

## שינויים בפעילות מוחית אצל חולי פיברומיאלגיה

תקציר:

פיברומיאלגיה היא תסמונת כאב כרוני, המתאפיינת בכאב ממושט במערכת השרירים והשלד עם רגישות דיפוזית במספר נקודות רגישות בגוף. למרות מחקר אינטנסיבי, הפתופיזיולוגיה של מחלה זו עדיין חלקית ומקומה ואיננה ברורה דיה. ישנן הוכחות לכך שהתסמונת נובעת משינויים במערכת העצבים המרכזית (CNS) ובמערכת העצבים ההיקפית. באשר לשינויים במערכת העצבים המרכזית – נצפו ונחקרו שינויים באזורי המוח העליון אצל חולי פיברומיאלגיה, אולם המנגנונים עצמם עדיין אינם לגמרי ברורים. שימוש בדימות תהודה מגנטית (בדיקת MRI) ובדימות תהודה מגנטית תפקודי (fMRI) – נעשה על מנת לאסוף נתונים על השינויים הללו בפעילות המוחית ובמבנה המוח של חולי פיברומיאלגיה. עם זאת, לאור מיעוט של מחקרים קיימים בנושא, הידע שיש ברשותנו על שינויים אלו מוגבל. מאמר זה הינו סיכום של המחקרים הקיימים בנושא, ויביא בפניכם סקירה כללית של השינויים בפעילות המוחית במספר אזורים במוח אצל חולי פיברומיאלגיה, כפי שתועדו במחקרים אלו. נציג בפניכם בהמשך שינויים בחומר האפור במספר אזורים, כגון האונה הטמפורלית (הרקתית) העליונה/פיתול הרקה העליון (superior temporal gyrus), התלמוס האחורי (posterior thalamus), אמיגדלה (amygdala), בסיס הגנגיליה (basal ganglia), צרבלום – המוח הקטן (cerebellum), פיתול החגורה (cingulate cortex), 2S, בגרעין הזנבי (caudate), ובפוטמן (putamen), על פי מחקרים שדנו בתוצאות MRI. כמו כן, על פי מחקרים שדנו בתוצאות fMRI, נרשמה עליה בפעילות המוחית בצרבלום (cerebellum), בקליפת המוח הקדם-מצחית (הקורטקס הפך-פרונטלי – PFC), בפיתול החגורה הקדמי (ACC), בתלמוס (thalamus), בקליפת המוח התחושתית (somatosensory cortex), ובאינסולה (insula). בנוסף לכך, נציג בפניכם התערבויות תרופתיות שמאפשרות הקלה לחולים באמצעות הפחתת הפעילות המוחית. משום שהידע הקיים בנוגע לשינויים בתפקוד המוח ובמבנהו אצל חולי פיברומיאלגיה הינו כה מוגבל, אנו מקווים כי סקירה מסכמת זו תעודד עריכת מחקרים נוספים בנושא – זאת על מנת שהמנגנונים המעורבים בהיווצרותה של פיברומיאלגיה יתבהרו.

### 1. הקדמה

תסמונת הפיברומיאלגיה (FMS), הינה תסמונת כאב כרוני, המתאפיינת בכאב ממושט במערכת השרירים והשלד עם רגישות דיפוזית במספר נקודות רגישות בגוף. פיברומיאלגיה היא הפרעת כאב שכיחה יחסית, ומשפיעה על 2-4 אחוזים מהאוכלוסייה, מתוכם 80% נשים. חולי פיברומיאלגיה מדווחים על סף כאב נמוך בהשוואה לנבדקים בריאים וכן על רמת כאב גבוהה מהרגיל בתגובה לגירויים מכאיבים מסוכנים (noxious stimuli) ובלתי מסוכנים (non-noxious stimuli). הפתופיזיולוגיה של מחלה זו עדיין אינה ברורה. מספר מחקרים טוענים כי יתכן שהרגישות ההיקפית יחד עם שינויים במערכת העצבים המרכזית, משחקים תפקיד חשוב בהתפתחותה של פיברומיאלגיה ובהתקדמותה. למשל, יתכן כי ליקויים במערכת המדכאת גירוי סנסורי תחושתית לכאב וכן שינוי בעיבוד המרכזי של גירויים סנסוריים תחושתיים (nociceptive stimuli), כמו מנגנוני פירוק פתולוגיים, מהווים בסיס פוטנציאלי לכאב הכרוני שחווים חולי פיברומיאלגיה. יתרה מזאת, נראה כי קולטנים ונילואידים (vanilloid), קולטני פורינו (purino), וקולטני חישה מסוג Acid-sensing ion channels, שמהווים מערכות נוסטיפטיביות (המגיבות לגירוי סנסורי תחושתית) חשובות בשרירים ובעור – עוברים מספר שינויים אצל חולי פיברומיאלגיה, באמצעות מנגנונים בלתי ידועים. יותר מכך, הוכח כי המתווכים של דלקת והפקטורים לצמיחה עצבית (Nerve growth factors - NGF) - המעורבים ברגולציה של צמיחה, התרבות, תחזוקה והישרדות של נוירונים מסוימים - שניהם מגרים את הקולטנים הללו וגורמים לשינויים ברגישות לכאב גם כשאין כלל פצעים מודלקים. ממצאים אלו מצביעים על כך שיתכן כי המנגנונים שנמצאים בבסיסה של הפיברומיאלגיה קשורים לשינויים במערכת העצבים המרכזית בלבד וכי אינם מערבים גורמים ממערכת העצבים ההיקפית. הוצעו

מספר מנגנונים אפשריים, כולל מנגנון לקוי של הפחתת כאב ועצירתו, וכן עצירה או הפחתה של פעילות האזור השמאלי של פיתול החגורה הקדמי (rACC) ושל גזע המוח, הידועים כאזורים במוח ששותפים בוויסות של כאב.

למרות תפקיד פוטנציאלי זה של מערכת העצבים המרכזית בהיווצרותה של פיברומיאלגיה, הידע הנוכחי שיש בנושא הינו מוגבל. בסקירה זו, סיכמנו באופן מקיף את השינויים בפעילות המוחית במספר אזורים במוח כפי שתועדו אצל מספר חולים. עדויות מבדיקות MRI וכמו כן עדויות מבדיקות fMRI של חולי פיברומיאלגיה מובאות בפניכם ונדון בהן בהמשך. בנוסף, תוצאות של התערבויות תרופתיות והתערבויות לא תרופתיות המציעות הטבה לחולי פיברומיאלגיה באמצעות הפחתה של הפעילויות המוחיות יוצגו גם הן. באמצעות שימוש ב-fMRI, ממצאים אלה הבחינו בקורלציה (התאמה) בין שינויים שהתעוררו ברמת ההתנהגות וברמת הפיזיולוגיה של המוח. בנוסף לכך, עריכת fMRI בזמן גרימת כאב כחלק מהניסוי, אצל חולי פיברומיאלגיה נראתה רגישות מועצמת לכאב יחד עם העצמה של פעילות מוחית, בהשוואה לנבדקים בריאים. למרות שינויים במערכת העצבים ההיקפית נחקרו לעומק במחקרם של "in vitro" ו-"in vivo", מספר מחקרים מצאו שינויים דווקא במערכת העצבים המרכזית (CNS) כולל חוט השדרה וגזע המוח אצל חולי פיברומיאלגיה. ממצאים אלה מחזקים את החשיבות הגדולה שיש למוח העליון בפתוגנזה (התהוות המחלה) של פיברומיאלגיה. עם זאת, השינויים במבנה המוח והשינויים בפעילותו אצל חולי פיברומיאלגיה נותרו בלתי ברורים. על כן, מטרת הסקירה הנוכחית הייתה לסכם מהם השינויים האפשריים במבנה המוח ובפעילותו אצל חולי פיברומיאלגיה ולהסביר מהם האזורים הפוטנציאליים שיכולים לשחק תפקיד בתחזוקת הכאב אצל חולים אלו.

## **2. עדויות לשינויים מורפולוגיים (מבניים) במוחם של חולי פיברומיאלגיה**

פיברומיאלגיה נחשבת להפרעה במערכת העצבים המרכזית, ומלווה ברמה בלתי תקינה של עיבוד חושי (עיבוד חושי מוגבר) והיעדר יכולת לווסת כאב ביעילות. מחקרים קודמים השתמשו ב-MRI וב-fMRI כדי לחקור שינויים בפעילות המוחית אצל חולי פיברומיאלגיה. נמצאו שינויים הן בפעילות המוחית והן שינויים מורפולוגיים (מבניים). מבחינה מורפולוגית, נצפו שינויים גם בחומר האפור וגם בחומר הלבן במוח אצל חולים אלו.

החומר הלבן במוח מורכב מסיבי עצב וממיאלין העוטף אותם, ומשמש להגברת הבידוד החשמלי של הסיב – כך שיוכל להוליך דחפים עצביים במהירות גבוהה יותר. נראה כי החומר לבן של פיתול החגורה הקדמי (ACC) הינו אתר בולט מבחינה תפקודית ומורפולוגית בחולי פיברומיאלגיה. Jensen ועמיתיו מצאו ירידה משמעותית בנפח החומר הלבן באזור השמאלי של פיתול החגורה הקדמי (rACC) ובקליפת המוח הארובתית-מצחית (OFC) השמאלית, אצל חולי פיברומיאלגיה בהשוואה לנבדקים בריאים. כאשר יכולתו של החומר הלבן להוליך דחפים עצביים יורדת, והיא בעצם מואטת או נכשלת לחלוטין, יש בעצם פגיעה בפעילות המוח. ממצאים אלה מרמזים לכך כי ירידה זו בחומר הלבן באזורי המוח הנ"ל, יכולה להיות קשורה לוויסות הלקוי של מנגנון הכאב שמגביל כל כך חולי פיברומיאלגיה.

החומר האפור מורכב מגופי תאים ומהרבה סינפסות. מספר מחקרים על חולי פיברומיאלגיה הראו ירידה בנפח החומר האפור במספר אזורים במוח, ועם זאת עליה בנפח החומר האפור באזורים אחרים של המוח. אזורים שבהם נפח החומר האפור היה גבוה מהרגיל היו באזורים: קליפת המוח הארובתית-מצחית (OFC), המוח הקטן (cerebellum), בסיס הגנגיליה (basal ganglia), פיתול החגורה (cingulate cortex), אינסולה, ובאיזור הגרעין הזנבי. זאת בעוד באזורים: האונה הטמפורלית הרקתית העליונה, תלמוס, אמיגדלה, PAG (Periaqueductal grey), אינסולה, וה-putamen נצפתה ירידה בנפח החומר האפור.

קליפת המוח הארובתית מצחית (OFC) משחקת תפקיד במערכת המדכאת גירוי סנסורי תחושתית לכאב (anti-nociceptive system), בעיקר כתגובה לוויסות קוגניטיבי של כאב, בעוד הצרבלום (cerebellum) מראה פעילות בתגובה לגירוי סנסורי תחושתית של כאב (nociceptive) וכנזה נחשב כחלק מרשת עיבוד הכאב.

פעילות חריגה של המוח הקטן אצל חולי פיברומיאלגיה הייתה קשורה לתוצאות פחות טובות על פי סקאלת ה-"pain catastrophizing scale". לפיכך, יתכן שהמוח הקטן יוכל לשחק תפקיד בחישוב

הסיכויים להרגשת כאב ובשיטות להערכתו. יתרה מזאת, נצפתה עליה בריכוז חומר אפור סטריאטי (איזור במוח) אצל חולי פיברומיאלגיה. מחקר זה הציע כי שינויים מבניים אצל החולים עשוי להיות קשור לשינויים נירו-פלסטיים שמתחוללים בעקבות הגברת התחושה של אותות כאב, או שהגורם להתהוותו של כאב כרוני הוא בסטריאטום.

באופן מעניין, אזורי מפתח כשמדובר על וויסות כאב, פיתול החגורה הקדמי (rACC), והאינסולה הקדמית (anterior insula), היו האזורים בהם נצפתה ירידה הכי משמעותית בנפח המוח, ירידה בתפקוד אזורי מבחינת קישוריות, וירידה בסמיכות הקורטיקלית – אצל חולי פיברומיאלגיה.

החוקר Diaz P ועמיתיו, מצאו כי רמות גבוהות של מצוקה פסיכולוגית הייתה קשורה לנפח מצומצם של חומר אפור באזור קליפת המוח הארובתית מצחית (OFC) האמצעית. עם זאת, דווקא עליה בנפח של חומר אפור באזורים מסוימים במוח הייתה קשורה למאפיינים מסוימים של חולי פיברומיאלגיה. למשל, (1) תוצאות של רמות כאב גבוהות נמצאו קשורות לעליה בנפח החומר האפור ב-superior frontal gyrus; (2) מצוקה פסיכולוגית נמצאה קשורה לעליה בנפח החומר האפור בצרבלום (cerebellum); (3) חרדה נמצאה קשורה לעליה בנפח החומר האפור בקליפת המוח הארובתית מצחית (OFC) האמצעית; ו(4) ישנוניות/עייפות נמצאה קשורה לעליה בנפח החומר האפור ב-frontal superior medial cortex.

המאפיינים הקליניים של חולי פיברומיאלגיה היו קשורים גם לעיוותים של מבנים תת קליפתיים (subcortical) ובנפחם. מחקר מעניין נוסף מאת Hsu ועמיתיו, חשף פער משמעותי בנפח החומר האפור באינסולה הקדמית השמאלית אצל חולי פיברומיאלגיה הסובלים גם מהפרעות מצב רוח. בעוד אצל חולי פיברומיאלגיה שאינם סובלים גם מהפרעות מצב רוח, לא נצפתה שונות לעומת הנבדקים הבריאים.

ממצאים אלו מכוונים אותנו לכך ששינויים במבנה המוח אצל חולי פיברומיאלגיה היו קשורים לתחושת הכאב שלהם ולמאפיינים האישיים של כל אחד מהם.

בנוסף, עליה בנפח החומר האפור אצל החולים נמצאה בקליפת המוח הארובתית מצחית השמאלית, בצרבלום השמאלי, ובשני צדדיו של בסיס הגנגליה (basal ganglia), בעוד ירידה בנפח החומר האפור נמצאה ב-right superior temporal gyrus and left rostral anterior cingulate cortex and left posterior thalamus.

החוקר Cifre ועמיתיו מצאו גם עליה בנפח החומר האפור באזורים פיתול החגורה הקדמי (ACC), אינסולה, בסיס הגנגליה, 2S ו-caudate, וירידה בנפח החומר האפור באמיגדלה, תלמוס, periaqueductal grey, ו-putamen. ממצאים אלו תומכים בכך שיש שינויים משמעותיים שקורים במבנה המוח של חולי פיברומיאלגיה. הסיכום המקוצר של ממצאים אלו נמצא בטבלה מס' 1.

### **3. עדות לשינויים בפעילות המוחית אצל חולי פיברומיאלגיה**

כדי לבדוק את הפעילות המוחית אצל החולים, היה שימוש ב-fMRI. שינויים בפעילות המוחית נמצאו בכל המחקרים על חולי פיברומיאלגיה. האינסולה וקליפת המוח היו אזורים נפוצים בהם הייתה פעילות מוחית מוגברת [2, 9, 12, 20, 25, 27-29]. התלמוס, הצרבלום (המוח הקטן) והאמיגדלה היו גם הם אזורים שנראתה בהם עליה בפעילות המוחית אצל חולי פיברומיאלגיה [12]. ממצאים אלה תומכים בהשערה שתוצאות פחות טובות לפי ה-pain catastrophizing scale המעידות על התמודדות פחות טובה עם כאב, קשורות לפעילות מוחית מוגברת באזורים שמעורבים בציפייה של כאב (המוח הקטן-צרבלום, והקורטקס הפרונטלי מדיאלי), באספקטים רגשיים של כאב (קשר הדוק לאמיגדלה ולקלאוסטרם – claustrum), בתשומת לב לכאב (קליפת המוח הקדם-מצחית הגבית-צדית – DLPFC ופיתול החגורה הקדמי הגבי – dACC) ובשליטה מוטורית. יש לממצאים אלו השפעה על תפיסת הכאב דרך ההשפעה על תגובות שקשורות לתשומת לב לכאב. באופן מעניין, Jensen ועמיתיו מצאו רמות נמוכות של פעילות מוחית אצל חולי פיברומיאלגיה בפיתול החגורה הקדמי (ACC), בקורטקס הפּרָה-פרונטלי – PFC, ובגזע המוח, מה שמצביע על מנגנון לקוי של במערכת המרכזית של וויסות כאב אצל חולי פיברומיאלגיה. ניתן לראות את התקציר של ממצאים אלו בטבלה מס' 2.

נעשה שימוש גם בבדיקת תהודה מגנטית אלקטרונית (MRS - magnetic resonance spectroscopy)

על מנת להעריך את דפוסי חילוף החומרים במוחם של חולי פיברומיאלגיה. נרשמה עליה משמעותית ברמות של גלוטמט ושל גלוטמין ב-PCC (posterior cingulate cortex) של חולי פיברומיאלגיה, מה שמרמז על כך שיתכן כי רמות של גלוטמט ושל גלוטמין מעורבות בתהליך המולקולרי שקורה אצל חולי פיברומיאלגיה. בבדיקת תהודה מגנטית אלקטרונית לפרוטונים (H-MRS) הראתה כי ירידה בפעילות הגלוטמטרגית באמצעות שימוש בתרופות יכול לשפר את מצבם של חולי פיברומיאלגיה.

#### **4. עדויות לשינויים פתו-פיזיולוגיים בפעילות המוחית של חולי פיברומיאלגיה באמצעות מבדק תחושת**

עדות לשינויים הפיזיולוגיים בפעילות המוח בחולי פיברומיאלגיה בהמשך לבדיקות סנסוריות שבוצעו ע"י גירוי באמצעות חום, נמצאה פעילות מוחית מואצת בחולי פיברומיאלגיה ונדרשו עוצמות גירוי נמוכות יותר מאשר בקבוצת ביקורת באזורי מוח מרובים כמו האינסולה האחורית, קליפת המוח האחורית והקורטקס הקדמי הגבי.

החוקר ג'יסון קראגס ושותפיו למחקר מצאו שבחולי פיברומיאלגיה נדרשו עוצמות גירוי נמוכות באזורים שונים של המוח כפי שהוזכר לעיל. אזורים אלה הוכחו כקשורים לנירונים במערכת העצבים המרכזית שעוברת דרך עמוד השדרה ובמיוחד לקצוות החוליות המכונות קרני הגב. אלה מעוררות תגובה תחושתית של סיבי C (שאינם מצופים מיאלין) והמוליכים את הכאב באיטיות.

החוקר ריצ'ארד האריס ושותפיו למחקר שלו השתמשו בספקטרוסקופיה של תהודה מגנטית (H-MRS) ודיווחו שרמות חומצות האמינו גלוטמט וגלוטמין באינסולה הימנית האחורית היו גבוהות אצל חולי פיברומיאלגיה מאשר בקבוצת הביקורת.

החוקר מרקו לוגיה מצא פעילות מופחתת באזור מרכזי של המוח (אזורי תגמול ועונש) אצל חולי פיברומיאלגיה ( גם בציפייה לכאב וגם בעת הקלה מכאב) מה שהדגים לחוקרים שאצל חולי פיברומיאלגיה תגובת המוח מופרעת בקשר לתגמול ועונש.

כמוסבר בטבלה 3 לאחר הבדיקות התחושתיות ע"י כאב בחום וכאב בלחץ אצל חולי פיברומיאלגיה, אזורי מח רבים מגיבים בצורה מוגברת לגירוי ללא כאב וגירוי עם כאב. הסיכום המקיף לממצאים אלו נראה בטבלה 3.5.

טיפול פרמאקולוגי גרם לשינוי בפעילות המוח אצל חולי פיברומיאלגיה וטיפולים פארמקולוגיים נחקרו בהרחבה כדי להביא להקלה של הכאב בחולי פיברומיאלגיה. קבוצת החוקרים הזו המליצה על תרופה בשם **דקסטרומתורפאן** עשויה להביא לשיפור קליני אצל חולי פיברומיאלגיה.

החוקר ריצ'ארד האריס ושותפיו חקרו את השפעתן של תרופות אופייטיות אצל חולי פיברומיאלגיה והגיעו למסקנה שישנה הפחתה ביעילותן של תרופות מהסוג הזה עקב ירידה ביכולת הקשירה בין החומרים האופייטיים לבין החומרים באזורים שונים במוח כגון גרעין אקומבנס (אזור ההתמכרויות), האמיגדלה (אמיגדלה אחראית אצלנו על הפחדים והחרדות ולתגובות רגשיות למצבי סכנה ולרגשות כמו פחד ותוקפנות). וקליפת המוח הגבי.

קבוצת החוקרים הזו מצאו כי התרופה פרגאבלין (ליריקה) יעילה בהפחתת עוצמת הכאב הכרוני של חולי פיברומיאלגיה, כמו גם בהפחתת הפעילות הגלוטמטרית והעצבית בתוך האינסולה האחורית [33].

#### **5. טיפול תרופתי בחולי פיברומיאלגיה יצר שינוי בפעילות המוח**

טיפול תרופתי בחולי פיברומיאלגיה יצר שינוי בפעילות המוח והטיפולים התרופתיים נחקרו בהרחבה על מנת להשיג את שיכון הכאבים בחולי פיברומיאלגיה.

רונלד סטאוד, חוקר באוניברסיטת קליפורניה ושותפיו למחקר מצאו שתרופה בשם דקסטרומתורפאן (תרופה לדיכוי שיעול) שיכולה להיות בעלת השפעה קלינית בחולי פיברומיאלגיה.

החוקר ריצ'ארד האריס ושותפי המחקר שלו חקרו את יעילות השימוש בתרופות אופייטיות בחולי פיברומיאליגיה. הם גילו יעילות ירודה של אופייטים ממקור זר בשל ירידה בפוטנציאל הקשירה לאנזימים באזורי המח השונים כמוזכר לעיל בסעיף 4.

הם כאמור קבעו שתרופה בשם פאראגבלין (ליריקה) פועלת ביעילות טובה בשינוך עוצמת הכאבים הכרוניים אצל חולי פיברומיאליגיה. ניכרת ירידה בפעילות גלוטאמטרגית ובפעילות העיצבית באינסולה האחורית.

הפראגבלין (ליריקה) מפחיתה כאב אצל חולי פיברומיאליגיה ע"י כך שהיא מפחיתה את פעילותו של הניורטרנסמיטור גלוטמאט. הפחתת פעילות זו יוצרת עליה בקישורים הפונקציונליים בין איזורי המח במצב של כאב כרוני.

החוקר הקוריאני ג'י-יאנג קים ושותפי המחקר שלו מצאו גם שהתרופה פראגבלין (ליריקה) מפחיתה את פעילות אזורי המח השונים שהיו פעילים בזמן הכאב. הסיכום המקיף של ממצאים אלו מוצגים בטבלה מס' 4.

## **6. עדויות לשינויים בפעילות המוחית בעקבות טיפולים שאינם תרופתיים אצל חולי פיברומיאליגיה**

קיימת עדות לשינויים בפעילות המוח של חולי פיברומיאליגיה בעקבות טיפולים לא פרמקולוגיים שונים כמו פעילות גופנית, דיקור סיני, מדיטציה וטיפול בחשיפה למציאות מדומה, שימשו לטיפול בכאבים של חולי פיברומיאליגיה [35-38]. טיפולים לא פרמקולוגיים חשפו יתרונות לחולי פיברומיאליגיה על ידי הפחתת הכאב. המנגנונים האפשריים להפגת כאבים עשויים להיות כתוצאה מירידה בפעילות המוח בעקבות טיפולים אלו [36,38]. לדוגמה, מרטין D ועמיתיו מצאו כי טיפול לא-פרמקולוגי (טיפול התנהגותי בכאב) בפיברומיאליגיה יכול להפחית את חומרת הכאב והפעלה דו צדדית בפעילות מעוררת כאב באינסולה האחורית ובקליפת המוח הסומטו-סנסורית [37]. ממצא זה העלה כי טיפול התנהגותי לשינוך כאבים היה קשור להפעלה גבוהה יותר דו-צדדית באינסולה האחורית ובקליפת המוח הסומטו-סנסורית הראשי מצידה המוחי הנגדי [37].

ההתעמלות הינה אחד הטיפולים האלטרנטיביים לפיברומיאליגיה [10,14,16,39]. פעילות גופנית הוכחה כמפחיתה את עוצמת הכאב על ידי שיפור בתגובה והפחתת הפעלת אנרגיות שליחת תגובת הכאב [10,16]. אלינגטון ועמיתיו מצאו קשר חיובי בין התעמלות ותגובות מוחיות כולל בקליפת המוח הקדמית, קליפת המוח האחורית של הגבי האחורי ובאפור האקדוקדוקטיבי החולי בחולי פיברומיאליגיה [16]. מקלולין ועמיתיו דיווחו על קשר חיובי בין פעילות גופנית ותגובה מוחית לכאב באינסולה האחורית, קליפת המוח האחורי של הצינגולציה, וקליפת המוח הקדמי דו צדדית, קליפת המוח האחורי והאינסולה האחורית. ממחקרים אלה עולה כי אזורי המוח ממלאים תפקיד בוויסות הכאב [14,16]. בנוסף, שנקרייז ועמיתיו מצאו כי עיכוב תוך-קורטיקלי הצטמצם לפני פעילות גופנית בפיברומיאליגיה, מה שמצביע על כך שלפעולות המעכבות התוך-קורטיקליות צריכות להיות כמה תפקידים במנגנון המעכב המרכזי העיקרי בפיברומיאליגיה [41].

מדיטציה מועילה לחולי פיברומיאליגיה [42]. ידוע שפעילות מוגברת של המערכת הסימפטטית (FFF) מתואמת עם כאב מוגבר [42]. Lush ועמיתיהם גילו כי טיפול בהפחתת מתח מבוסס מדיטציה הפחית משמעותית את הפעילות הסימפטטית הבזאלית, לאחר המדיטציה [42].

דווח בשימוש בזרם ישיר למוח נמצאו יתרונות בהקלת הכאב של חולי פיברומיאליגיה [43-50]. ההסבר האפשרי להקלה בכאב בעקבות גירוי זרם ישיר, דרך המוח, היה שהזרקה זרם DC חלש למוח במשך מספר דקות הביאה למודולציה אשר תלויה בקוטביות של פעילות המוח, במיוחד גירוי בקליפת המוטורית [43] שינויים ברגישות קליפת המוח הביא לירידה בכאבים כרוניים מפושטים [43]. מחקרים קודמים הראו כי נבדקים עם גירוי זרם ישיר טרנס-גולגולתי על קליפת המוח הראשונית הובילו לעלייה משמעותית ביעילות השינה, לשיפור רב יותר ברמת הכאב וכתוצאה מכך גם שיפור כמה היבטים באיכות החיים [5-43].

האריס ועמיתיו השתמשו בספקטרוסקופיה של פרוטון בתהודה מגנטית כדי להעריך את השפעת הדיקור על השינויים בפעילות המוח של חולי פיברומיאליגיה [35]. הם גילו כי שינויים ברמות הגלוטמין בתוך האינסולה היו קשורים לשינויים בתחומי כאב מרובים בחולי פיברומיאליגיה. יתר על כן, שינויים

ב-fMRI היו בקורלציה עם שינויים ברמות ה-Glu / Cr בתוך האינסולה מהצד הנגדי [35]. לאחר טיפול במציאות בחשיפה אמיתית, נמצאו ירידות בפעילות המוח ב-SI, SII, Insula contralateral inferior parietal lobe ותלמוס, קליפת המוח הקדמית מהצד הנגדי, המוח הקטן cingulate gyrus [36]. דיירס ועמיתיהם מצאו הפעלה בקליפת המוח הסומטוזנסורית העיקרית השגרתית וזה עבר דו צדדי מאתר קדמי יותר למיקום אחורי יותר באינסולה לאחר ההתערבות הלא פרמקולוגית [37]. ממצאים אלה העלו כי טיפולים לא פרמקולוגיים כמו דיקור סיני, טיפול בחשיפה למציאות מדומה עלולים לגרום להפחתת כאב קליני לאחר הטיפול על ידי הפחתת פעילויות המוח באזורים מוחיים מרובים, במיוחד אזורים להפעלת כאב וגידול בפעילות המוח בירידה. כאב. הסיכום המקיף של אותם ממצאים מוצג בטבלה 5.

## טבלה 6

השפעות של טיפול פרמקולוגי משולב והתערבות לא-פרמקולוגית על פעילות המוח של חולי פיברומיאלגיה.

מודל לימוד

מחקר לבקרת מקרה

RCT

גודל המדגם

חולי FM9

165 חולי FM

טיפול

תוכנית טיפול מקיפה (תרופות, טיפול קוגניטיבי התנהגותי, פיזיותרפיה ושיחות טלפון שבועיות של רופא)

פעילות גופנית ופירידוסטיגמין (PYD)

מינון / זמן

8 שבועות

חודשיים כל אחד, תוארה PYD במהלך 11 הימים שלאחר מכן למינון המלא של

180 מ"ג ליום

ממצאים עיקריים

התסמינים הקליניים השתפרו עם הטיפול

עלייה בחילוף החומרים במוח נצפתה במרכיבים שונים במערכת הלימבית

שיפור משמעותי באיכות החיים, שינה וחרדה בקבוצת PYD

הפניות לפרשנויות

מערכת הלימבית [51] מחליש את תסמיני ה-FM

תרגילי PYD ו-[52] הניבו

RCT = ניסוי מבוקר אקראי; FM = פיברומיאלגיה.

## 7. עדויות לשינויים בפעילות המוחית של חולי פיברומיאלגיה באמצעות שילוב בין טיפולים תרופתיים להתערבויות שאינן תרופתיות

באמצעות שילוב של שיטות טיפול תרופתיות ושיאין תרופתיות, החוקר Walitt ועמיתיו גילו שהסימפטומים הקליניים של חולי פיברומיאלגיה השתפרו לאחר טיפול תרופתי בשילוב עם טיפול קוגניטיבי התנהגותי (CBT), פיזיותרפיה, ושיחות טלפון שבועיות עם הרופא [51]. החוקר Jones ועמיתיו גילו ששילוב של פעילות גופנית ונטילת תרופה בשם פירידוסטיגמין (שמאריכה את משך האותות העצביים) שיפרו את התסמינים של חולי פיברומיאלגיה (שינה, חרדה, איכות חיים) משום ששיפרו את הטונוס הוגאלי (vagal tone - עוצמת התגובה של העצב התועה) [52]. את הסיכום המקוצר של ממצאים אלו ניתן לראות בטבלה מס' 6.

## 8. מסקנות

פיברומיאלגיה היא מחלת כאב כרוני עם פתופיזיולוגיה לא ברורה. אצל כל חולי הפיברומיאלגיה דווח על סף כאב נמוך ועל רמת כאב גבוהה. שינויים מבניים ושינויים בפעילות המוחית גם הם נצפו אצל החולים.

טיפולים שאינם תרופתיים הביאו לירידה בפעילות המוחית באזור האינסולה, שהובילה לירידה בכאב. באשר לטיפול תרופתי – תרופות שמשפיעות על פעילות גלוטמטרגית נמצאו כאפקטיביות בהקלה על הכאב ממנו סובלים החולים. גירוי ישיר של הגולגולת מווסת את הפעילות באזור המוטורי העיקרי (שהוא חלק מקליפת המוח הנמצא באונה המצחית על הפיתול הקדם-מרכזי), וכתוצאה מכך ישנה ירידה בכאב המפושט.

ירידה בפעילות המוחית באינסולה והקלה על הכאב הושגו באמצעות שילוב של טיפולים תרופתיים ושל טיפולים שאינם תרופתיים, מה שמצביע על כך שהפעילות של האינסולה משחקת תפקיד חשוב בשינויים הפתו-פיזיולוגיים אצל חולי פיברומיאלגיה.

## [לקובץ המקורי באנגלית לחצו כאן](#)