלינית הייתה איטית יותר מקבוצת הביקורת הם בהתאמה עם גוף מחקרים גדול המגדיש איטיות כמאפיין מרכזי בפגיעה מוחית ממושטת (למשל, Felmingham, Baguley, Green, 2004).

שאלה העולה מן המחקר שלנו היא האם התפתחות של תפקודי ניהול וזמן השלמת מטלה קשורים זה לזה, כפי שהוצע עבור מבנים קוגניטיביים אחרים ותפקודי ניהול. במאמר סקירה, פריי והייל (Fry and Hale, 2000) מציעים שמהירות עיבוד, זיכרון עבודה ואינטליגנציה פלואידית יש להם מהלך התפתחותי דומה, כולל קצב התפתחות. יתרה מזאת, עבור שלושתם המחברים הציעו מהלך התפתחותי של עקומת גדילה לא ליניארית. נשאלת השאלה מדוע תפקודים אלה כה קשורים האחד לשני. המחברים מציעים שיש צורך במחקר נוסף לחקר גורמי ההבשלה האפשריים ומסלולים נירוביולוגיים אפשריים כהסבר לממצאים אלה.

באופן ממוקד הם חקרו זיכרון עבודה והקשר שלו לאינטליגנציה פלואידית ומהירות עיבוד. המחקר שלנו בדק ממדים שונים של תפקודי ניהול, כך שנראה סביר להציע קשר נרחב יותר הכולל שלושה תחומים: מהירות עיבוד, תפקודי ניהול ואינטליגנציה פלואידית. יחסי גומלין אלה הם מרכזיים הן להבנת הבסיס התיאורטי והן כמדריך להתערבות. ובהתאמה, כאשר קיים ליקוי באחד מן התחומים הנ"ל, מומלץ לבדוק שאין ליקוי בתחומים הנוספים.

עבור המדד האיכותי, מידת התיווך החיצוני הנדרשת, לא היה הבדל מובהק בין שתי הקבוצות. ידוע שתיווך ממלא תפקיד מכריע בקרב ילדים עם הפרעות התפתחותיות (Feuerstein, Klein, & Tannenbaum, 1991). ההשערה, כפי שנוסחה במבוא, השערה שלא נבדקה במחקרים קודמים בתחום של תפקודי ניהול הייתה, שילדים עם תסמונות גנטיות של פיגור יזכו באופן ספונטאני ליותר תיווך חיצוני מן הבוחנות בהשוואה לילדים בקבוצת הביקורת. תיווך במסגרת מחקר זה הוגדר במדדים אופרציונאליים של דרבון, עידוד ומיקוד. במחקר שלנו לא הייתה הנחייה לבוחנות לדרבון, לעודד ולמקד את הילדים בעת ביצוע המטלות השונות. העובדה שמדד איכותני זה לא זיהה הבדלים במידת התיווך לו נדרשו הקבוצות יכול להיות קשור לאופי כלי המעבדה. ניתן לשער שהעובדה שכלי המעבדה מובנים יכול לשמש הסבר חלקי לכך שלא נמצאו הבדלים במידת התיווך החיצוני. הוספת משימה פשוטה כמו לבקש מילד לאסוף את הצעצועים ולארגן אותם היה אולי מבליט יותר את הצורך בתיווך, כפי שיפורט בהרחבה בחלק המציג השלכות יישומיות למחקר זה.

8.4. האם קיים קשר בין תפקוד אדפטיבי לתפקודי ניהול?

לאור ההשפעה המדווחת של ליקוי בתפקודי ניהול על מכלול היבטים בחיי יום יום (Blair, 2006) ציפינו למצוא מתאם בין תפקודי ניהול לתפקוד אדפטיבי. לפני שנדון בתוצאות של המתאמים, חשוב להדגיש שנמצאו הבדלים מובהקים בתפקוד האדפטיבי בין ילדים בקבוצת המחקר לילדים בקבוצת הביקורת. ממצא זה מצביע על לקות מובהקת בתפקוד אדפטיבי בהשוואה למצופה על-פי גילם המנטלי אצל ילדים בקבוצת המחקר. ניתוח הממצאים של המתאמים מצביע שוב על אבחנה מעניינת בין הממצאים שהתקבלו עבור כלי המעבדה לבין הממצאים שהתקבלו עבור השאלונים. באופן כללי ניתן לומר, שמדדי התפקוד האדפטיבי נמצאו במתאם חיובי עם כלי המעבדה, אך לא עם השאלונים להערכת תפקודי ניהול. ממצאים אלה מהווים תמיכה נוספת לטענה שהוצגה על-ידי דונדרס (Donders, 2002), שכחוט השני במחקרים שונים מופיעה ההסכמה ששאלון הברייף מודד משהו שאינו מקבל ביטוי בכלי הערכה אחרים. בעת פיתוח שאלון הברייף נערכה סקירה של שאלונים שונים שפורסמו בכדי לבסס את תוקף התוכן של השאלון. בהתאמה הוסרו פריטים שונים שהיו בחפיפה עם שאלונים אחרים, למשל עם שאלון הווינלנד, כאשר המטרה הייתה לשמור על מתאם עם אותם שאלונים (Gioia et al., 2003). למרות זאת, מספר מחקרים כן הראו מתאם בינוני בין שני השאלונים. למשל,

במחקר אחד שנערך על אוכלוסייה של ילדים עם אוטיזם, היבטים מסוימים של תפקוד אדפטיבי ותפקודי ניהול נמצאו במתאם (Gillott, Kenworthy, Sirian, Black, & Wagner, 2002). מעניין לציין שבמחקר שלהם נמצא, שתפקודי ניהול נמצאו במתאם גבוה עם ליקויי הליבה באוטיזם. עד היום לא פורסם מחקר דומה על אוכלוסייה של ילדים עם פיגור שכלי או עם התפתחות תקינה. כך שלמרות שזה נראה סביר להניח מבחינה תיאורטית שימצא קשר בין שאלון הבריף לשאלון הווינלנד, באופן כללי לא נמצאו מתאמים מובהקים בין השאלונים. העובדה שלמעשה לא היו מתאמים מובהקים בין שאלון הווינלנד ושאלון הבריף היא אינדיקציה נוספת לכך ששאלון הבריף אינו מותאם באופן מלא לילדים עם ליקויים בתפקודי ניהול המתפקדים בטווח הפיגור השכלי. לגבי מידת ההתאמה של שאלון הבריף לאוכלוסייה עם פיגור תובא הרחבה בסעיף הבא.

8.5 ממצאים נוספים

אמנם לא קשור באופן ישיר להשערה המרכזית של המחקר, אין אפשרות להתעלם מתרומתו של מחקר זה לתחום חקר חדש של הערכת תפקודי ניהול בגיל הרך, ובמיוחד הקשר בין כלי מעבדה לשאלונים בתחום זה. במחקר שלנו נמצאו רק מספר מתאמים מובהקים בין כלי מעבדה לשאלונים: בקבוצה הקלינית כל האינדקסים של כלי המעבדה נמצאו במתאם מובהק עם אינדקס זיכרון העבודה בשאלון הבריף כפי שמולא על-ידי ההורים; בקבוצת הביקורת האינדקס הכולל של תפקודי ניהול והאינדקסים של שטף וזיכרון עבודה נמצאו במתאם מובהק עם המדדים של תכנון ובקרה רגשית בשאלון הבריף כפי שמולא על-ידי המורים.

הממצאים שלנו הם בהתאמה עם מחקרים קודמים (למשל, Mahone & Hoffman, 2007), המצביעים על כך שהקשר בין כלי מעבדה ושאלונים להערכת תפקודי ניהול הוא לא עקבי. אנדרסון וחב' (Anderson et al., 2002) הציעו את האבחנה הבאה לגבי שאלון הבריף לגיל בית הספר: שהאינדקס המטא-קוגניטיבי והסולמות המקושרים (יזימה, זיכרון עבודה, ארגון וניטור) מתיימרים למדוד היבטים יותר קוגניטיביים של תפקודי ניהול. בשונה, האינדקס של ויסות התנהגות והסולמות המקושרים (עיכוב תגובה, העברה ובקרה רגשית) מתיימרים למדוד היבטים יותר התנהגותיים של תפקודי ניהול. השערה זו זקוקה להערכה נוספת ולבדיקת מידת הרלבנטיות שלה לשאלון הבריף לילדי הגן.

במחקר שבדק את תוקף המבנה של שאלון הברייה לגיל בית הספר, נבדק המתאם בין ציוני גלם של מטלות קוגניטיביות של תפקודי ניהול עם סולמות הברייה (Anderson et al., 2002). במחקר השתתפו 189 ילדים (ילדים עם אבחנה של PKU, ילדים עם הדרוצפלוס, ילדים עם פגיעה פרונטאלית וקבוצת ביקורת של ילדים בריאים). נמצאו מעט מאוד מתאמים מובהקים. ממצאים אלה מצביעים על-כך שמדדים קוגניטיביים ומדדים התנהגותיים של תפקודי ניהול רגישים למדדים אחרים בתחום של תפקודי ניהול. הבדלים אלה בין מדדים קוגניטיביים להתנהגותיים של תפקודי ניהול יכולים גם לרמוז על בסיס נוירו-אנטומי ייחודי. מחקרים שונים הציעו חלוקה של האונות הפרונטאליות לאזורים אנטומיים מובחנים, שלכל אחד משויכים תפקודים ספציפיים. האזור הדורסו-לטארלי הפרה-פרונטאלי נמצא כקשור בראש ובראשונה עם היבטים קוגניטיביים של תפקודי ניהול, והאזורים האורביטו-פרונטאליים נמצאו כקשורים יותר לכישורים חברתיים-רגשיים (Anderson et al., 2002; Esslinger et al., 1997; Stuss & Alexander, 2000). יתרה מכך, הממצאים שלנו הם גם בהתאמה עם הממצאים של אנדרסון וחב' (Anderson et al., 2002); בעוד התוקף המתכנס של המדדים הקוגניטיביים וההתנהגותיים היה נמוך, הן המדדים הקוגניטיביים והן המדדים ההתנהגותיים יש להם את היכולת לזהות ליקויים תפקודיים ולהוסיף מידע חשוב לגבי הילד. המחקרים שהוצגו מדגישים את החשיבות לקיומה של בטרייה אבחונית של תפקודי ניהול, הכוללת מדדים הן התנהגותיים והן קוגניטיביים, כל זאת בגדי להבטיח תוקף אקולוגי.

מדד נוסף שהוסף למחקר הוא שאלון שמולא על-ידי הבוחנות להערכת התנהגות המשתתפים במחקר במהלך ההערכה הפורמאלית. כפי שניתן היה לצפות, המדדים השונים של התנהגות (אפיוני נבדק, כישורי התמודדות, גישה כלפי אבחון ואינטראקציה עם הבוחן), הבחינו באופן מובהק בין הקבוצה הקלינית לקבוצת הביקורת. יתרה מזאת, השאלון הבחין בין ילדים עם תסמונת דאון לילדים עם תסמונת פראדר ווילי. עבור מדדי התנהגות אלה ההתנהגות של ילדים עם תסמונת דאון הייתה פחות אדפטיבית לסיטואציה האבחונית מאשר התנהגות של ילדים עם תסמונת פראדר ווילי. ההתנהגות של הקבוצה הקלינית הייתה באופן כללי פחות מותאמת בהשוואה לילדי קבוצת הביקורת המתואמים על-פי גיל מנטלי.

העובדה שנמצאו קורלציות ספציפיות בין השאלון ההתנהגותי כפי שמולא על-ידי הבוחנות לבין כלי המעבדה מצביעה על החשיבות של הוספת שאלון התנהגותי בעת אבחון לצורך ביסוס התוקף האקולוגי של האבחון.

9. השלכות תיאורטיות ויישומיות למחקר:

ההשלכות התיאורטיות המרכזיות של מחקר זה הוא בלהאיר את התפקוד של תפקודי ניהול בילדים עם תסמונות גנטיות של פיגור שכלי. קיימת חשיבות רבה לגרוע ממרכזיותה של ההתמקדות הבלעדית על המדדים הפסיכומטריים של תפקוד אינטלקטואלי באוכלוסייה של אנשים עם פיגור שכלי. זאת כדי להגביר את המודעות של קלינאים לבעיה של "הערפול שבאבחנה" (diagnostic overshadowing). מונח זה מתייחס לנטייה של קלינאים לייחס בעיות רגשיות והתנהגותיות של בעלי פיגור שכלי לתפקוד האינטלקטואלי המונמך שלהם (Reiss, 1982, Levitan, & Szyszko), אם כי הסיבות הן הרבה יותר מורכבת וקשורות לחסכים בתחומים הקוגניטיביים, חברתיים, נוירולוגיים ותפקוד אישי (Matson & Sevin, 1994). באופן ספציפי, מחקר זה מציע להוסיף את הליקוי בתפקודי ניהול כחלק מן הפנוטיפ הנוירו-התנהגותי הן בתסמונת פראדר ווילי והן בתסמונת דאון, כמסביר באופן חלקי לפחות את התפקוד הכללי המונמך יחסית למצופה על-פי הגיל המנטלי. יתר על כן, אנו מציעים שבתסמונות גנטיות אחרות ניתן יהיה למצוא ליקוי בתפקודי ניהול כחלק מן המסלול ההתפתחותי. הנחה תיאורטית הנובעת ממחקר זה היא שהפער בין גיל כרונולוגי לגיל מנטלי ייבא את דרגת החומרה של הליקוי בתפקודי ניהול; כלומר הפער בין רמת תפקוד של תפקודי ניהול לגיל מנטלי בנבדקים באותה קבוצה קלינית. סוגיה תיאורטית נוספת העולה ממחקר זה היא האם כאשר ידועה גם פגיעה באונות הפרונטאליות כחלק מן ההפרעה נמצא שדרגת החומרה של הלקות בתפקודי ניהול תהיה נרחבת יותר, נמצא יותר שונות בפרופיל, ממצאים המצביעים על האפשרות להסיק תחומי חוזק וחולשה ספציפיים בתפקודי ניהול. בהתבסס גם על מחקרים נוספים למחקר שלנו נראה שמדדי מעבדה ושאלונים מודדים היבטים אחרים של אותה משוואה. באופן ספציפי, בעוד שאלון הבריף ספציפי יותר בזיהוי ליקויים פרונטאליים, מדדי המעבדה רגישים יותר לפער בין גיל מנטלי לגיל כרונולוגי. מידע זה יכול להוסיף להבנה של פרופילים ייחודיים לתסמונות ולסוגיה של שונות והבדלים אינדיבידואלים בתסמונות גנטיות (Dykens, 1998). בנוסף לכתוב לעיל העובדה ששאלונים וכלי מעבדה מודדים היבטים אחרים של תפקודי ניהול, היא הסוגיה האם תפקודי ניהול בילדים בגיל הרך הם מבנה מובחן כן או לא (ראה Gioia et al., 2003). במחקר שלנו בנינו אינדקסים מובחנים, מבוססי תיאוריה, כפי שתואר בפרק

"השיטה". גישה זו של בניית אינדקסים על-סמך מטלות שונות מאפשרת לנו להיות יותר ממוקדים הן בעיבוד הנתונים והן בלהסיק מסקנות. באופן כללי עבור כלי המעבדה, בשתי הקבוצות, נמצא מתאם בין האינדקסים של עיכוב תגובה וזיכרון עבודה, שהם שני המבנים העיקריים בילדים צעירים. עובדה זו מצביעה על כך שבילדים צעירים תפקודי ניהול ניתן לתאר אותם כמבנה יחסית לא מובחן. בהמשך לזלצו ומולר (Zelazo and Mueller, 2002), שהמנה של תפקודי ניהול נהיה יותר מודולרי עם העלייה בגיל, אנו מציעים שזו סוגייה הזקוקה להמשך חקירה.

בדיון בהשלכות היישומיות של מחקר זה נתייחס לשתי סוגיות עיקריות: הראשונה – מה מוסיף מחקר זה לשדה של הערכה התפתחותית והשני – מהן ההשלכות לגבי טיפול בליקויים בתפקודי ניהול. מחקר זה מדגיש את החשיבות של שילוב של הערכה של תפקודי ניהול כחלק מן ההערכה הנוירופסיכולוגית התפתחותית. למטרות של סינון מומלץ להוסיף, בהתאם לגיל הילד את שאלון הברייה המותאם לגיל. העברה של כלי מדידה ספציפיים להערכת תפקודי ניהול מומלץ להוסיף כאשר קיימת אינדיקציה מהרקע ההתפתחותי, דיווח התנהגותי או מתפקוד במהלך ההערכה (למשל, קושי ביכולת להעברה, תכנון או התמודדות עם מטלות חדשות, פרסברציה, ו/או קשיים בזיכרון עבודה). בילדים עם הפרעות נוירו-התפתחותיות או חשד לליקויים בתפקודי ניהול, מומלץ להוסיף הן כלי מעבדה להערכת תפקודי ניהול והן שאלון להערכת תפקודי ניהול. בנוסף, דנקלה (Denkla, 1996) מעלה את הסוגיה של המתודולוגיה בהערכה של תפקודי ניהול ומציינת שקיימת חשיבות רבה לוודא שקיים עיבוד תקין של תוכן המטלה לפני שפונים לאבחנה של לקות בתפקודי ניהול. דנקלה מדגישה את החשיבות לאור העבודה שאין מטלות הבודקות תפקודי ניהול שאינן מתבססות גם על תוכן, להעריך מטלות בזוגות כאשר התוכן זהה אך הדרישות מבחינת תפקודי ניהול שונות.

בדיון במדדים איכותיים הוצע שבכדי לפתח התערבות יעילה יש צורך להתמקד ולבודד היבטים ספציפיים של תפקודי ניהול. לדוגמה, אנדרסון (Anderson, 2001) מציע, שבכדי לשפר תכנון יש צורך להתייחס למרכיבים שונים בביצוע כמו האסטרטגיות בהן משתמש הילד, קיומה של מטרותיות, והיכולת להיעזר בתיווך חיצוני. בהמשך להמלצה זו, אנו ממליצים שיש צורך להתאים תוכנית לפי הצרכים הספציפיים של הילד, כפי שהוגדר על-ידי סטוס (Stuss, 1999), שהדגיש שיש צורך להתמקד היכן קיים הליקוי ביכולת להכללה של התנהגות מותאמת בסיטואציות חדשות. קיימת חשיבות רבה לאבחון של ליקויים בתפקודי ניהול לאור העובדה

שהאבחון המדויק משמש בסיס לפיתוח תוכנית התערבות אפקטיבית. מתן אבחנה זו אינה משימה פשוטה לאור הצורך הן להבחין בין בעיות התנהגות קשות המקושרים לליקוי בתפקודי ניהול לבין הפרעות פסיכיאטריות והן לאור הצורך לזהות מתי התנהגות ילדותית היא מעבר למותאם ולמצופה לפי גיל הילד (Dowsett & Livesey, 2000).

מרלוב (Marlowe, 2000) מציעה אנלוגיה בין העיקרון שהוצע במקור על-ידי מונטסורי (Montessori, 1912), שהתמקד בקונצפט של "ללמוד איך ללמוד" לבין עקרונות שהם מרכזיים לילדים עם ליקויים בתפקודי ניהול, למשל, היכולת להתמקד על תהליך החשיבה ולא על התוצר. קיימות עדויות רבות לכך שלילדים עם לקות של האונות הפרונטאליות יש קושי לווסת את ההתנהגות שלהם בצורה אוטונומית ועקבית (Powell & Voeller, 2004). ומכאן שהתפקיד של ההורים והמורים הוא לצפות מה יהיו ההשלכות בסיטואציה נתונה ולספק את ההנחיות להתנהגות, שהילד אינו מצליח לנסח באופן עצמאי. יתרה מכך, פאוול וולר (Powell & Voeller, 2004) מדגישים את ההטרונגניות הרבה של ליקויים בתפקודי ניהול, ובהתאמה קיימת שונות רבה בפיצוי הנדרש. בנוסף, פרדיגמות לטיפול בילדים עם ליקויים בתפקודי ניהול מתחילות להתגבש רק לאחרונה.

חשוב להדגיש, בהתאמה עם פולק (Pollack, 2005), שלמרות שניתן לקדם תפקודי ניהול על-ידי חשיפה לסיטואציות ולמטלות חדשות, התפקיד של התנסות מוגבל לאור מגבלות התפתחותיות של הפרט. אמירה שנויה במחלוקת זו מעלה את השאלה לגבי מי נעזר יותר בהתנסות. התנסות יש צורך להתאים אותה לא רק להיבט או תחום מסוים של תפקודי ניהול, אלא גם למגבלות של הילד עצמו, היוצרות אפקט של תקרה מבחינת ההשלכות של אימון.

פאוול וולר (Powell & Voeller, 2004), במאמר סקירה שלהם לגבי תסמונות של לקות בתפקודי ניהול, מעלים את השאלה לגבי יעילות של טיפול תרופתי לילדים עם לקות בתפקודי ניהול. הם מציינים את הבעיה בבחירה של התרופה המותאמת, השונות בתבנית התגובה וההבדלים באזורי המטרה המוחיים ובאנזימי הכבד הנדרשים לניקוי מרעלים עבור תרופות אלה. שתי סוגיות בעייתיות נוספות הן האחת המורכבות שבשימוש ביותר מתרופה אחת שהתוצאה יכולה להיות תבניות תגובה שונות והקושי להשיג יציבות. למרות שהתערבויות תרופתיות שיפרו את היכולת לקשב ולשליטה על דחפים, אין הוכחות שטיפול תרופתי כשלעצמו משנה אסטרטגיות חשיבה (Marlowe, 2000).

- Abramson, J. H., Gofin, R., Habib, J., Pridan, H., & Gofin, J. (1982). Indicators of social class. A comparative appraisal of measures for use in epidemiological studies. *Social Science and Medicine*, 16(20), 1739-1746.
- Adams, W. & Sheslow, D. (1995). *Wide Range Assessment of Visual Motor Abilities*. Wilmington, DE: Wide Range.
- American Association of Intellectual and Developmental Disabilities (AAIDD). (2002). *The AAIDD Definition of Mental Retardation*. Washington, DC: Author.
- American Psychiatric Association. (1994). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th ed.)*. [DSM-IV]. Washington, DC: Author.
- Anderson, V. A. (2001). Assessing executive functions in children: biological, psychological, and developmental considerations. *Pediatric Rehabilitation*, 4(3), 119-136.
- Anderson, V. A., Anderson, P., Northam, E., Jacobs, R., & Mikiewicz, O. (2002). Relationship between cognitive and behavioral measures of executive function in children with brain disease. *Child Neuropsychology*, 8, 231-240.
- Aram, D. M., & Eisle, J. A. (1992). Plasticity and recovery of higher cognitive functions following early brain injury. In: F. Boller & J. Grafman (Series Eds.) & L. Rapin, & S. J. Segalowitz (Vol. Eds.), Handbook of neuropsychology: Vol 6: Child neuropsychology (pp. 73-82). Amsterdam: Elsevier Science.
- Ardila, A., Rosselli, M., Matute, E., & Guajardo, S. (2005). The influence of the parents' educational level on the development of executive functions. *Developmental Neuropsychology*, 28(1), 539-60.
- Ball, S. L., Holland, A. J., Hon, J., Huppert, F. A., Treppner, P., & Watson, P. C. (2006). Personality and behaviour changes mark the early stages of Alzheimer's disease in adults with Down's syndrome: findings from a prospective population-based study. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 21(7), 661-673.

- Baumgardner, T. L., Green, K. E., & Reiss A. L. (1994). A behavioral neurogenetics approach to developmental disabilities: Gene-brain-behavior associations. Current Opinion in Neurology, 1994, 7, 172-178.
- Bayley, N. (1993). *Bayley Scales of Infant Development* (2nd ed.). [BSID-II] San Antonio, TX: Psychological Corporation.
- Beeghly, M., Weiss-Perry, B., & Cicchetti, D. (1989). Affective and structural analysis of symbolic play in children with Down syndrome, *International Journal of Behavioral Development*, 12, 257-277.
- Bell, M. A. (1998). Frontal lobe function during infancy: Implications for the development of cognition and attention. In J. Richards (Ed.), *Cognitive neuroscience of attention, a developmental perspective* (pp. 287-316). Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum.
- Bell, M. A. & Fox, N. A. (1992). The relations between frontal brain electrical activity and cognitive development during infancy. *Child Development*, 63, 1142-1163.
- Benarroch, F., Hirsh, H. J., Genestil, L., Landau, Y. E., & Gross-Tsur, V. (2007). Medical prevention and Behavioral Challenges. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics*, 16(3), 695-708.
- Blair, C. (2006). How similar are fluid cognition and general intelligence? A developmental neuroscience perspective on fluid cognition as an aspect of human cognitive ability. *The Behavioral and Brain Sciences*, 29(2), 109-125.
- Borkowski, J. G., & Burke, J. E. (1996). Theories, models and measurement of executive functioning: An information processing perspective. In: C. R Lyon & N. A. Krasnegor (Eds.), *Attention, memory, and executive function* (pp. 235-262). Baltimore: Paul H. Brookes.
- Burack, J. A., Hodapp, R. M., & Zigler, E. (1988). Issues in the classification of mental retardation: Differentiating among organic etiologies. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 29, 765-779.
- Carlson, S. M. (2005). Developmentally sensitive measures of executive function in preschool children. *Developmental Neuropsychology*, 28(2), 595-616.

- Carlson, S. M. (1997). *Individual differences in inhibitory control and children's theory of mind*. Unpublished doctoral dissertation, University of Oregon, Eugene, OR.
- Carpenter, P. C., Just, M. A., & Shell, P. (1990). What one intelligence test measures: A theoretical account of the processing in the Raven Progressive Matrices Test. *Psychological Review*, *97*, 404-431.
- Carroll, J. B. (1993). *Human cognitive abilities: A survey of factor-analytic studies*. New-York: Cambridge University Press.
- Casey, B. J., Giedd, J. N., & Thompson, K M. (2000). Structural and functional brain development. *Biological Psychology*, *54*, 241-257.
- Cassidy S. B., & Schwartz S. (1998). Reviews in molecular medicine: Prader-Willi and Angelman syndromes - disorders of genomic imprinting. *Medicine*, *77*, 140-151.
- Chapman, R. S. & Hesketh, L. J. (2000). Behavioral phenotype of individuals with Down syndrome. *Mental Retardation and Developmental Disabilities*, *6*, 84-95.
- Cody, H. & Kamphaus, R. W. (1999). Down syndrome. In: S. Goldstein & C. R. Reynolds (Eds.), *Handbook of neurodevelopmental and genetic disorders in children* (pp. 385-405). New York: The Guilford Press.
- Cohen, D. (1988). *Statistical power analysis for the behavioral sciences* (2nd ed.). Hillsdale, NJ: Lawrence Earlbaum Associates.
- Curfs, L. M. G. & Fryns, P. (1992). Prader-Willi syndrome: A review with special attention to the cognitive and behavioral profile. *Birth Defects: Original article series* *28*, 99-104.
- Deary, I. J. (2000). Psychometric intelligence differences and brain function. *Novartis Foundation Symposium*, *233*, 58-72.
- DeLoache, J. S., Sugarman, S., & Brown, A. L. (1985). The development of error correction strategies in young children's manipulative play. *Developmental Psychology*, *56*(4), 928-939.
- Denckla, M. B. (1996). A theory and model of executive function: A neuropsychological perspective. In: C. R Lyon & N. A. Krasnegor (Eds.),

- Attention, memory, and executive function* (pp. 263-278). Baltimore: Paul H. Brookes.
- Detterman, D. K. & Daniel, M. H. (1989). Correlations of mental tests with each other and with cognitive variables are highest for low IQ groups. *Intelligence, 13*, 349-359.
- Diamond, A. (1991). Neuropsychological insights into the meaning of object concept development. In: S. Carey & G. Gelman (Eds.), *The epigenesis of the mind: Essays on biology and knowledge* (pp. 67-110). Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum.
- Diamond, A. (1988). Abilities and neural mechanisms underlying AB performance. *Child Development, 59*, 523-527.
- Diamond, A. & Doar, B. (1989). The performance of human infants on a measure of frontal cortex function, the delayed response task. *Developmental Psychobiology, 22*, 271-294.
- Diamond, A. & Goldman-Rakic, P. S. (1989). Comparison of human infants and rhesus monkeys on Piaget's AB task: Evidence for dependence on dorsolateral prefrontal cortex. *Experimental Brain Research, 74*, 24-40.
- Diamond, A., Prevor, M., Callender, G., & Druin, D. P. (1997). Prefrontal cortex cognitive deficits in children treated early and continuously for PKU. *Monographs of the Society of for Research in Child Development, 62*(4), 1-206.
- Diamond, A., & Taylor, C. (1996). Development of an aspect of executive control: Development of the abilities to remember what I said and to "Do as I say, not as I do". *Developmental Psychobiology, 29*, 315-334.
- Donders, J. (2002). The Behavior Rating Inventory of Executive Function: Introduction. *Child Neuropsychology, 8*(4), 222-230.
- Dowsett, S. M., & Livesey, D. J. (1999). The development of inhibitory control in preschool children: Effects of "executive training" skills. *Developmental Psychobiology, 36*, 161-174.

- Duncan, J., Seitz, R. J., Kolodny, J., Bor, D., Herzog, H., Ahmed, A., Newell, F.N., & Emslie, H. (2000). A neural basis for general intelligence. *Science*, *289*, 457-460.
- Dunn, L. M. & Dunn, L. M. (1997). *Peabody Picture Vocabulary Test—Third Edition*. Circle Pines, MN: American Guidance Service.
- Dykens, E. M. & Hodapp, R. M. (2001). Research in mental retardation: Toward an etiologic approach. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *42*, 49-71.
- Dykens, E. M., Hodapp, R. M., & Finucane, B. M. (2001). *Genetics and mental retardation syndromes*. Baltimore: Paul H. Brookes.
- Dykens, E. M. & Kassari, C. (1997). Maladaptive behaviour in children with Prader-Willi syndrome, Down syndrome, and non-specific mental retardation. *American Journal on Mental Retardation*, *102*, 228-237.
- Dykens, E. M., Leckman, J. F., & Cassidy, S. B. (1996). Obsessions and compulsions in Prader-Willi syndrome. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *37*, 995-1002.
- Elliott, C. D. (1990). *Differential Ability Scales*. New-York: The Psychological Corporation.
- Espy, K. A., Kaufman, P. M., & Glisky, M. L. (1999). Neuropsychological function in toddlers exposed to cocaine in utero: A preliminary study. *Developmental Neuropsychology*, *15*, 447-460.
- Espy, K. A., Kaufman, P. M., Glisky, M. L., & McDiarmid M. L. (2001). New procedures to assess executive functions in preschool children. *The Clinical Neuropsychologist*, *15*, 46-58.
- Espy, K. A., Kaufman, P. M., McDiarmid, M. L., & Glisky, M. L. (1999). Executive functioning in preschool children: Performance on A-Not-B and other delayed response format tasks. *Brain and Cognition*, *41*, 178-199.
- Esslinger, P. J. (1996). Conceptualizing, describing, and measuring components of executive function. In: C. R Lyon & N. A. Krasnegor (Eds.), *Attention, memory, and executive function* (pp. 367-395). Baltimore: Paul H. Brookes.

- Felmingham, K. L., Baguley, I. J., & Green, A. M. (2004). Effects of diffuse axonal injury on speed of information processing following severe traumatic brain injury. *Neuropsychology, 18*(3), 564-571.
- Feuerstein, R., Klein, P. S., & Tannenbaum, A. J. (1991). *Mediated learning experience: Theoretical, Psychosocial and learning implications*. London: Freund Publishing House Ltd.
- Fidler, D. J., Hepburn, S., & Rogers, S. (2006). Early learning and adaptive behaviour in toddlers with Down syndrome: evidence for an emerging behavioural phenotype? *Down's syndrome: Research and Practice, 9*(3), 37-44.
- Fletcher, J. M. (1996). Executive functions in children: Introduction to the special series. *Developmental Neuropsychology, 12*, 1-3
- Fry, A. F. & Hale, S. (2000). Relationship among processing speed, working memory, and fluid intelligence in children. *Biological Psychology, 54*, 1-34.
- Fuster, J. M. (1997). *The prefrontal cortex* (3rd ed). New York: Raven Press.
- Gerardi, G. M. (1997). *Development of executive attention and self-regulation in the third year of life*. Unpublished doctoral dissertation, University of Oregon.
- Gillott, L., Kenworthy, L., Sirian, L., Black, D. O., & Wagner, A. E. (2002). Adaptive skills and executive function in autism spectrum disorders. *Child Neuropsychology, 8*(4), 241-248.
- Gioia, G. A., Espy, K. A., & Isquith, P. K. (2003). Behavior Rating Inventory of Executive Function – Preschool Version. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources.
- Gioia, G. A., Isquith, P. K., Guy, S. C., & Kenworthy, L. (2000). The Behavior Rating Inventory of Executive Function. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources.
- Goldberg, D. J. (1999). *The developing mind*. New York: The Guilford Press.
- Goldman, P. S., Rosvold, H. E., Vest, B., & Galkin, T. W. (1971). Analysis of the delayed-alternation deficit produced by dorsolateral prefrontal lesions in the rhesus monkey. *Journal of Comparative and Physiological Psychology, 77*, 212-220.

- Goldman-Rakic, P. S., Bourgeois, J. P., & Rakic, P. (1997). Developmental anatomy in prefrontal cortex. In: N. A. Krasnegor, G. R. Lyon, & P. S. Goldman-Rakic (Eds.), *Development of the prefrontal cortex: Evolution, neurobiology, and behaviour* (pp. 27-47). Baltimore: Paul H. Brookes.
- Greenbaum, C. W. & Auerbach, J. G. (1998). The environment of the child with mental retardation: Risk, vulnerability and resilience. In: J. Burack, R. M. Hodapp, & E. Zigler (Eds.), *Handbook of mental retardation and development* (pp. 583-605). Cambridge: Cambridge University Press.
- Happe, F., Booth, R., Charlston, R., & Hughes, C. (2006). Executive function deficits in autism spectrum disorders and attention-deficit/hyperactivity disorder: examining profiles across domains and ages. *Brain and Cognition*, 61(1), 25-39.
- Heaton, R. K. (1981). *Wisconsin Card Sorting Test Manual*. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources.
- Hodapp, R. M., Leckman, J. F., Dykens, E. M., Sparrow, S., Zelinsky, D., & Ort, S. (1992). K-ABC profiles in children with Fragile X syndrome, Down syndrome and non-specific mental retardation. *American Journal on Mental Retardation*, 97, 39-46.
- Holm, V. I. (1981). The diagnosis of Prader-Willi syndrome. In: V. I. Holm, S. Sulzbacher, & P. L. Pipes (Eds.), *The Prader-Willi syndrome* (pp. 27-44). Baltimore: University Park Press.
- Horn, J. L. & Cattell, R. B. (1966). Refinement and test of the theory of fluid and crystallized intelligence. *Journal of Educational Psychology*, 57, 253-270.
- Houghton, S., Douglas, G., West, J, Whiting, K., Wall, M., Langsford, S., Powell, L., & Carroll, A. (1999). Differential patterns of executive function in children with attention-deficit hyperactivity disorder according to gender and subtype. *Journal of Child Neurology*, 14(2), 801-805.
- Hudspeth, W. J. & Pribram, K. H. (1992). Psychophysiological indices of brain maturation. *International Journal of Psychophysiology*, 12(1), 1-29.
- Hulme, C., & Mackenzie, S. (1992). *Working memory and severe learning difficulties*. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum.

- Huttenlocher, P. R. & Dabholker, A. S. (1997). Developmental anatomy of prefrontal cortex. In: N. Krasnegor, G. R. Lyon, & P. S. Goldman-Rakic (Eds.), *Development of the prefrontal cortex: Evolution, neurobiology and behaviour* (pp. 69-83). Baltimore: Paul H. Brookes.
- Jauregi, J., Aries, C., Vegas, O., Alen, F., Martinez, S., Copet, P., & Thuilleaux, D. (2007). A neuropsychological assessment of frontal cognitive functions in Prader-Willi syndrome. *Journal of Intellectual Disability Research, 51*(5), 350-365.
- Johnson, D. (2001). Frontal lobes and executive function. *Pediatric Rehabilitation, 4*(3), 101-103.
- Kaufman, A. S. & Kaufman, N. L. (1983). *Kaufman Assessment Battery for Children*. [K-ABC] Circle Pines, MN: American Guidance Service.
- Kochanska, G., Murray, K., & Coy, K. C. (1997). Inhibitory control as a contributor to conscience in childhood: From toddler to early school age. *Child Development, 68*, 263-277.
- Kochanska, G., Murray, K., Jacques, T. Y., Koenig, A. L., & Vandegest, K. A. (1996). Inhibitory control in young children and its role in emerging internalization. *Child Development, 67*, 490-507.
- Kopp, C. B. (1990). The growth of self monitoring among young children with Down syndrome. In: D. Cicchetti & M. Beeghly (Eds.), *Children with Down syndrome* (pp. 235-251). Cambridge: Cambridge University Press.
- Korkman, M. (2000). Executive functions in children: Assessment, development, and disorders. *Revue de Neuropsychologie, 10*, 471-487.
- Korkman, M., Kirk, U., & Kemp, S. (2000). *NEPSY: A developmental neuropsychological assessment manual*. San Antonio, TX: Psychological Corporation.
- Leckman J. E. , & Lombroso, P. L. (1998). Development of the cerebral cortex: IV. Transcription factors. *Journal of the American Academy of Child and Adolescence Psychiatry, 37*, 451-452.

- Lee, M., Vaughn, B. E., & Kopp, C. B. (1983). The role of self-control in young children's performance on delayed response memory for location task. *Developmental Psychology, 19*, 40-44.
- Lezak, M. D. (1995). *Neuropsychological assessment* (3rd ed.). New York: Oxford University Press.
- Liss, M., Fein, D., Allen, D., Dunn, M., Feinstein, C., Morris, R., Waterhouse, L., & Rapin, I. (2001). Executive functioning in high-functioning children with autism. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, 42*, 261-270.
- Loveland, K. A. & Tunali-Kotaski, B. (1998). Development of adaptive behavior in persons with mental retardation. In: J. A. Burack, R. M. Hodapp, & E. Zigler (Eds.), *Handbook of mental retardation* (pp. 521-541). Cambridge: Cambridge University Press.
- Luciana, M. & Nelson, C. A. (1998). The functional emergence of prefrontally-guided working memory systems in four-to-eight-year-old children. *Neuropsychologia, 36*, 273-293.
- Mahone, E. M., & Hofman, J. (2007). Behavior ratings of executive functions among preschoolers with ADHD. *Clinical Neuropsychology, 21*(4), 556-586.
- Marlowe, W. M. (2000). An intervention for children with disorders of executive functions. *Developmental Neuropsychology, 18*, 445-454.
- Matson, J. & Sevin, J. A. (1994). Theories of dual diagnosis in mental retardation. *Journal of Consulting and Clinical Psychology, 62*(1), 6-16.
- Mazzocco, M. M., Pennington, B. F., Hagerman, R.J. (1993). The neurocognitive phenotype of female carriers of Fragile-X: Additional evidence for specificity. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics, 14*, 328-335.
- McCarthy, D. (1972). *Manual of the McCarthy's Scales of Children's Abilities*. San Antonio, TX: Psychological Corporation.
- Menkes, J. H., & Falk, R. E. (2000). Chromosomal anomalies and contiguous gene syndromes. In: J. H. Menkes & H. B Sarnat (Eds.). *Child Neurology* (6th ed., pp. 241-275). Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins
- Miller, J. C., Couch, J. A., Schmalpus, I., Hi, G., Liu, Y., & Driscoll, D. J. (2007). Intracranial abnormalities detected by three-dimensional magnetic resonance

- imaging in Prader-Willi syndrome. *American Journal of Medical Genetics*, 143(5), 476-483.
- Montessori, M. (1912). *The Montessori method*. Cambridge, MA: R. Bentley.
- Munir, F., Cornish, K. M., & Wilding, J. (2000). Nature of the working memory deficit in Fragile-X syndrome. *Brain and Cognition*, 44, 387-401.
- Nigg, J. T. (2000). On inhibition/disinhibition in developmental psychopathology: Views from cognitive and personality psychology and a working inhibition taxonomy. *Psychological Bulletin*, 126, 220-246.
- Pennington, B. F. (1997). Dimensions of executive functions in normal or abnormal development. In: N. A. Krasnegor, G. R. Lyon, & P. S. Goldman-Rakic (Eds.), *Development of the prefrontal cortex: Evolution, neurobiology, and behaviour* (pp. 265-281). Baltimore: Paul H. Brookes.
- Pennington, B. F. & Bennetto, L. (1998). Toward a neuropsychology of mental retardation. In: J. Burack, R. M. Hodapp, & E. Zigler, (Eds.), *Handbook of mental retardation and development* (pp. 80-114). Cambridge: Cambridge University Press.
- Polderman, T. J.C., Posthuma, D., De Sonneville, L. M. J., Stins, J. F., Verhulst, F. C., & Boomsma, D. I. (2007). Genetic analysis of the stability of executive functioning during childhood. *Biological Psychology*, 76, 11-20.
- Pollack, S. D. (2005). Early adversity and mechanisms of plasticity: Integrating affective neuroscience with developmental approaches to psychopathology. *Development and Psychopathology*, 17, 735-752.
- Powell, K. B. & Voeller, K. K. (2004). Prefrontal executive function syndromes in children. *Journal of Child Neurology*, 19(10), 785-797.
- Pulsifier, M. B. (1996). The neuropsychology of mental retardation. *Journal of International Neuropsychological Society*, 2, 159-176.
- Reed, M., Pien, D. L., & Rothbart M. K. (1984). Inhibitory self control in pre-school children. *Merrill Palmer Quarterly*, 30, 131-147.

- Reiss, S., Levitan, G. W., & Szyszko, J. (1982). Emotional disturbance and mental retardation: diagnostic overshadowing. *American Journal of Mental Deficiency, 86*(60), 567-574.
- Roberts, R. J. & Pennington, B. F. (1996). An interactive framework for examining prefrontal cognitive processes. *Developmental Neuropsychology, 12*, 105-126.
- Rothbart, M. K., & Ahadi, S. A. (1994). Temperament and the development of personality. *Journal of Abnormal Psychology, 103*, 55-66.
- Rowe, J., Lavender, A., & Turk, V. (2006). Cognitive executive function in Down's syndrome. *The British Journal of Clinical Psychology, 45*(1), 5-17.
- Rueda, M. R., Rothbart, M. K., McCandliss, B. D., Saccomanno, L., & Posner, M. I. (2005). Training, maturation, and genetic influences on the development of executive attention. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 102*(4), 14931-14936.
- Shaw, P., Greenstein, D., Lerch, J., Clasen, L., Lenroot, R., Gogtay, N., Evans, A., Rapoport, J., & Giedd, J. (2006). Intellectual ability and cortical development in children and adolescents. *Nature, 440*(7084), 676-679.
- Sparrow, D., Balla, D. A., & Cicchetti, D. (1984). *Vineland Adaptive Behavior Scales*. Circle Pines, MN: American Guidance Services.
- Spearman, C. (1904). "General Intelligence" objectively determined and measured. *American Journal of Psychology, 15*, 201-293.
- Stuss, D. T. (1992). Biological and psychological development of executive functions. *Brain and Cognition, 20*, 8-23.
- Swanson, H. L. (1996). Individual and age related differences in children's working memory. *Memory and Cognition, 24*, 70-82.
- Taylor, R. L. (1988). Cognitive and behavioral features. In: M. L. Caldwell, & R. L. Taylor (Eds.), *Prader-Willi syndrome: Selected research and management issues* (pp. 29-42). New York: Springer Verlag.
- Teipel, S. J., Alexander, G. E., Shapiro, M. B., Moeller, H. O., Rapoport, S. I., & Hampel, H. (2004). Age related cortical grey matter reductions in non

- demented Down's syndrome adults determined by MRI with voxel-based morphometry. *Brain*, 127(4), 811-824.
- Thatcher, R. W. (1994). Cyclic cortical reorganization: Origins of human cognitive development. In: G. Dawson & K. Fischer (Eds.), *Human behavior and the developing brain* (pp. 232-262). New York: Guilford Press.
- Thompson, P. M., Tyrone, D. C., Narr, K. L., Van Erp, T., Poutanen, V., Huttunen, M., Loennqvist, J., Standertskjoeld-Nordenstam, C. G., Kaprio, J., Khaledy, M., Dail, R., Zoumalan, C. I., & Toga, A. W. (2001). Genetic influences on brain structure. *Neuroscience*, 4, 1253-1258.
- Qi, C. H., & Kaiser, A. P. (2003). Behavior problems of preschool children from low income families: Review of the literature. *Topics in Early Childhood Special Education*, 23(4), 188-203.
- Veltman, M. W., Thompson, R. J., Roberts, S. E., Thomas, N. S., Whittington, J., & Bolton, P. F. (2004). Prader-Willi syndrome a study comparing deletion and unipaternal disomy cases with reference to autism spectrum disorder. *European Child and Adolescence Psychiatry*, 13(1), 42-50.
- Venkitaramani, D. V., & Lombroso, P. J. (2007). Molecular basis of genetic neuropsychiatric disorders. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, 16(3), 541-556.
- Walley, R. M., & Donaldson, M. D. C. (2005). An investigation of executive function abilities in adults with Prader-Willi syndrome. *Journal of Intellectual Disability Research*, 49(8), 613-625.
- Welsh, M. C. (2001). The prefrontal cortex and the development of executive function in childhood. In: A. F. Klaverboer & A. Gramsbergen (Eds.), *Handbook of brain and behaviour in human development* (pp. 767-790). Dordrecht, Holland: Kluwer Academic Press.
- Welsh, M. C. & Pennington, B. F. (1988). Assessing frontal lobe functioning in children: Views from developmental psychology. *Developmental Psychology*, 4, 199-230.

- Welsh, M. C., Pennington, B. F., & Groisser, D. B. (1991). A normative-developmental study of executive function: A window of prefrontal function. *Developmental Psychology*, 7, 131-149.
- Zelazo, P. D. & Mueller, U. (2002). Executive function in typical and atypical development. In U. Goswami (Ed.), *Handbook of cognitive development* (pp. 445-469). Oxford, England: Blackwell Publishing.

ABSTRACT

Executive functions and their centrality in pre-school children is a topic of increasing interest both in typically developing children and in children with developmental problems (Marlowe, 2000). Executive functions are often compared to the conductor of a symphony orchestra, coordinating and managing many cognitive abilities in order to achieve future goals (Goldberg, 2001). Executive functions have been associated with the prefrontal cortex, one of the regions in the cortex found to be more dependent on heredity than others (Thompson et al., 2001). Moreover, Marlowe suggests that the level of function of children with genetic syndromes of mental retardation is often lower than expected for their mental age. Pennington and Bennetto (1998) suggest that deficient executive functions are the basis of this gap, and that this gap may differ from syndrome to syndrome. With this in mind, the central aim of our study was to address the relationship between mental age and executive functions in young children with mental retardation due to genetic syndromes. Additional questions addressed were the relationship between executive functions and adaptive functions, and the ramifications of speed/accuracy tradeoff and mediation on performance of executive function tasks.

Fifty-eight native Hebrew-speaking children were studied, twenty-nine in the clinical group (mean mental age = 50.94 ± 11.97): twelve children with Prader-Willi syndrome and seventeen with Down syndrome. The comparison group was comprised of twenty-nine children (mean mental age = 53.63 ± 11.25), with each child matched to a child in the clinical group by mental age, sex and socio-economic status.

Prader-Willi syndrome is a chromosomal disorder, characterized by neonatal hypotonia, developmental delay, short stature, behavioral abnormalities, insatiable hunger drive which develops insidiously between one and four years of age and causes life-threatening obesity, hypothalamic hypogonadism and a characteristic appearance. The genetic basis of Prader-Willi is also complex. It is caused by absence of expression of the paternally active genes in the Prader-Willi syndrome critical region on 15q11-q13. The incidence of Prader-Willi syndrome is between 1 in 10,000 and 1 in 25,000 births, affecting males and females equally.

Down syndrome is a major cause of mental retardation and congenital heart disease. In addition to a characteristic set of facial and physical features, Down syndrome is associated with congenital anomalies of the gastrointestinal tract, an

increased risk of leukemia, immune system defects, and an Alzheimer-like dementia. Down syndrome is caused, in the vast majority of cases, by the presence of an extra chromosome 21. The incidence of Down syndrome is estimated at 1 per 600 births, affecting males more than females, in a ratio of 1.3:1.

The assessment procedure was comprised of two sessions: in the first session a comprehensive battery for evaluation of executive functions assembled for this research was administered; in the second session, the Kaufman Test for Children (K-ABC; Kaufman & Kaufman, 1983) was administered, and the parents were interviewed with the Vineland Adaptive Behavior Scale questionnaire (VABS-R; Sparrow, Balla, & Cicchetti, 1984). The battery for evaluation of executive functions was composed of the following: A-not-B Task (Diamond & Doar, 1989), Delayed Alternation Task (Goldman, Rosvold, Vest, & Galkin, 1971), Tower of Hanoi Task (Welsh, Penington, & Groisser, 1991), Nesting (DeLoache, Sugarman, & Brown, 1985), Pegboard Task from the Wide Range Assessment of Visual Motor Abilities Test (WRAVMA; Adams & Sheslow, 1995), Verbal Fluency Task from the McCarthy Scales of Children's Abilities (McCarthy, 1972), Word Order from the Kaufman Assessment Battery for Children (K-ABC; Kaufman & Kaufman) and Self-Control Task (Lee, Vaughn, & Kopp, 1983). These tasks measure different domains of executive functions, including inhibition, working memory, planning and fluency. In addition, parents and teachers completed a questionnaire designed to assess executive function behavior in the home and school environments, and the Behavior Rating Inventory of Executive Function Preschool version (BRIEF-P; Gioia, Espy, & Isquith, 2003).

For the laboratory measures, in order to reduce the number of variables to a minimum and to obtain a reliable index of the functions being examined, data reduction and index building were calculated through Pearson correlations. Seven indices were derived from the laboratory measures: Inhibition, Working Memory, Fluency, Planning and a General Index for Executive Functions, in addition to an index of Reaction Time and an index of Mediation. For the questionnaire measures, the following indices were obtained: General Index of Executive Functions (parents), General index of Executive Functions (teachers) and Adaptive Functioning Index.

The results confirm our central hypothesis that children with genetic syndromes of mental retardation display significant deficits in executive functions when compared to the mental age-matched comparison group. These results were

obtained both for laboratory measures and questionnaire measures of executive functions. When comparing the two genetic syndrome groups, the overall finding was that the laboratory measures distinguished between the two groups. Children with Down syndrome, when matched by mental age with children with Prader-Willi syndrome, generally show significantly more deficits in executive functions. The questionnaire measures for executive function did not differentiate between the two clinical groups. We also found that, overall, adaptive functioning correlated significantly with the laboratory measures of executive functions but not with the questionnaire measures, in both the clinical and comparison groups. Moreover, speed/accuracy tradeoff and amount of mediation are not the cause of the differences obtained and the fact that the clinical group needed more time to complete tasks only emphasizes the pervasiveness of the results obtained. Interestingly, we found no correlation between the laboratory and the questionnaire measures in both the clinical and comparison groups.

The results of our study suggest that a deficit in executive functions should be considered as part of, but not unique to, the phenotype of the two syndromes studied. Based on the genetic influence on brain structure, we propose that executive deficits are likely to be found in other disorders of known genetic etiology as well. Our study also confirms the hypothesis that the gap between mental age and level of executive functioning varies from syndrome to syndrome. An issue which needs further investigation is whether the severity of the executive function deficit is syndrome-specific or related to the extent of the gap between mental age and chronological age (i.e., the larger the gap, the more severe the executive function deficit will be), or a combination of the two. Our results also raise the question of the applicability of questionnaire measures of executive function to the population of children with mental retardation.

The main theoretical ramification of this study is in elucidating the role of executive function in genetic syndromes of mental retardation and deemphasizing the major focus on the intellectual functioning of these populations. Practically, we propose the incorporation of screening or comprehensive executive function assessment as part of the routine developmental neuropsychological evaluation of children with developmental disabilities. Management of executive function reminds us of the principle originally introduced by Montessori (1912) emphasizing the importance of “learning how to learn”, in other words, the importance of focusing on

the process of thinking and not on the product. Further studies addressing these issues in additional genetic syndromes of mental retardation, including longitudinal and cross-sectional studies, are needed. To further elaborate the topics relevant to this study, it is proposed to study within-group differences in children with the same chronological age but different mental ages. Both theoretically and practically, this study is part of the developmental neuropsychological approach to mental retardation stressing the complexity and the importance of delineating specific areas of strengths and weaknesses when encountering children with genetic syndromes.

Key words: Executive functions, Developmental neuropsychology, Mental retardation, Genetic disorders, Prader-Willi syndrome, Down syndrome



Development of Executive Functions in Young Children with Known Genetic Syndromes

Yael-Esther Landau

Supervised by : Prof. Judy Auerbach
and Prof. Varda Gross-Tsur

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of
“DOCTOR OF PHILOSOPHY”
Ben-Gurion University
of the Negev – Department of Behavioral Sciences



**This work was supported by a grant from Shalem Fund
for Development of Services for People with Intellectual
Disabilities in the Local Councils in Israel**

2009

קרן שלם/523/2009