

Dept. of Physical Therapy
The Stanley Steyer School
of Health Professions
Sackler Faculty of Medicine
Tel Aviv University

החוג לפיזיותרפיה
בית הספר למקצועות הבריאות
ע"ש סטנלי שטייר
הפקולטה לרפואה ע"ש סאקלר
אוניברסיטת תל אביב

חקירת האינטראקציה בין גורמים פיזיולוגיים ופסיכולוגיים האחראים

להתפתחות כאב כרוני לאחר חבלות במערכת העצבים ולניבוי הכאב, ובדיקת יעילות הטיפול בכאב זה

דו"ח מסכם

מאת : פרופ' רות דפרין

30.9.18

מבוא ומטרות

כמחצית מן האנשים אשר עברו חבלות במערכת העצבים המרכזית מפתחים, בנוסף למגבלות המוטוריות, גם כאב כרוני המכונה "כאב נירופטי מרכזי" (Central neuropathic pain). מדובר על כאב חמור בעוצמתו, הממוקם באזורי הגוף אשר מושפעים מהחבלה, ואשר נמשך בדרך כלל כל החיים. הסובלים ממנו, מתארים את הכאב המרכזי (כ"מ) כשורף, חותך, לוחץ ומחשמל אולם קיימים גם תיאורים נוספים. כמו כן, הסובלים מכ"מ, מתלוננים על תחושות פתולוגיות כגון אלודיניה (כאב המתעורר בתגובה לגירוי שאיננו מכאיב בדרך כלל) כך שלעיתים התכסות בשמיכה או גריבת גרביים יכולות להיות מכאיבות (Bryce et al., 2012). גורמים רבים, חיצוניים ופנימיים יכולים להחמיר את הכאב, ואלו כוללים שינויי מזג אוויר, שינויים במצב הרוח, מלאות של מערכת העיכול או השתן, ומחלות חום. רובם המכריע של הסובלים מכ"מ מדווחים על פגיעה משמעותית באיכות החיים, ירידה בכוח העבודה, ביכולת להתרכז, ביכולת להימצא בנוכחות אנשים אחרים ועוד. הפגיעה באיכות החיים כה חמורה עד כדי כך שנפגעי חוט שדרה הסובלים מכ"מ מצהירים לא פעם כי הם מוכנים לוותר על האפשרות לחזור ללכת ובלבד שהכאב יעלם (Andersen et al, 2016; Burke et al, 2017).

הבעיה המרכזית בטיפול באנשים הסובלים מכ"מ הינה, שכאב זה עמיד מאד בפני טיפולים. בספרות מתוארים ניסיונות לטפל בכ"מ באמצעות תרופות, ניתוחים וטיפולים פסיכולוגיים אולם ההשפעה של אלו חלקית בלבד וקצרת-טווח. במטה-אנליזות שסקרו את המחקרים אשר בדקו יעילות של טיפולים שונים, עולה המסקנה שהטיפולים הקיימים היום אינם יעילים כנגד כ"מ וכי אנשים הסובלים מכאב זה נותרים עימו כל חייהם (Attal et al, 2009; Teasell et al., 2010; Mehta et al 2016). הייאוש של האדם הסובל מכ"מ לאחר שהתנסה במגוון של טיפולים שלא הפחיתו מכאבו, מגביר עוד יותר את הסבל, את תחושת חוסר האונים ואת הקושי לעבור הליך שיקום יעיל. הסבל אינו משפיע רק על האדם עצמו. ידוע כי בני המשפחה מדרגה ראשונה מושפעים מהכאב אשר עלול לגרום גם להתבודדות האדם הסובל, לחוסר יכולתו לעבוד ולעסוק בתחביבים ולחיכוכים בתוך המשפחה. ניתן למנות לפחות שתי סיבות שיכולות להסביר את היעילות הנמוכה של הטיפולים לכ"מ. סיבה אחת היא הידע המוגבל לגבי המנגנון שאחראי להתפתחות כ"מ. סיבה נוספת היא שהטיפול לא מותאם לאדם אלא מותאם למחלה. במילים אחרות, ברוב המקרים הטיפול בכ"מ מותאם לפרוטוקול טיפולי מסוים (לרוב תרופתי), המבוצע בשלבים על פי תלונות המטופל ואין בדיקה של התאמת הטיפול לתגובות מערכת הכאב של המטופל. האינדיבידואלי.

לגבי המנגנון של כ"מ, ידוע שפגיעה במערכת המוליכה סיגנלים של כאב וטמפרטורה (המערכת הספינותלמית) הינה תנאי הכרחי לכ"מ אולם מאחר ופגיעה זו קיימת גם בנפגעי חוט שדרה ונפגעי ראש ללא כ"מ, אזי ברור שפגיעה זו איננה תנאי בלעדי (Defrin et al, 2001; Finnerup et al., 2007; Zeilig et al, 2012). השערה שקיימת בספרות, ואשר מבוססת בעיקר על מחקרים במודלים של כ"מ בבעלי חיים, הינה שכ"מ מתפתח במצב בו קיימת עוררות יתר (היפר-אקסיטביליות Hyperexcitability) של מערכת הכאב (Zahng et al, 2005; Gwak and Hulsebosch, 2011). קיימות גם עדויות עקיפות לכך במחקרים בנפגעי חוט שדרה, המראים שינויים בריכוז מטאבוליטים באזורי עיבוד כאב קורטיקליים (Widerström-Noga et al, 2013) או שינויים במיפוי הסומטוסנסורי (Wrigley et al, 2009), אשר היו הקשורים עם עצמת הכ"מ. יחד עם זאת, העדויות הללו מבוססות על מחקרי חתך אשר אינם מאפשרים לבדוק את יחסי סיבה ותוצאה, אלא מלמדים על תפקוד מערכת הכאב בזמן של כ"מ. מחקרי עוקבה, לעומת זאת, עשויים ללמד על הגורמים שתורמים להתפתחות כ"מ, כלומר על המנגנון שלו. במעבדתנו, ביצענו מחקר עוקבה, בו בדקנו את תפקוד מערכת הכאב בנפגעי חוט שדרה לאורך כחצי שנה מהחבלה. במחקר זה מצאנו כי נפגעי חוט השדרה אשר פיתחו כ"מ בסוף תקופת המעקב, הראו - בסמוך לחבלה- פרופיל תחושתי שונה מאלו שלא פיתחו כ"מ. הפרופיל התחושתי באנשים שפיתחו כ"מ כלל סיפי חום וקור גבוהים מאלו שלא פיתחו כ"מ, ממצא המצביע על פגיעה חמורה יותר במערכת הספינותלמית. ממצא חשוב נוסף היה, שנפגעי חוט שדרה אשר פיתחו כ"מ בסוף תקופת המעקב, הראו טרם שהתפתח כ"מ, שכיחות גבוהה של תחושות אב-נורמאליות (אלודיניה והיפרפתיה), המצביעות על היפראקסיטביליות של מערכת הכאב (Zeilig et al, 2012). במחקר עוקבה מאוחר יותר, חזרנו על הממצאים הללו בכלים נוספים (Levitán et al, 2016). ממצאים אלו מצביעים על מעורבות פגיעה ספינותלמית ואקסיטביליות יתר במנגנון של כ"מ. יחד עם זאת, הסיבה להתפתחות אקסיטביליות יתר ומידת תרומתה לכ"מ אינם ידועים. בדיקת שאלה זו הייתה אחת ממטרות המחקר. שאלה זו נוגעת גם לטיפול בכ"מ. לדוגמה, מקובל היום לטפל בכ"מ באמצעות ליריקה (Lyrica), חומר שהינו אגוניסט גאבארגי (Gabaergic). לכאורה, טיפול זה הינו הגיוני שכן הוא מפחית אקסיטביליות במערכת הכאב. אולם בפועל, מחקרים אקראיים כפולי סמיות, אינם מראים יעילות גורפת לטיפול (Mehta et al, 2016). יתכן ומצב זה נובע מכך שלא כל הסובלים מכ"מ מראים אקסיטביליות מוגברת במערכת הכאב ולפיכך הקטנת האקסיטביליות איננה מענה עבורם. לפיכך, גם שאלת התאמת התרופה לפרופיל מערכת הכאב של האדם, הינה אחת ממטרות המחקר הנוכחי.

חשוב לציין כי חבלות בכלל ותאונות בפרט, הן אירוע טראומטי. בספרות ידוע כי כ-20% מבין נפגעי אירועים טראומטיים מפתחים תגובת דחק אקוטית (Acute stress disorder=ASD) (Jenewein et al., 2009), הכוללת דיסוציאציה (המתבטאת בתחושת אבדן זמן, הפרעות בזיכרון, תחושת ניתוק מהמציאות וכו'), חוויות חודרניות של הטראומה (בשינה/חלומות או במצב עוררות), הימנעות מגירויים חיצוניים ופנימיים (כולל הימנעות מחשבתית או פיזית) ועוררות יתר (המתבטאת בתחושת חרדה, דריכות מוגזמת, רגישות לגירויים). תגובת דחק אקוטית חולפת בהרבה מקרים כעבור כחודש מהחבלה, אולם חלק מהאנשים מפתחים תסמונת דחק אחר-חבלתית שהינה הפרעה ארוכת טווח (Posttraumatic stress disorder=PTSD). כוללת את אותם סימפטומים כמו ASD ואם הסימפטומים נמשכים יותר משלושה חודשים, מדובר באבחנה של PTSD כרוני (Visser et al, 2017). בספרות ידוע כי קיימת הימצאות הדדית = קומורבידיות (Comorbidity) של כאב כרוני ושל PTSD, כלומר שכיחות גבוהה של כאב כרוני בקרב הסובלים מ PTSD ושכיחות גבוהה של סימפטומים פוסט טראומטיים בקרב הסובלים מכאב כרוני (Asmundsen and Katz, 2009). יחד עם זאת, ועל אף שידוע כי שכיחות PTSD בקרב נפגעי חוט שדרה נפגעי תאונות, נעה בין 8-44% (Krause et al, 2010) ההימצאות הדדית של כ"מ ו PTSD ותרומת PTSD למנגנון של כ"מ כמעט ולא נחקרה. כלומר, לא ברור תזמון ההתפתחות של PTSD וכ"מ לאחר תאונות והקשר ביניהם. בדיקת שאלה זו הייתה אחת ממטרות המחקר.

לאור האמור לעיל, מטרת העל של המחקר הנוכחי הייתה לחקור את המנגנון של כ"מ ולבדוק יעילות הטיפול בכ"מ. באופן ספציפי, המטרה הייתה לחקור את השינויים החלים בתפקוד מערכת הכאב ובמיוחד במערכות האחראיות לוויסות כאב, ותרומתן להתפתחות כ"מ. במקביל, המטרה הייתה לחקור את השינויים בתגובת הסטרס, תרומתה להתפתחות כ"מ ולאפיין את האינטראקציה בין מערכת הסטרס ומערכת הכאב. מטרה נוספת הינה לבדוק יעילות טיפול בכ"מ באופן המותאם לאדם, כלומר, האם טיפול המכוון להפחתת אקסיטביליות יפחית כ"מ ביעילות גדולה יותר בקרב אנשים שאצלם קיימת אקסיטביליות יתר בהשוואה לאלו ללא מצב זה.

שיטות המחקר

מערך המחקר כלל מחקרי חתך ומחקר עוקבה. בכל זרועות המחקר נכללו נפגעי חוט שדרה אשר גויסו ממחלקות השיקום של מרכז רפואי שיבא בתל-השומר, בראשות פרופ' גבי זייליג. מחקרי החתך כללו שלוש קבוצות: נפגעי חוט שדרה ותיקים (אשר עברה לפחות שנה מהחבלה) ואשר סובלים מכ"מ

לפחות חצי שנה, נפגעי חוט שדרה ותיקים שאינם סובלים מכאב כרוני (קבוצת ביקורת נפגעי חוט שדרה ללא כ"מ), נבדקים בריאים שאינם סובלים מפגיעה כלשהיא או כאב כלשהו (קבוצת ביקורת בריאים). נפגעי חוט שדרה ותיקים ומשתתפי קבוצת הביקורת עברו הערכות שונות לבדיקת תפקוד מערכת הכאב ומערכת הסטרס. מחקר העוקבה כלל נפגעי חוט שדרה אקוטיים (אשר לא חלפו 3 שבועות מרגע החבלה) ונבדקים בריאים שאינם סובלים מפגיעה כלשהיא או כאב כלשהו (קבוצת ביקורת בריאים). נפגעי חוט השדרה עברו 2-3 הערכות חוזרות החל מסמוך לחבלה ואף נערך מעקב של כשנתיים על התפתחות כ"מ. בתום תקופת המעקב, חולקו המשתתפים לאלו שפיתחו כ"מ ואלו שלא. ההערכות כללו ביצוע בדיקות פסיכופיזיות לתפקוד מערכת הכאב ומערכות ויסות כאב, כדוגמת הסף לתחושת חום וקור, הסתגלות לכאב, דיכוי כאב מותנה, סיכום בזמן של כאב וכן מילוי שאלונים להערכת סימפטומים פוסט טראומטיים, ועמדות ורגשות כלפי כאב כגון קטסטרופיזציה של כאב, פחד מכאב, תחושת דחק ועוד. נעשה שימוש בסטימולטורים ומכשירי ניטור ממוחשבים. הטיפול התרופתי כלל שלוש קבוצות כאשר קבוצת הטיפול באגוניסטים גאבארגים (פרהגבלין = ליריקה) המיועדים להפחית אקסיטביליות הייתה קבוצת המיקוד, במיוחד לאור ממצאים על כך שהתרופה אף מפחיתה חרדה (Wenssel et al, 2012).

תוצאות

א. מחקר חתך: חקירת המנגנון של כ"מ - בדיקת תכונות אקסיטביליות ודיכוי כאב.

חלק מתוצאות מחקר זה פורסמו במאמר:

Gruener H, Zeilig G, Laufer Y, Blumen N, Defrin R. Differential pain modulation properties in central neuropathic pain after spinal cord injury. PAIN 2016;157(7):1415-24.

בקבוצת נפגעי חוט השדרה עם כ"מ, מאפייני הכאב היו דומים לאלו שהוזכרו בספרות. מבין 27

הנבדקים בקבוצה זו, 13 נבדקים (48%) דיווחו על כ"מ הממוקם גם מתחת לגובה הפגיעה וגם בגובה

הפגיעה, 13 נבדקים נוספים (48%) דיווחו על כ"מ הממוקם מתחת לגובה הפגיעה בלבד, ונבדק אחד

(4%) דיווח על כ"מ בגובה הפגיעה בלבד. עוצמת הכאב שנמדדה בכלים שונים מתוארת בטבלה 2 ודווחה

כבינונית עד חזקה. אזור הכאב השכיח ביותר היה הירך (20, 74% מהנבדקים), אחריו השוק (17, 63%),

כף הרגל (15, 55.5%) וגב תחתון (11, 40.7%).

המילים השכיחות ביותר לתיאור הכאב היו: מקרין (17, 63%), חד (16, 59%), מתמשך (15, 56%),

בוער (13, 48%) ועוקץ (11, 41%). כמחצית מהנבדקים בקבוצת כ"מ (14, 52%) דיווחו בנוסף לכאב על

אלודיניה בעיקר באזור הרגליים. הגורמים אשר דווחו כמחריפים את הכאב היו: ישיבה או שכיבה

ממושכת (14, 52%), שינויים במזג האוויר/מזג אוויר קר (13, 48%), חולי או פעילות גופנית (4, 15%) ועייפות (3, 11%). הגורמים שדווחו כמקלים על הכאב היו: תרופות (20, 74%), מנוחה או שכיבה (7, 26%), פעילות גופנית (5, 19%).

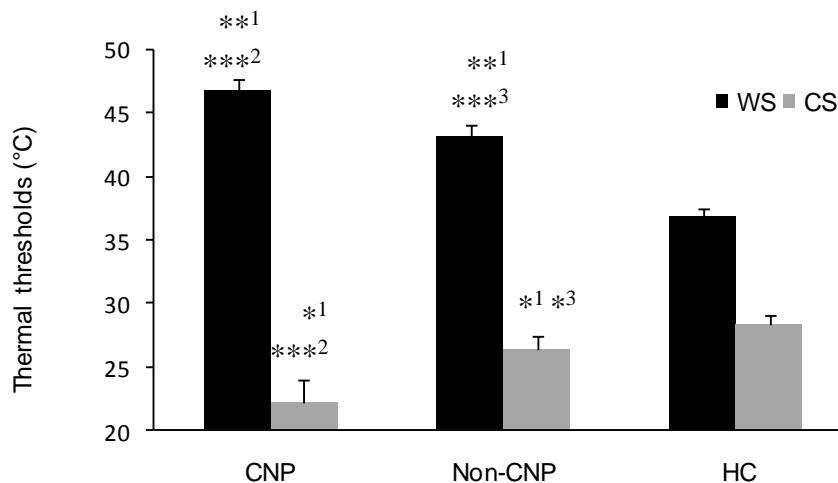
טבלה מס' 2: עוצמת הכ"מ לפי סולם VAS ושאלון McGill

Variable (range)	Mean±SD	Range
VAS (0-10) every day	5.5±2.45	2-10
VAS (0-10) during attacks	8.23±0.9	7-10
NWC (0-19)	8.7±4.5	1-17
PRI (0-64)	20.5±11	3-45

VAS= Visual Analog Scale, NWC= PRI, Number of words chosen =Pain rating index.

תרשים מספר 1 מראה כי קיימת פגיעה ספינותלמית בקרב נפגעי חוט שדרה ותיקים עם וללא כ"מ, בהשוואה לביקורת בריאים, אולם שהפגיעה חמורה יותר בקרב אלו עם כ"מ.

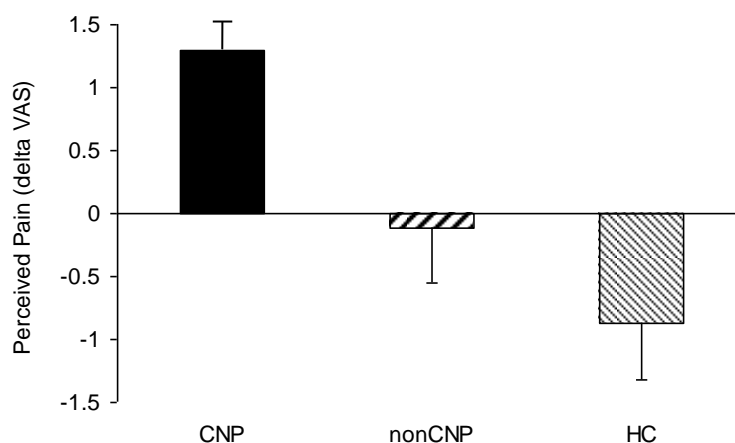
תרשים מס' 1: סיפי חום וקור מתחת לגובה הפגיעה בשלוש קבוצות המחקר



סיפי חום וקור בקבוצת נח"ש עם כ"מ (CNP) גבוהים באופן מובהק מקבוצת נח"ש ללא כ"מ (Non-CNP) ומביקורת בריאים (HC). הערכים מציינים ממוצע קבוצתי ושגיאת תקן. $p < 0.05$, $p < 0.01$, $p < 0.0001$. 1 = השוואה בין נח"ש עם כ"מ לבין נח"ש ללא כ"מ, 2 = השוואה בין נח"ש עם כ"מ לבין ביקורת בריאים, 3 = השוואה בין נח"ש ללא כ"מ לבין ביקורת בריאים. WS = סף חום, CS = סף קור.

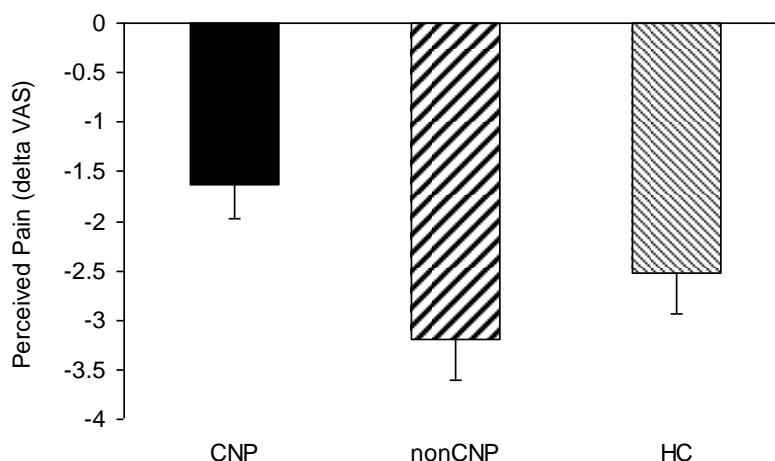
תרשים מספר 2 מראה כי מידת הסיכום בזמן של כאב- מדידה המבטאת אקסיטביליות יתר, הינה גבוהה יותר בקרב נפגעי חוט שדרה עם כ"מ בהשוואה לנפגעי חוט שדרה ללא כ"מ ולביקורת בריאים. כלומר, שאקסיטביליות יתר אכן מאפיינת כ"מ. תרשים מספר 3 מראה כי מידת דיכוי כאב מותנה (CPM)- מדידה המבטאת יכולת ויסות כאב, הינה מופחתת יותר בקרב נפגעי חוט שדרה עם כ"מ בהשוואה לנפגעי חוט שדרה ללא כ"מ ולביקורת בריאים. כלומר, שליכוי בוויסות כאב מאפיין כ"מ.

תרשים מס' 2: עוצמת סיכום כאב בזמן בשלוש קבוצות המחקר



עוצמות סיכום בזמן (דלתא VAS) היו גבוהות יותר באופן מובהק בנח"ש עם כ"מ (CNP) בהשוואה לנח"ש ללא כ"מ (Non-CNP) ($p < 0.05$) ובהשוואה לביקורת בריאים (HC) ($p < 0.01$). ערכי שתי הקבוצות האחרונות היו דומים. הערכים מציינים ממוצע קבוצתי ושגיאת תקן.

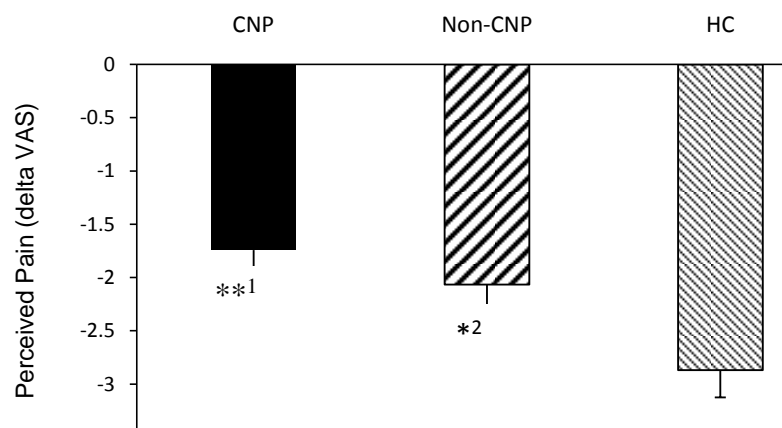
תרשים מס' 3: עוצמת CPM בשלוש קבוצות המחקר



עוצמת ויסות כאב (CPM) (דלתא VAS) הייתה מופחתת באופן מובהק בנפגעי חוט שדרה עם כ"מ (CNP) בהשוואה לאלו ללא כ"מ (Non-CNP) ($p < 0.01$) ולביקורת בריאים (HC) ($p < 0.05$). לא נצפה הבדל בעצמת ה- CPM בין שתי הקבוצות האחרונות. הערכים מציינים ממוצע קבוצתי ושגיאת תקן. $\text{Conditioned pain modulation} = \text{CPM}$.

תרשים מספר 4 מראה כי מידת ההסתגלות לכאב- מדידה נוספת המבטאת יכולת ויסות כאב, הינה מופחתת בקרב כל נפגעי חוט שדרה בהשוואה לביקורת בריאים. כלומר, כ"מ קשור עם ליקוי ספציפי בוויסות כאב, כנראה זה המתווך ע"י גרעין ה subnucleus reticularis dorsalis בגזע המוח שכן מדידת CPM נמצאה כמתווכת באמצעות גרעין זה ואילו לגבי מדידת ההסתגלות לכאב קיים עדיין ויכוח אם מתווך באמצעות גזע המוח או חוט השדרה.

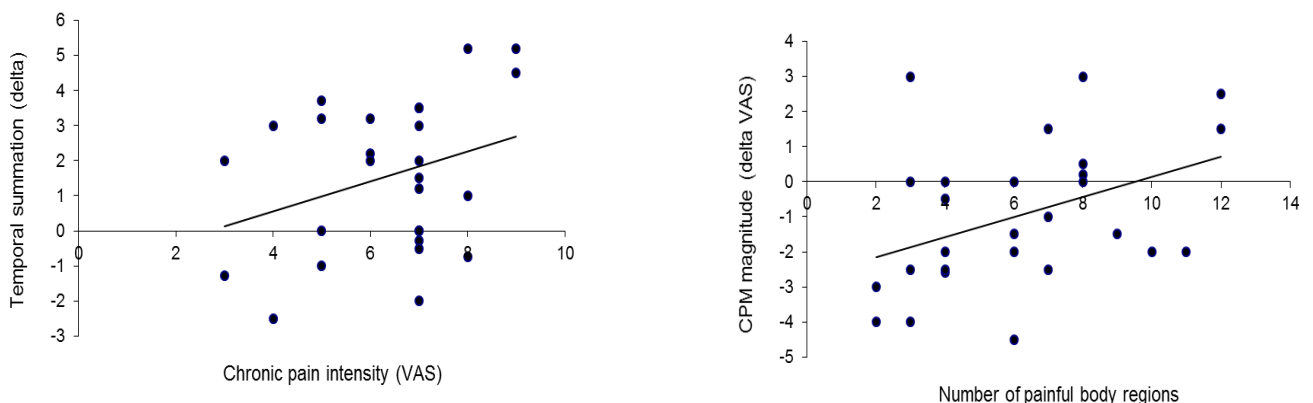
תרשים מס' 4: מידת ההסתגלות לכאב בשלוש קבוצות המחקר



עוצמת ההסתגלות לכאב (דלתא VAS) בין שתי קבוצות נפגעי חוט השדרה הייתה דומה, ומופחתת באופן מובהק בהשוואה לקבוצת ביקורת בריאים ($p < 0.001$, $**1$) בין נפגעי חוט שדרה עם כ"מ (CNP) ובין ביקורת בריאים (HC), $p < 0.05$, $*2$ בין נפגעי חוט שדרה ללא כ"מ (Non-CNP) וביקורת בריאים). הערכים מציינים ממוצע קבוצתי ושגיאת תקן.

תרשים מספר 5 מראה את המתאם בין עוצמת הכ"מ ובין מידת הסיכום בזמן של כאב- מדד לאקסיטביליות יתר (גרף שמאל). הקשר המובהק ($p < 0.05$, $r = 0.33$) מצביע על כך שככל שעצמת הכ"מ גבוהה יותר כך גם מידת האקסיטביליות גדולה יותר. תרשים 5 אף מראה את הקשר המובהק עם מידת ויסות כאב ($r = 0.41$, $p < 0.05$); ככל שיש יותר אזורי כאב, כך הוויסות לקוי יותר.

תרשים מס' 5: מתאם בין עוצמת הכ"מ לבין סיכום כאב בזמן



לסיכום, חלק זה של המחקר מראה כי כ"מ הינו כאב חזק ומפושט, המוחמר עקב ישיבה או שכיבה ממושכת, מזג אויר קר, חולי ועייפות. כ"מ קשור עם פגיעה בתפקוד המסילות הספינותלמיות, אקסיטביליות מוגברת של מערכת הכאב וליקוי בוויסות כאב מותנה- מתווך דרך ליקוי בתפקוד גזע המוח, אשר יכול להיות הסיבה לאקסיטביליות המוגברת שנמצאה.

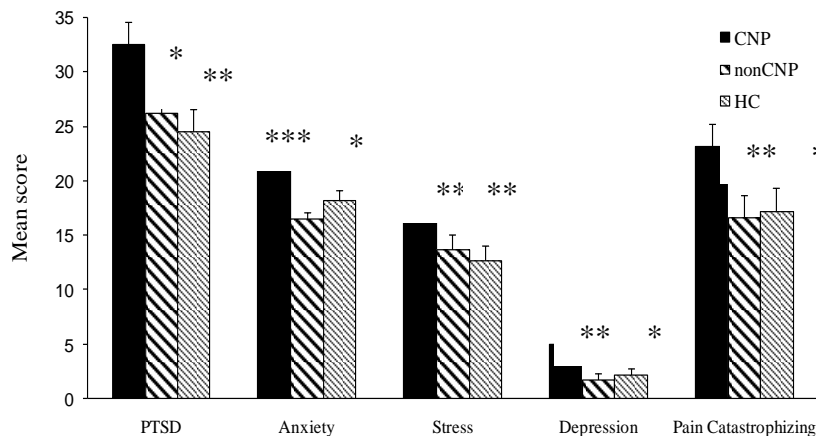
ב. מחקר חתך: חקירת המנגנון של כ"מ- תרומת מרכיבים פסיכולוגיים.

חלק מתוצאות מחקר זה פורסמו במאמר:

Gruener H, Zeilig G, Laufer Y, Blumen N, Defrin R. Increased psychological distress among individuals with spinal cord injury is associated with central neuropathic pain rather than the injury characteristics. Spinal Cord 2018;56(2):176-184.

תרשים מספר 6 מראה שערכי המדדים הפסיכולוגיים בקבוצת נפגעי חוט השדרה עם כ"מ, היו גבוהים באופן מובהק יחסית לנפגעי חוט שדרה ללא כ"מ וקבוצות ביקורת בריאים, כלומר רמת המצוקה, הרגשות השליליים, רמת הסימפטומים הפוסט-טראומטיים והגישה החרדתית לכאב- כל אלו היו גבוהים בקבוצה הראשונה. נתון זה מעניין כיוון ששתי קבוצות נפגעי חוט השדרה עברו פציעות טראומטיות אולם רק באותם אנשים עם כאב מרכזי, רמת המצוקה הכרונית גבוהה במיוחד.

תרשים מס' 6: הניקוד הממוצע של המדדים הפסיכולוגיים בשלוש קבוצות המחקר



רמות גבוהות של PTSD (Posttraumatic stress disorder), חרדה, תפיסת דחק, דיכאון וקטסטרופיזציה של כאב נמצאו בנפגעי חוט שדרה עם כ"מ (CNP) בהשוואה לאלו ללא כ"מ (Non-CNP) ולביקורת בריאים (HC). שתי הקבוצות האחרונות היו דומות בכל המדדים. הערכים מציינים ממוצע קבוצתי ושגיאת תקן. $*p<0.05$, $**p<0.01$, $***p<0.001$.

טבלה מספר 2 מתארת את הקשרים שבין המדדים הפסיכולוגיים ובין עוצמת כ"מ כפי שבאה לידי ביטוי במדד NWC המחושב משאלון מקיגיל. מדד זה מתאר שלושה אספקטים של חווית הכאב- האספקט הסנסורי-התחושתי, האספקט אפקטיבי-הרגשי והאספקט השכלי-הקוגניטיבי.

טבלה מספר 2: קשרים בין המדדים הפסיכולוגיים ומדדי כ"מ

. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$

CNP variables	PTSD	Anxiety	Pain	Perceived Catastrophizing Stress	Fear of Pain
NWC (total)	0.25	0.31	0.02	0.23	-0.12
NWC (affective)	0.40*	0.54**	0.34 [^]	0.50**	-0.03
NWC (sensory)	0.14	0.18	-0.08	0.08	-0.13
NWC (evaluative)	0.28	0.15	-0.015	0.17	-0.18

מטבלה מספר 2 ניתן לראות שתגובת מערכת הסטרס ברמה הפסיכולוגית קשורה עם האספקט הרגשי של כ"מ ולא עם האספקטים האחרים. כלומר, לא ניתן להתייחס לחוויית הכאב כאל מקשה אחת, אלא כאל חוויה רב-ממדית. אם במדידות הקודמות ראינו שליקוי בוויסות כאב היה קשור עם הממד הסנסורי של כ"מ, הרי כאן אנו רואים שסטרס, מצוקה וסימפטומים של חרדה קשורים עם האספקט הרגשי של כ"מ וסביר להניח כי אותם מבנים מוחיים מתווכים שינויים אלו.

טבלה מספר 3 מתארת את תוצאות ניתוח פונקציית הדיסקרימיננט (Discriminant), ניתוח סטטיסטי שמטרתו לבדוק אם ניתן לסווג בין קבוצות שונות על פי משתנים תלויים ובאיזה בטחון ניתן לעשות זאת. התוצאות מראות כי למעט תכונת פחד מכאב, שאר התכונות הפסיכולוגיות מפרידות באופן מובהק את קבוצת נפגעי חוט השדרה עם כ"מ משאר קבוצות המחקר- נפגעי חוט שדרה ללא כ"מ וביקורת בריאים. כלומר, ההשתייכות של אדם לקבוצת נפגעי חוט שדרה עם כ"מ מנבאת רמת דחק פסיכולוגי גבוהה מאד.

טבלה מספר 3: פונקציית דיסקרימיננט- הפרדה בין הקבוצות לפי משתנים פסיכולוגיים

Discriminant functions		
Predictor variable	Standardized canonical discriminant function coefficient	Pooled within groups correlation between discriminating variables and canonical discriminant function
PTSD	0.34	0.822
Anxiety	0.52	0.886
Perceived Stress	0.04	0.594
Depression	0.25	0.801
Pain Catastrophizing	0.03	0.606
Canonical R	0.46	
Eigenvalue	0.26	
% of Variance	77.5%	

.CNP = נפגעי חוט שדרה עם כ"מ, Non-CNP = נפגעי חוט שדרה ללא כ"מ, HC = ביקורת בריאים, PTSD = Posttraumatic stress disorder.

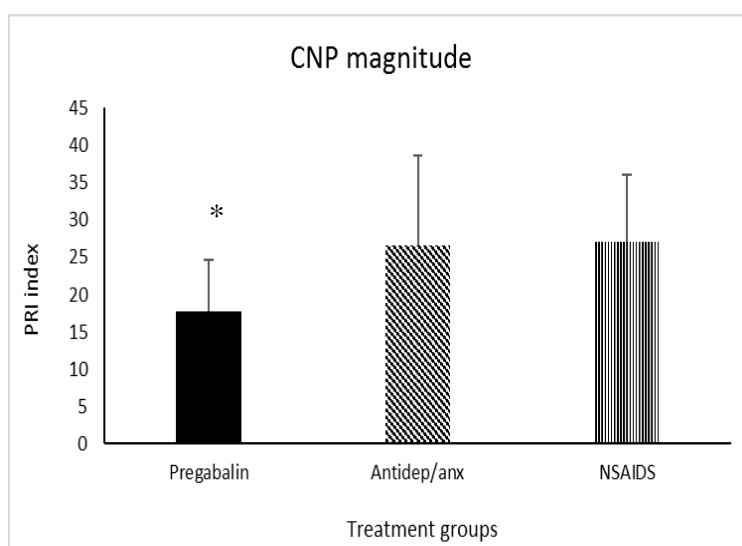
לסיכום, חלק זה של המחקר מראה כי נפגעי חוט שדרה עם כ"מ מדגימים רמות גבוהות של סימפטומים פוסט-טראומטיים ודחק ומצוקה פסיכולוגיים, אשר נמצאים במתאם עם רמת הסבל בעקבות הכ"מ. מאחר והמשתנים הפסיכולוגיים לא היו קשורים עם משתני החבלה בחוט השדרה (מנגנון החבלה, מידת הירידה התפקודית, גובה הפגיעה בחוט השדרה ועוד) ולאור העובדה שכל נפגעי חוט השדרה במחקר עברו טראומה אבל רק אצל אלו עם כ"מ נמדדו רמות גבוהות של דחק פסיכולוגי, ניתן להסיק כי כ"מ קשור עם רמות דחק גבוהות שאולי אף תורמות להיווצרותו. עוד ניתן להסיק כי תגובת האדם לטראומה ולא בהכרח הטראומה עצמה, עלולה לתרום להתפתחות כאב כרוני.

ג. מחקר עוקבה- טיפול תרופתי בכ"מ

מחקר זה כלל 37 נפגעי חוט שדרה אקוטיים. ביקשנו לבדוק אם תרופה שמכוונת להפחתת אקסיטביליות יכולה להפחית כ"מ באופן יעיל יותר מתרופות אחרות, ולהשפיע גם על אקסיטביליות מוגברת שהינה תכונה מאפיינת לכ"מ. במחקר היו שלוש קבוצות; 13 אנשים קיבלו אגוניסט גאבארגי-פרהגבלין (ליריקה), 10 אנשים קיבלו חומרים החוסמים לקיחה מחדש של סרוטונין/נוראדרנלין ומשמים גם כנוגדי דכאון- דולוקסטין או קלונקס (סימבלטה) ו 14 אנשים קיבלו חומר לא סטרואיד אנטידלקתי (אצטמינופן) כקבוצת ביקורת. כל המשתתפים עברו בדיקות הערכה מיד עם תחילת הטיפול ולאחר 2-3 חודשים ובנוסף עברו מעקב של עד שנתיים מתחילת מתן הטיפול. בנוסף, קיימת קבוצת פלצבו אולם איסוף הנתונים והמעקב בקבוצה זו טרם הסתיים.

תרשים מספר 7 מראה את ההשפעה של שלושת הטיפולים על חומרת הכ"מ. פרהגבלין הייתה השפעה מובהקת על עוצמת כ"מ בהשוואה לשתי הקבוצות האחרות, אולם היא לא השפיעה על מידת התפשטות כ"מ (מספר אזורי הכאב בגוף). שתי קבוצות הטיפול האחרות לא הראו השפעה על מדדים אלו. יחד עם זאת מעניין לציין כי משתתפים אשר קיבלו טיפול נגד כאב אקוטי בתחילת אשפוזם באמצעות אופיאטים, הראו נטייה לכאב פחות ממושט, אם כי לא באופן מובהק ($p=0.07$) בהשוואה לאלו שלא קיבלו טיפול כזה. יחד עם זאת, תוספת טיפול זו לא השפיעה על חומרת כ"מ בסוף תקופת המעקב.

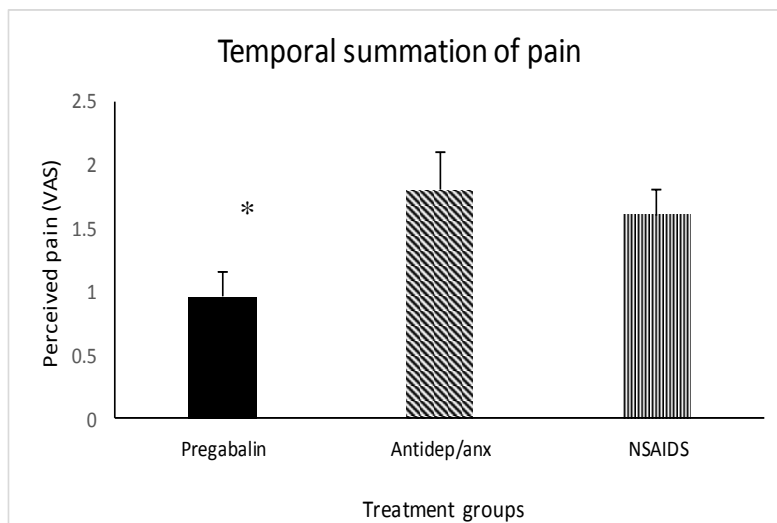
תרשים מספר 7: עוצמת כ"מ בשלוש קבוצות הטיפול



עוצמת כאב הייתה הנמוכה ביותר בקרב נוטלי פרהגבלין ($*p<0.05$)

נמצאה השפעה מובהקת של סוג הטיפול על מדד סיכום בזמן של כאב, אשר הינו מדד לאקסיטביליות. עוצמת הסיכום בזמן הייתה קטנה יותר בתום תקופת המעקב בקרב אלו שנטלו פרהגבלין בהשוואה לשאר הקבוצות ($F(2, 36)=2.9, p=0.05$) (תרשים 8). מעניין לציין כי אלו שקיבלו טיפול מוקדם באופיאטים הראו נטייה לעוצמה נמוכה יותר של סיכום בזמן בהשוואה לאלו שלא קיבלו טיפול זה, אולם ללא מובהקות סטטיסטית.

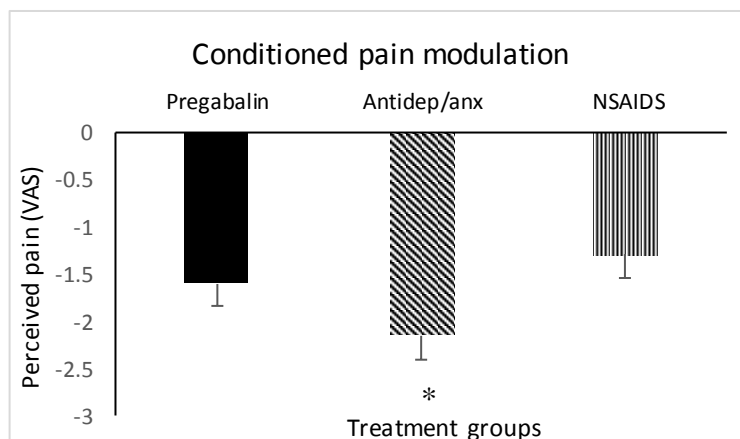
תרשים מספר 8: עוצמת סיכום בזמן של כאב בשלוש קבוצות הטיפול



מידת האקסיטביליות הייתה הנמוכה ביותר בקרב נוטלי פרהגבלין ($*p<0.05$)

בנוסף, נמצאה השפעה לסוג הטיפול על יכולת דיכוי כאב ($F(2,36)=5.5, p=0.055$), במקרה הזה, התרופות נוגדות דכאון הראו את ההשפעה המובהקת בניגוד פרהגבלין ואצטמינופן שלא הראו כל השפעה במדדי דיכוי כאב. תרשים 9 מראה את ההשוואה בין שלושת סוגי הטיפול על מבחן ויסות כאב מותנה .CPM

תרשים מספר 9: עוצמת ויסות כאב מותנה בשלוש קבוצות הטיפול



מידת ויסות כאב הייתה היעילה ביותר בקרב נוטלי אנטידפרסנטים ($*p<0.05$)

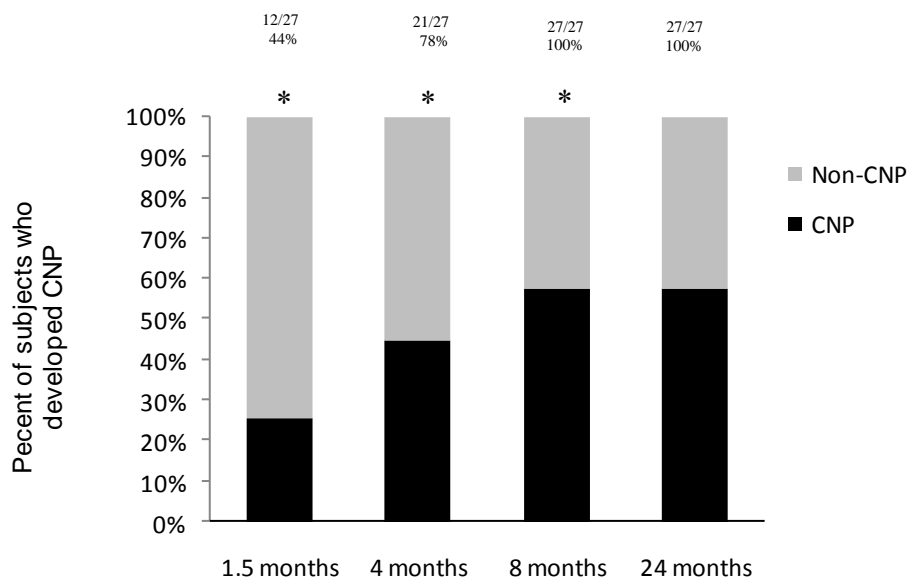
לסיכום, חלק זה של המחקר מראה כי לטיפול פרהגבלין פוטנציאל גדול יותר להפחית עוצמת כ"מ בהשוואה לטיפולים אחרים כאשר הטיפול ניתן מוקדם ככל האפשר עם הדיווח הראשון על סמנים לכאב נירופטי וכן שפרהגבלין יכול להפחית את מידת האקסיטביליות במערכת הכאב, בקרב אנשים עם כ"מ. לעומת זאת, לתרופות מסוג אנטידפרסנטיות יש פוטנציאל גדול יותר להגדיל את יכולת דיכוי כאב. מאחר וניתוחי השונות היו קרובים מאד למובהקים אך לא היו מובהקים, חשוב להמשיך ולהגדיל את הקבוצות לשם וידוא התוצאות. כמו כן, חשוב לבצע השוואה בין טיפול תרופתי וטיפול בפלצבו (חלק זה של המחקר טרם הסתיים) ע"מ לבדוק יעילות הטיפולים הללו בצורה האופטימלית.

ד. מחקר עוקבה: חקירת המנגנון של כ"מ - מעקב אחר האינטראקציה בין משתנים פסיכולוגיים

ומשתנים פיזיולוגיים

במחקר זה עקבנו אחר השתנות תכונות שונות בקרב נפגעי חוט השדרה החל מסמוך לנזק ולאורך שנתיים. תרשים מספר 10 מראה את קצב התפתחות כ"מ בקרב נבדקי הקבוצה. סה"כ נכללו 47 אנשים, כאשר כל מי שסבל מכ"מ בתום תקופת המעקב (שנתיים) הראה כאב זה כבר כעבור 4 חודשים מהחבלה. טבלה מספר 4 מראה כי עוצמת כ"מ (כפי שנמדדה עם סולם VAS ושאלון מקיגיל) התגברה באופן מובהק עם הזמן בקרב המשתתפים.

תרשים מס' 10: אחוז הנבדקים שפיתחו כ"מ בכל שלב לאורך תקופת המחקר



שיעור נפגעי חוט שדרה שפיתחו כ"מ (עמודות שחורות) ואלו שלא פיתחו כ"מ (עמודות אפורות) מתוך כלל המשתתפים שהיו במעקב, בכל נקודת זמן בנפרד. העמודות מציינות שכיחות באחוזים. $p < 0.05$, $**p < 0.01$. הערכים הרשומים מעל העמודות מתארים את מספר המשתתפים שפיתחו כ"מ בכל נקודת זמן מתוך כלל אלו שהיה להם כ"מ בסוף תקופת המעקב.

טבלה מספר 4: עוצמת הכ"מ לפי חלוקה לטווח קצר ובתקופת המעקב

Variable	Short term (3-4m, n=21)	Follow-up (24m, n=27)	p-value*
VAS (0-10, mean±SD)	4.9±1.8	6.4±1.5	<0.01
PRI (mean±SD)	19.2±10.9	32.9±13.0	<0.001
NWC (mean±SD)	8.28±4.1	13.4±4.8	<0.001

*הבדלים בין טווח קצר לארוך

טבלה מס' 5: השתנות מדדים פסיכופיזיים לאורך זמן בנבדקים שפיתחו כ"מ עם הזמן ובאלו שלא פיתחו כ"מ

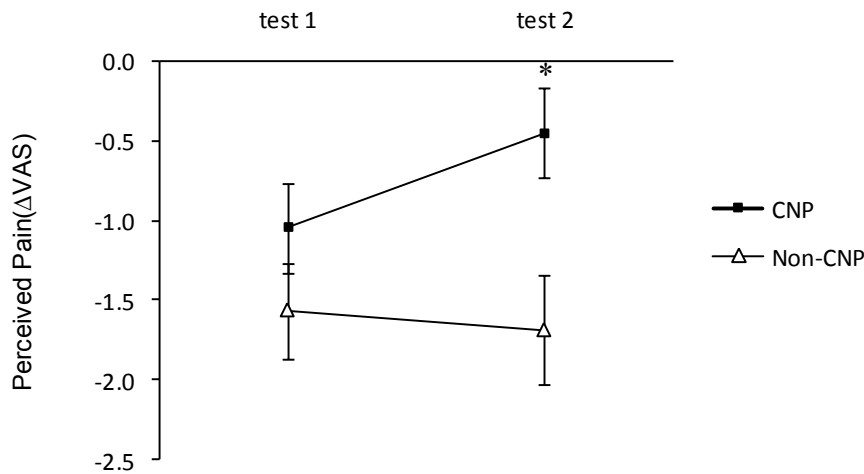
Variable	Group	Test 1	Test 2	ANOVA		
				Time effect	Group effect	Time X group
Pain adaptation	CNP	-1.03(0.9)***	-2.4(1.3)*	p<0.001	p<0.001	0.06
	Non-CNP	-2.28(.12)	-3.15(1.0)			
CPM	CNP	-1.54(2.3)	-1.2(1.8)*	0.18	0.25	p<0.05
	Non-CNP	-1.34(1.8)	-2.55(1.9)			
TSP	CNP	0.19(1)^	0.06(1.1)^	0.59	p<0.05	0.94
	Non-CNP	-0.44(1.3)	-0.53(1.2)			
Allodynia	CNP	6(22.2%)	13(52%)*	p<0.05	p<0.05	0.29
	Non-CNP	1(5%)	3(16.6%)			

הערכים הינם ממוצעים (Mean) וסטטיית תקן (SD) עבור כל המשתנים פרט לשכיחות (%) במדד אלודיניה. השוואות post-hoc בין משתתפים שפיתחו כ"מ (CNP) לבין אלו שלא פיתחו כ"מ (Non-CNP) בכל מועד: $^1p<0.05$, $^2p=0.06$, $^3p=0.1$. במדידת אלודיניה בלבד, במועד 2, החישוב נעשה עבור 19 אנשים בקבוצת CNP ו 24 אנשים בקבוצת Non-CNP. CPM = Temporal summation of pain = TSP, Conditioned pain modulation.

טבלה מספר 5 (למעלה) מתארת את השינויים שחלו במדדים הפיזיולוגיים של תפקוד מערכת הכאב עם הזמן בשתי קבוצות נפגעי חוט השדרה; אלו שפיתחו כ"מ עם הזמן ואלו שלא פיתחו כ"מ. ניתן לראות כי נמצאה השפעה מובהקת לקבוצה על מדד הסתגלות לכאב, סיכום בזמן ואלודיניה ואינטראקציה מובהקת בין זמן וקבוצה במדד CPM. הווה אומר, משתתפים שפיתחו עם הזמן כ"מ, הראו סמוך לחבלה

(מדידה 1), רמות נמוכות יותר של הסתגלות לכאב ונטייה לרמה גבוהה יותר של סיכום בזמן. מגמות אלו התעצמו עם הזמן (מדידה 2) ובנוסף חלה החמרה במדידת CPM עם הזמן בקבוצה זו כך שבבדיקה 2 נוצר הבדל מובהק בין הקבוצות (תרשים מספר 11). משמעות התוצאות היא שמשתתפים אשר פיתחו כ"מ בתקופת המעקב (שנתיים לאחר החבלה), הראו טרם הכ"מ ליקויים ביכולת ויסות כאב, כלומר שליקויים אלו קשורים במנגנון של כ"מ ותורמים להתפתחותו.

תרשים מס' 11: מדידת CPM בשני מועדי הבדיקה בקרב משתתפים שפיתחו כ"מ בטווח הארוך ואלו שלא



במועד בדיקה 1 לא נמצא הבדל בין נפגעי חוט שדרה אשר פיתחו כ"מ בטווח הארוך (CNP) לבין אלו אשר לא פיתחו כ"מ (Non-CNP). אולם, במועד 2 נפגעי חוט שדרה אשר פיתחו כ"מ בטווח הארוך מראים CPM מופחת בהשוואה לאלו שלא פיתחו כ"מ $p < 0.05$. הערכים מייצגים ממוצע קבוצתי ושגיאת תקן. Conditioned pain modulation=CPM.

טבלה מספר 6 מתארת את השינויים שחלו במדדים הפסיכולוגיים עם הזמן בשתי קבוצות נפגעי חוט

השדרה; אלו שפיתחו כ"מ עם הזמן ואלו שלא פיתחו כ"מ. ניתן לראות כי נמצאה השפעה מובהקת לקבוצה על מדד חרדה, סימפטומים פוסט-טראומטיים ודחק, והשפעה מובהקת לזמן על סימפטומים פוסט-טראומטיים, אך לא נמצאה אינטראקציה מובהקת בין זמן וקבוצה. המשמעות היא שנפגעי חוט שדרה אשר פיתחו כ"מ עם הזמן, הראו כבר סמוך לחבלה, רמות גבוהות יותר של PTSD ותחושת דחק בהשוואה לאלו שלא פיתחו כ"מ, ורמות גבוהות אלו- שהופיעו לפני התפרצות כ"מ- נשמרו גבוהות לאורך זמן למעט רמות PTSD אשר עלו בהדרגה. כלומר, רמות גבוהות של מצוקה קשורות למנגנון של כ"מ ותורמים כנראה להתפרצותו.

טבלה מס' 6: השתנות מדדים פסיכולוגים לאורך זמן בנבדקים שפיתחו כ"מ עם הזמן ובאלו שלא פיתחו כ"מ

Variable	Group	Test 1	Test 2	ANOVA		
				Time effect	Group effect	Time X group
Anxiety	CNP	20.6(6.6)	22.06(5.6)**	0.59	p<0.05	0.18
	Non-CNP	18.31(5.9)	17.68(4.9)			
PTSD	CNP	32.2(11.9)*	35.81(14.3)*	p<0.05	p<0.05	0.43
	Non-CNP	25.86(6.1)	27.46(9.1)			
Perceived Stress	CNP	22.3(5.3)*	21.74(5.4)*	0.36	p<0.01	0.79
	Non-CNP	17.77(6.2)	16.81(7.2)			
Depression	CNP	5.23(4.4)	6.47(6.3)^	0.29	0.08	0.21
	Non-CNP	3.7(4.2)	3.57(3.5)			
Pain catastrophizing	CNP	19.65(11.0)	21.3(13.8)	0.27	0.16	0.83
	Non-CNP	15.66(9.5)	16.7(9.5)			

ערכים ממוצעים (Mean) וסטיות תקן (SD) של כל המשתנים. השוואות post-hoc בין נפגעי חוט שדרה שפיתחו כ"מ בטווח הקצר (CNP) לבין אלו שלא פיתחו כ"מ בטווח הקצר (Non-CNP) בכל מועד בדיקה בנפרד $p<0.05$, $p<0.01$, $p<0.054$. Posttraumatic stress disorder =PTSD.

לסיכום, חלק זה של המחקר מראה כי כ"מ מתפתח תוך כ 4 חודשים מהחבלה. במהלך הזמן הזה חלים שינויים בתפקוד מערכת הכאב- בעיקר חלה ירידה ביכולת לדכא כאב ועלייה הדרגתית במידת האקסיטביליות. חלק זה של המחקר אף מראה כי קיימים כנראה תנאים מוקדמים שמהווים סיכון לפתח כ"מ לאחר חבלה בחוט השדרה; ליקוי בוויסות כאב ורמה גבוהה של סימפטומים פוסט טראומטיים. אנשים אשר מראים סמנים אלו סמוך לחבלה, עלולים לפתח כ"מ ולסבול ממנו כל חייהם.

סיכום כללי

המחקר הנוכחי על כל זרועותיו הוסיף ידע חדש באשר למנגנון של כ"מ וענה על מטרות המחקר. המחקר מצא כי כ"מ קשור עם אקסיטביליות מוגברת של מערכת הכאב ועם ליקוי בפוטנציאל האינהיבטורי של מערכת הכאב. כמו כן, ליקוי בדיכוי כאב מופיע טרם התפתחות כ"מ, לפיכך ליקוי זה מהווה כנראה גורם סיכון לכ"מ. יתכן כי עקב דהאפרנטציה לחוט השדרה, חלה

ירידה בתפקוד המערכות היורדות לדיכוי כאב ועקב כך מתפתחת אקסיטביליות יתר במערכת הכאב. במצב כזה, גירויים מכאיבים עוברים הגברה וגירויים לא מכאיבים מורגשים ככואבים. כמו כן, מצבים שונים יכולים להשפיע על ולהגביר את עוצמת כ"מ. זו יכולה להיות גם הסיבה ליעילות היחסית של חומרים גאבארגים להפחית כ"מ, אולם יש לבדוק זאת בצורה יסודית יותר. בנוסף לכך, גם ריבוי סימפטומים פוסט טראומטיים מהווה כנראה גורם סיכון לכ"מ. מומלץ כי בתכניות שיקום לנפגעי חוט שדרה תילקחנה בחשבון מסקנות אלו לשם שיפור התפקוד של נפגעי חוט שדרה בפרט, ואנשים שנפגעו במערכת העצבים מסיבות שונות, בכלל.

ברצוני להודות מקרב הלב **לגב' חדווה ונונו**, מרכזת קרן מחקרים בענייני ביטוח ומנהלת פרויקטים מיוחדים, ולקרן המחקרים, על תמיכתם במחקר זה. אנו מאמינים כי מסקנות המחקר מהוות בסיס למספר כיווני מחקר נוספים. עוד אנו מאמינים כי תוצאות המחקר תועלנה לפיתוח תכניות טיפול יעילות יותר לכאב מרכזי לאחר חבלות במערכת העצבים, לשם הפחתת הסבל העצום שנגרם בגינו, לאדם ולסביבתו הקרובה.

בברכה

פרופ' רות דפרין

חוג לפיזיותרפיה

אוניברסיטת תל אביב

רשימת פרסומים במימון הקרן :

Gruener H, Zeilig G, Laufer Y, Blumen N, Defrin R. Differential pain modulation properties in central neuropathic pain after spinal cord injury. *PAIN* 2016;157(7):1415-24.

Gruener H, Zeilig G, Laufer Y, Blumen N, Defrin R. Increased psychological distress among individuals with spinal cord injury is associated with central neuropathic pain rather than the injury characteristics. *Spinal Cord* 2018;56(2):176-184.

מקורות :

Andresen SR, Biering-Sørensen F, Hagen EM, Nielsen JF, Bach FW, Finnerup NB. Pain, spasticity and quality of life in individuals with traumatic spinal cord injury in Denmark. *Spinal Cord*. 2016 Nov;54(11):973-979.

Asmundson GJG, Katz J. Understanding the co-occurrence of anxiety disorders and chronic pain: state-of-the-art. *Depress Anxiety* 2009;26:888–901.

Attal N, Mazaltarine G, Perrouin-Verbe B, Albert T. Chronic neuropathic pain management in spinal cord injury patients. What is the efficacy of pharmacological treatments with a general mode of administration? (oral, transdermal, intravenous). *Ann Phys Rehabil Med* 2009;52:124–41.

Bryce TN, Biering-Sørensen F, Finnerup NB, Cardenas DD, Defrin R, Lundeberg T, Norrbrink C, Richards JS, Siddall P, Stripling T, Treede RD, Waxman SG, Widerström-Noga E, Yeziarski RP, Dijkers M. International spinal cord injury pain classification: part I. Background and description. *Spinal Cord* 2012;50(6):413-7.

Burke D, Fullen BM, Lennon O. Pain profiles in a community dwelling population following spinal cord injury: a national survey. *J Spinal Cord Med* 2017:1-20.

- Defrin R., Ohry A., Blumen N., Urca G (2001) Characterization of chronic pain and somatosensory function in spinal cord injury subjects. *Pain* 89;253-263.
- Finnerup NB, Sorensen L, Biering-Sorensen F, Johannesen IL, Jensen TS: Segmental hypersensitivity and spinothalamic function in spinal cord injury pain. *Exp Neurol* 2007;207:139-149.
- Ginzburg K, Solomon Z, Koifman B, Keren G, Roth A, Kriwisky M, Kutz I, David D, Bleich A. Trajectories of posttraumatic stress disorder following myocardial infarction: A prospective study. *J Clin Psychiatry* 2003;64:1217-1223.
- Gwak YS, Hulsebosch CE. GABA and central neuropathic pain following spinal cord injury. *Neuropharmacology*. 2011;60:799–808.
- Jenewein J, Wittmann L, Moergeli H, Creutzig J, Schnyder U. Mutual influence of posttraumatic stress disorder symptoms and chronic pain among injured accident survivors: A longitudinal study. *Journal of Traumatic Stress* 2009;22(6):540-548.
- Krause JS, Saunders LL, Newman S. Posttraumatic Stress Disorder and Spinal Cord. *Arch Phys Med Rehabil* 2010;91:1182-1187.
- Levitan Y, Zeilig G, Bondi M, Ringler E, Defrin R. Predicting the Risk for Central Pain Using the Sensory Components of the International Standards for Neurological Classification of Spinal Cord Injury. *J Neurotrauma* 2015;32(21):1684-92.
- Mehta S, McIntyre A, Janzen S, Loh E, Teasell R; Spinal Cord Injury Rehabilitation Evidence Team. Systematic Review of Pharmacologic Treatments of Pain After Spinal Cord Injury: An Update. *Arch Phys Med Rehabil* 2016;97(8):1381-1391.
- Merseky H., Bogdok N. (Eds.). *Classification of chronic pain, 2nd edition*, IASP task force on taxonomy, IASP Press, Seattle 1994, pp. 209-214.
- Teasell RW, Mehta S, Aubut JA, Foulon B, Wolfe DL, Hsieh JT, Townson AF, Short C; Spinal Cord Injury Rehabilitation Evidence Research Team. A systematic review of

- pharmacologic treatments of pain after spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2010;91:816–31.
- Visser E, Gosens T, Den Oudsten BL, De Vries J. The course, prediction, and treatment of acute and posttraumatic stress in trauma patients: A systematic review. *J Trauma Acute Care Surg* 2017;82(6):1158-1183.
- Wensel TM, Powe KW, Cates ME. "Pregabalin for the treatment of generalized anxiety disorder". *Ann Pharmacother* 2012;46(3):424–9.
- Widerström-Noga E, Pattany P, Cruz-Almeida Y, Felix ER, Perez S, Cardenas DD, Martinez Arizala A. Metabolite concentrations in the anterior cingulate cortex predict high neuropathic pain impact after spinal cord injury. *Pain* 2013;154:204–12.
- Wrigley PJ, Press SR, Gustin SM, Macefield VG, Gandevia SC, Cousins MJ, Middleton JW, Henderson LA, Siddall PJ. Neuropathic pain and primary somatosensory cortex reorganization following spinal cord injury. *Pain* 2009;141:52–9.
- Zhang H, Xie W, Xie Y. Spinal cord injury triggers sensitization of wide dynamic range dorsal horn neurons in segments rostral to the injury. *Brain Res* 2005;1055(1-2):103-10.
- Zeilig G., Enosh S., Rubin-Asher D., Lehr B., Defrin R. The nature and course of sensory changes following spinal cord injury: predictive properties and implications on the mechanism of central pain. *Brain*, 2012;135(Pt 2):418-30.

