

## רים סכס

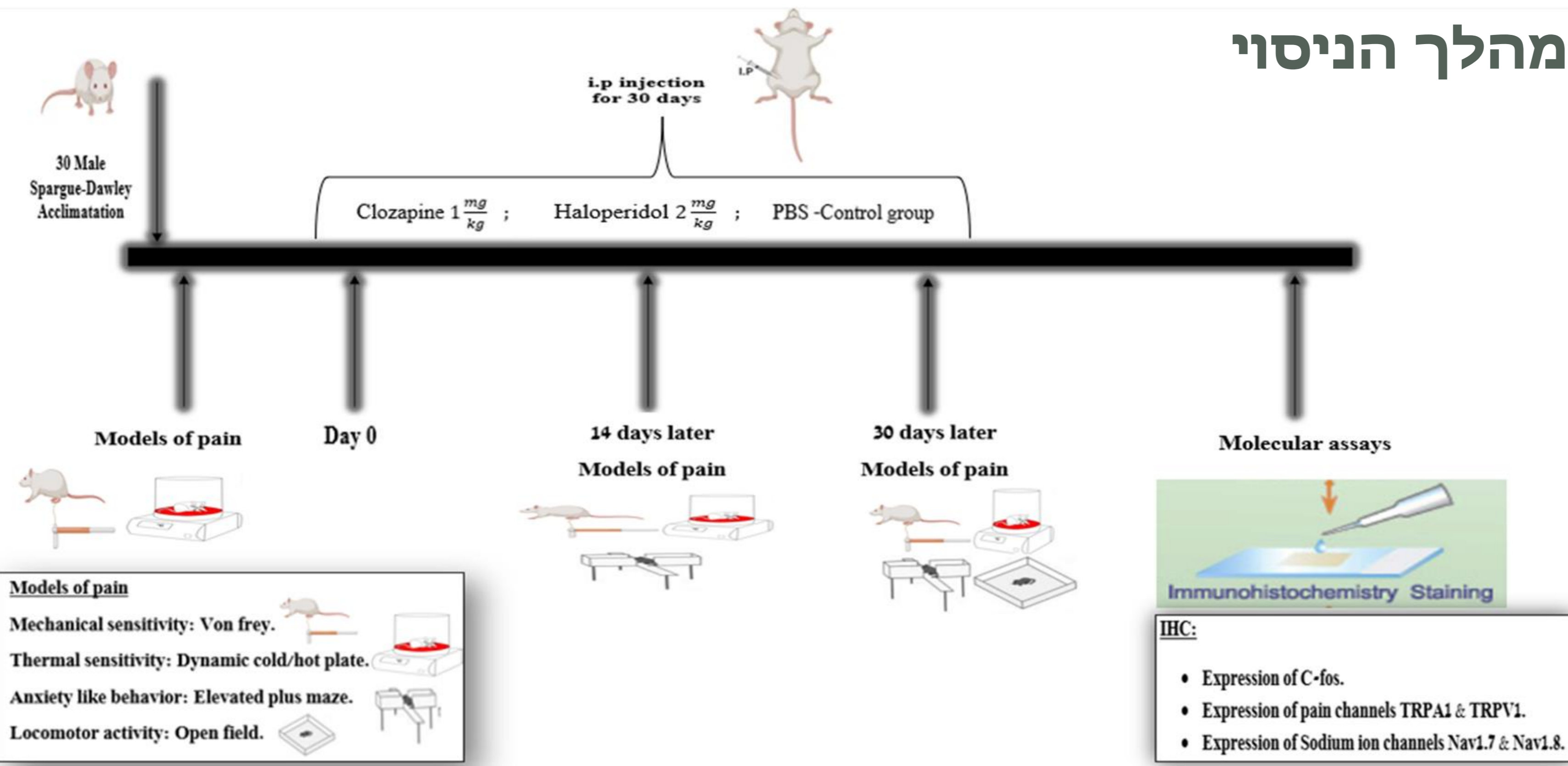
Reem Sakas<sup>1,2,3</sup>, Yaseen Awad<sup>2,3</sup>, Idit Golani<sup>1</sup>, Einat Mader<sup>4,5</sup>, Eilam Palzur<sup>3</sup>, Alon Shamir<sup>6,5</sup>

<sup>1</sup>Department of Biotechnology Engineering, ORT Braude College, Karmiel, Israel; <sup>2</sup>Faculty of Medicine in the Galilee, Bar-Ilan University, Zefat, Israel; <sup>3</sup>The Neuroscience Laboratory, Galilee Medical Center Research Institute, Nahariya, Israel; <sup>4</sup>Med-Psych service, Ha'Emek Medical Centre, Afula, Israel; <sup>5</sup>The Ruth and Bruce Rappaport Faculty of Medicine, Technion – Israel Institute of Technology, Haifa, Israel; <sup>6</sup>Psychobiology Research Laboratory, Mazor Mental Health Center, Akko, Israel

### מטרות הניסוי

- ❖ לבחון השפעות קצרות וארוכות טווח של טיפול אנטי פסיכוטיות על סף הכאב בחולדות בוגרות.
- ❖ לאפיין את השפעת הטיפול על מנגנוני תפיסה ועיבוד הכאב במערכת העצביים הפריפריאלית והמרכזית.

### מהלך הניסוי



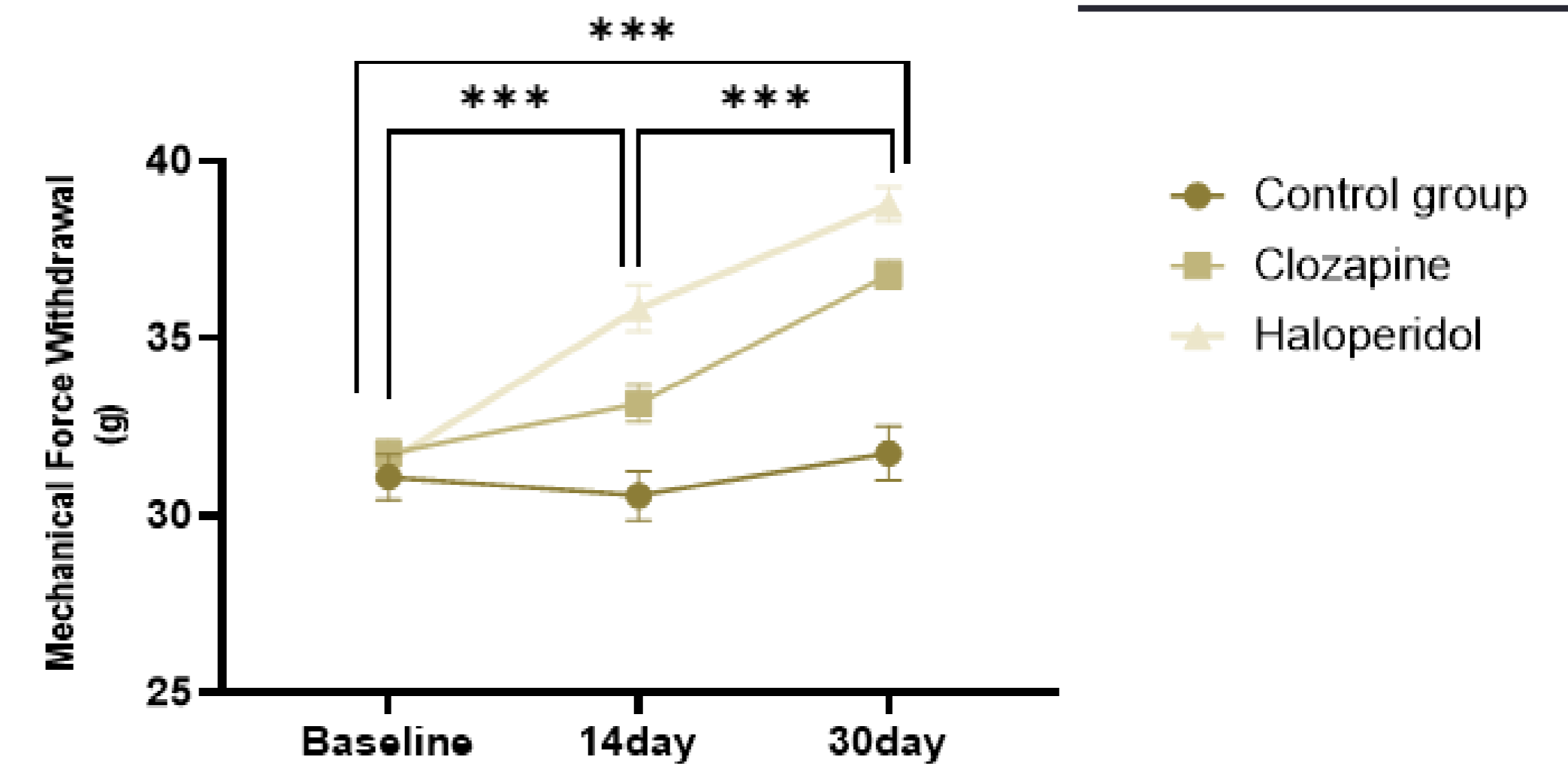
### מבוא

סכיזופרניה היא מחלה פסיכיאטרית מאתגרת בעלת מגוון תסמינים רחב. מספר תצפיות קליניות הראו כי קיימת הפרעה בתפיסה ועיבוד הכאב בקרב חולי סכיזופרניה מטופלים בתרופות אנטי פסיכוטיות. שינוי ברגישות לכאב הינה תופעה לא פתורה וחשובה מבחינה קלינית מכיוון שהיא עלולה לפגוע בתהליך האבחון ולשבש את רצף הטיפול והחלמה. למרות הרלוונטיות הקלינית מעט מאוד מחקרים חקרו את הסיבה לשינוי ברגישות לכאב אצל החולים. כמו כן, לא ידוע האם שינוי זה נובע מהאטיולוגיה, פתופיזיולוגיה ואו מהטיפול התרופתי. המחקר הנוכחי מתמקד בטיפול התרופתי ויבחן את מידת מעורבותן של התרופות האנטי-פסיכוטיות ברגישות לכאב במערכת העצבים הפריפריאלית נבדוק את ההשפעה הפונקציונלית של הטיפול על ביטוי רצפטורי הכאב ועל ביטוי תעלות הנתרן תלויות מתח בעצב הסכימטי. בנוסף לזה, נבדוק את ההשפעה של הטיפול על הפעילות של מוקדי החישה ואזורי המוח הקשורים בעיבוד ותפיסת הכאב. כמו כן, נבדוק את הפן ההתנהגותי כתגובה לכאב תרמי ומכאני, בזמן ולאחר טיפול ממושך בתרופות האנטי פסיכוטיות clozapine ו-haloperidol.



### תוצאות

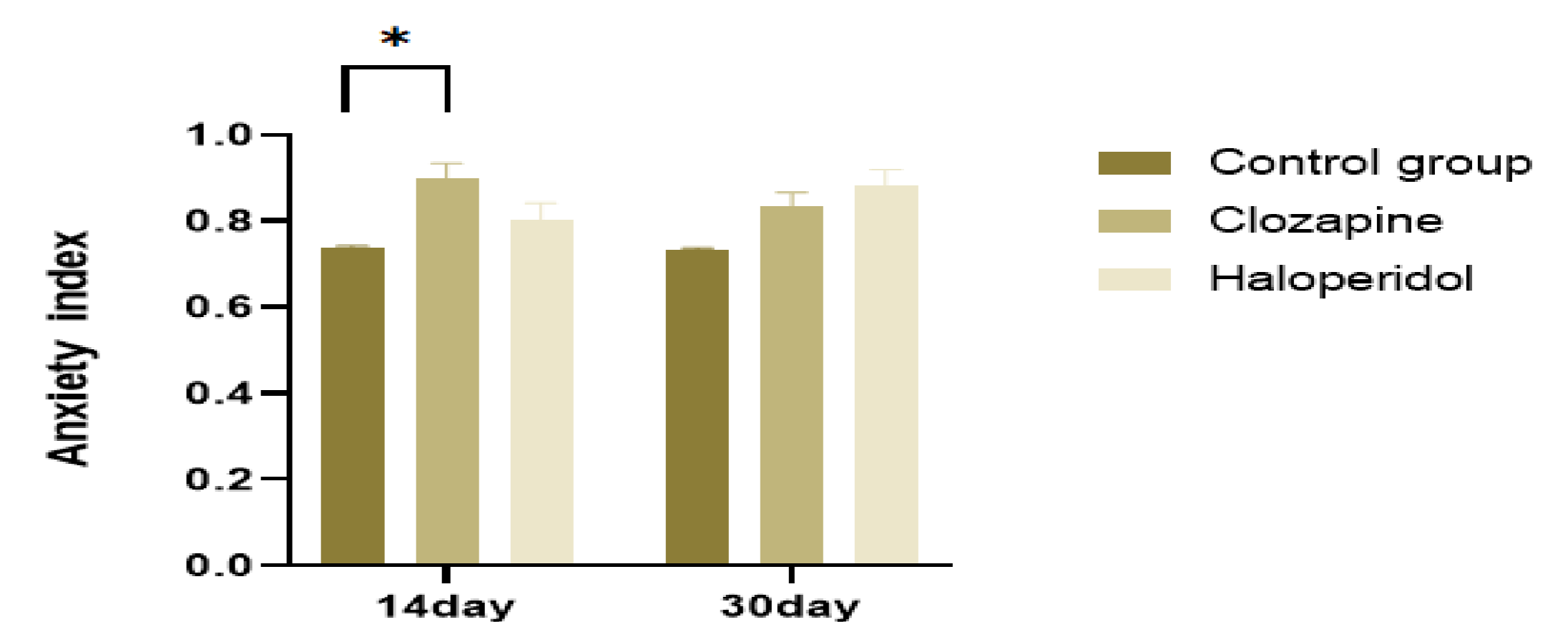
#### 4.1 מבחני התנהגות:



**גרף מס' 1:** ממוצע ערכי סף הנסיגה במבחן Von Frey לבדיקת רגישות מכאנית לכאב, לפי קבוצת הטיפול בשלושת נקודות הזמן. התוצאות מראות שינוי משמעותי מובהק בממוצע הנסיגה המכאנית בקרב קבוצות הטיפול שקיבלו haloperidol & clozapine ביום ה-14 לעומת קבוצה שקיבלה בופר סליין (PBS) והעלייה בסף הרגישות המכאנית נשמרה עד ליום ה-30. (\*\*\*)  $p < 0.001$ .

#### טבלה מס' 1: תוצאות מבחן תרמי הבדוק תגובה התנהגותית לגירוי קור וחום ביחס לקבוצת הביקורת

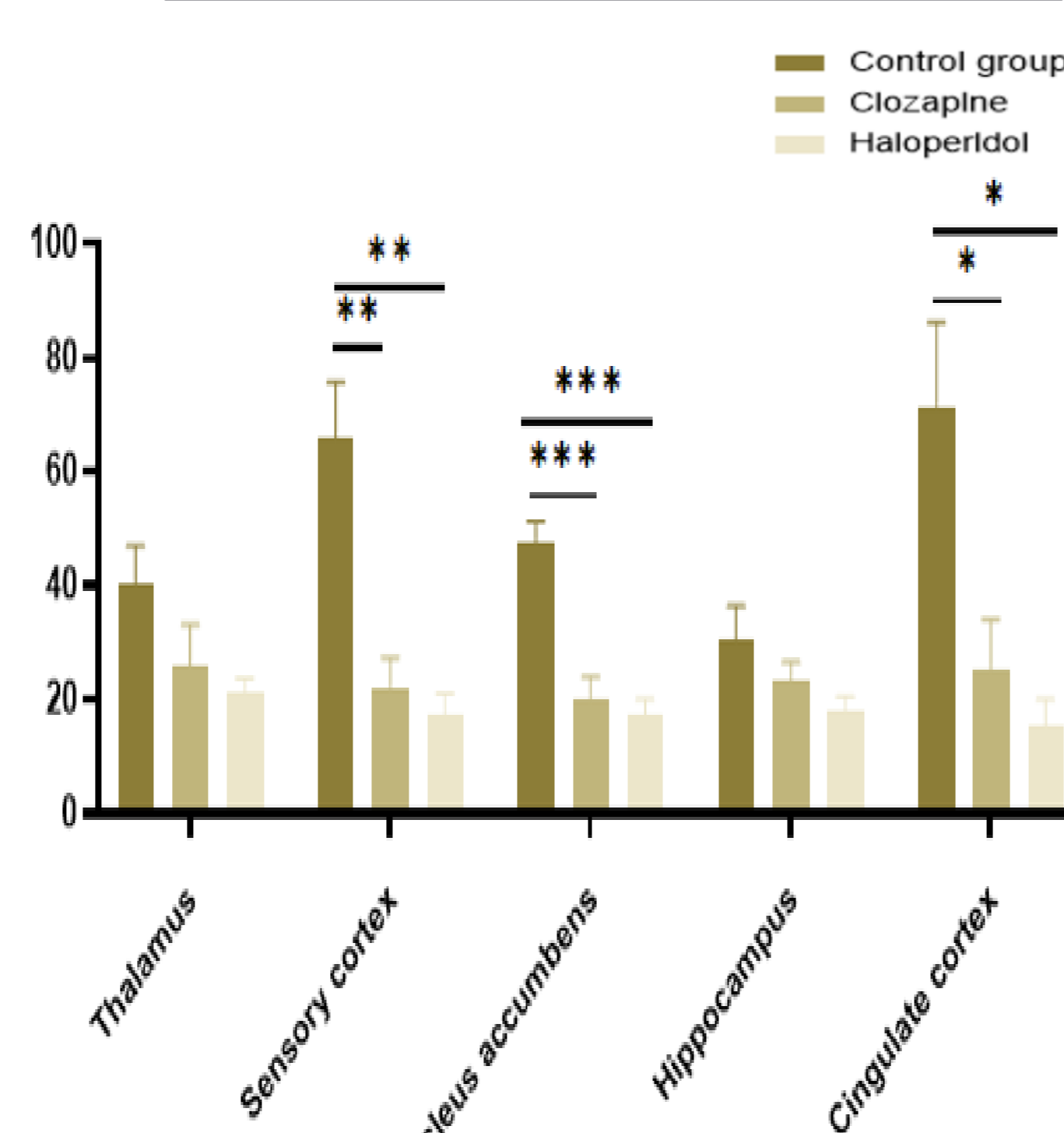
שם המבחן	Haloperidol	clozapine
Dynamic hot plate	↓	↓
Dynamic cold plate	↓	↓



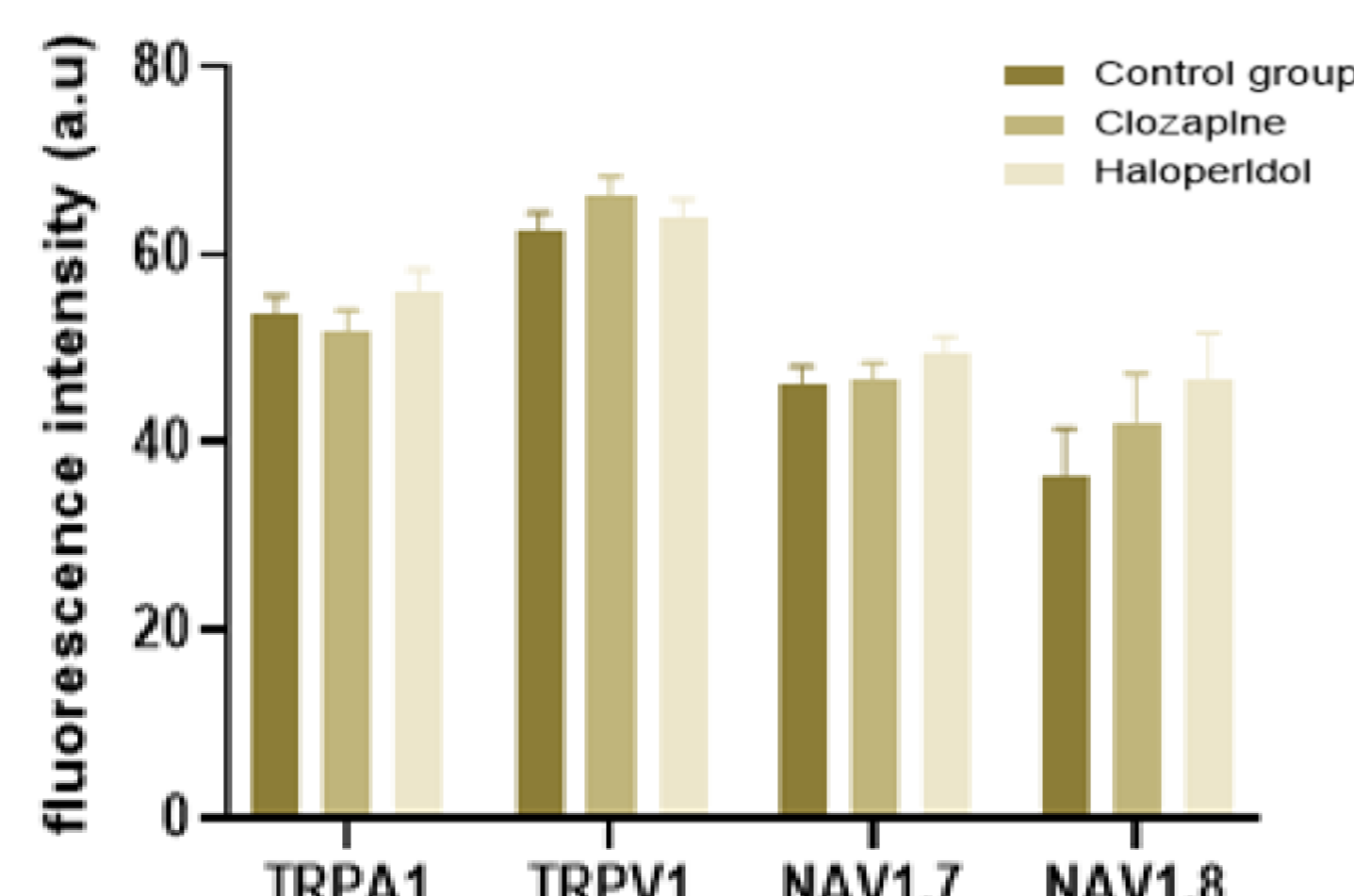
**גרף מס' 2:** אנדקס החרדה במבחן EPM לבדיקה התנהגותית, לפי קבוצות הטיפול בשתי נקודות הזמן. לא קיים שינוי משמעותי מובהק בין שתי נקודות הזמן, אולם נראה ביום ה-14 הבדל מובהק בין קבוצת הביקורת לבין קבוצת clozapine. ( $p < 0.05$ )

#### 4.2 מולקולרי:

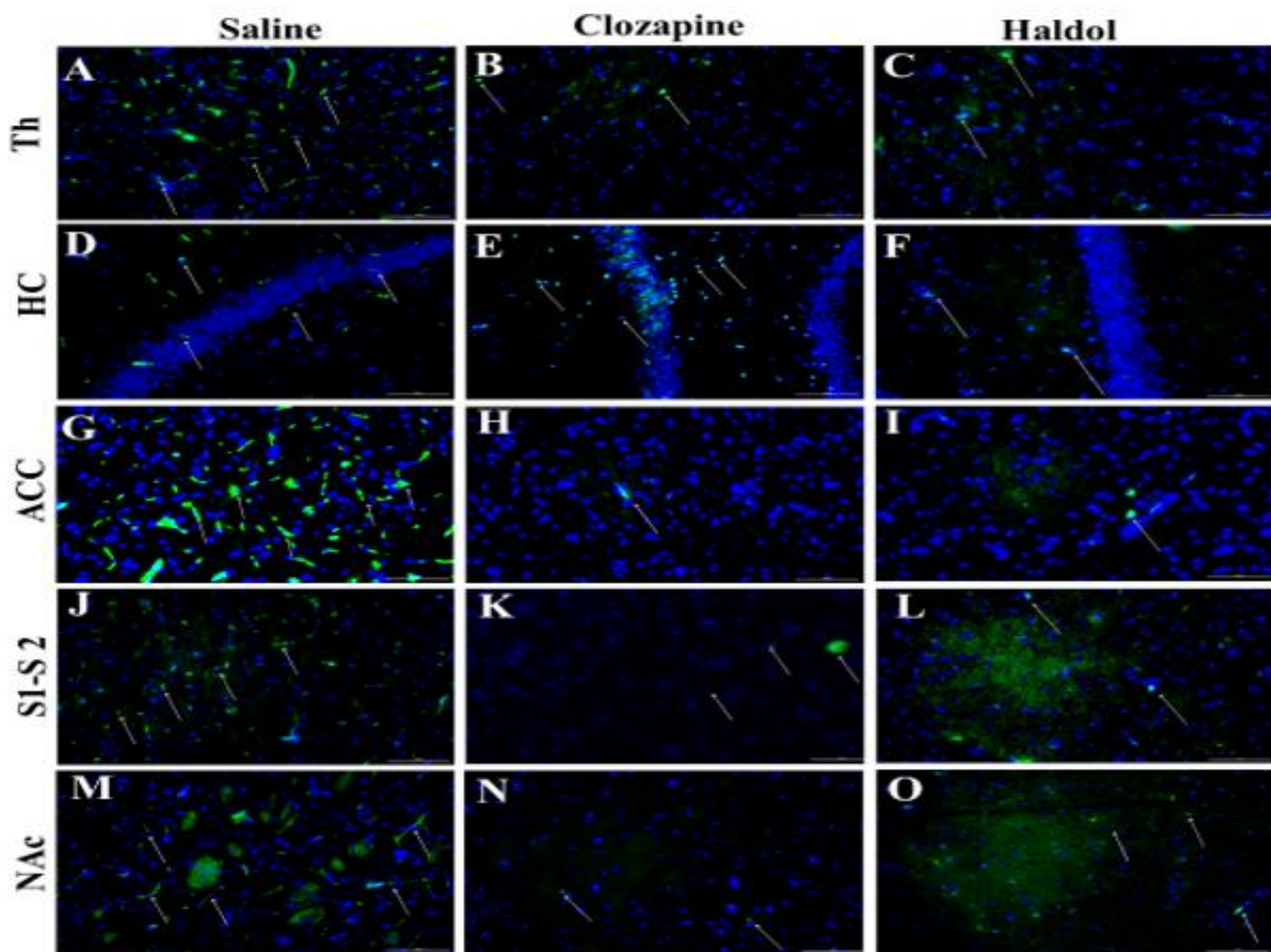
##### צביעות אמינוהיבטוכימיות



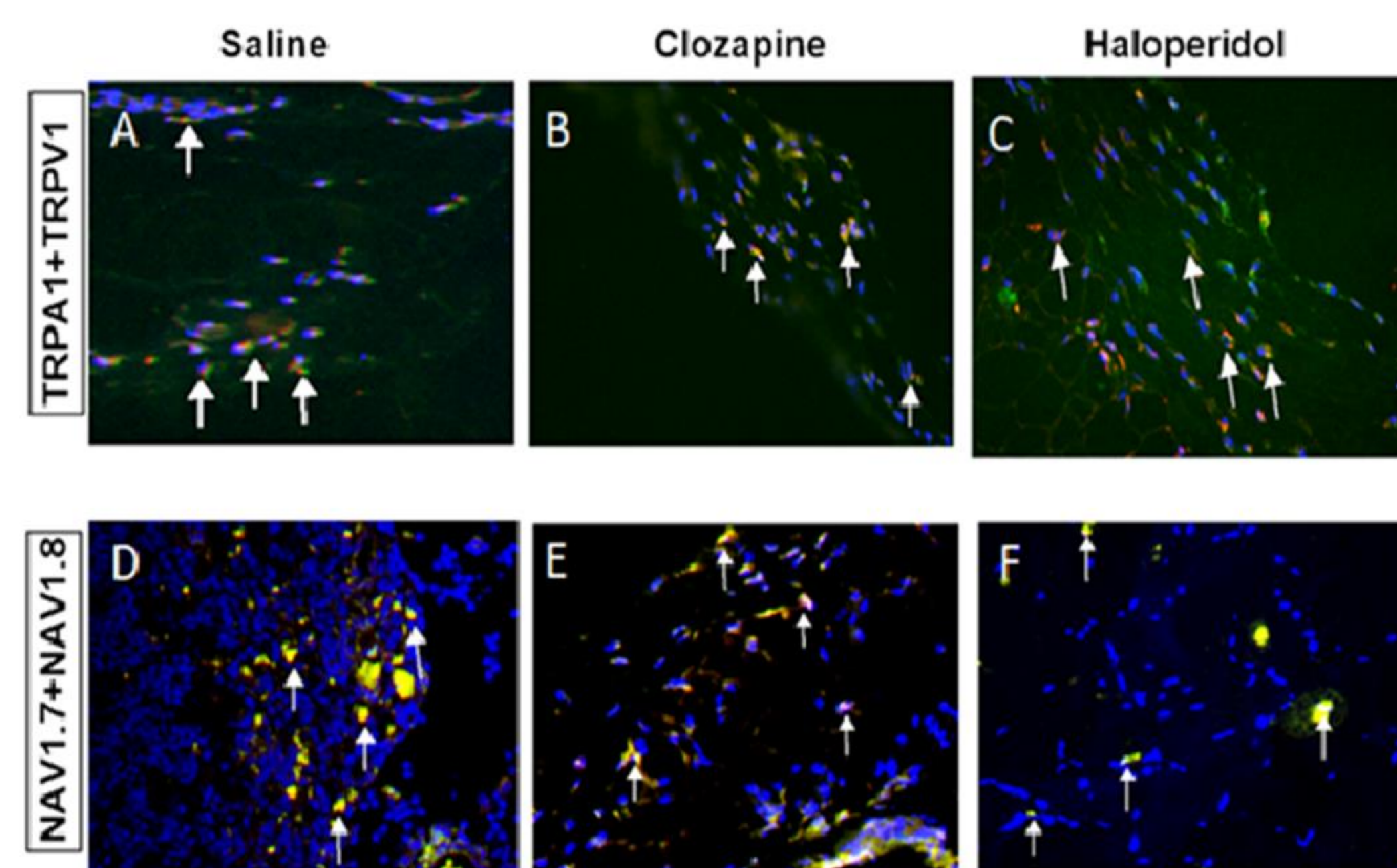
**גרף מס' 3:** רמות ביטוי של החלבון C-fos באזורי המוח. קיים הבדל מובהק ברמת ביטוי החלבון המעיד על ירידה במספר התאים המתבטא בקורטקס החישה הראשוני, גרעין האקומבנס ופיתול החגורה הקדמי בין קבוצות הטיפול לבין קבוצת הביקורת ( $p < 0.05$ ) (\*\*\*)  $p < 0.001$ , (\*\*\*)  $p < 0.001$ .



**גרף מס' 4:** עוצמת הפלורסנציה של תעלות הכאב TRPA1 ו-TRPV1 ותעלות הנתרן Nav1.7 ו-Nav1.8 המתבטאות בעצב הסכימטי במערכת העצבים הפריפריאלית. לא קיים הבדל מובהק.



**איור מס' 1:** צביעה פלורסנטית של החלבון C-fos (ירוק, מסומן בחץ) ברקמות המוח השונות יחד עם צביעת גרעין התא (כחול). A עד C תלמוס (Th), D עד F היפוקמפוס (HC), G עד I פיתול החגורה הקדמי (ACC), J עד L אזור החישה הראשוני (SI-S2), M עד O גרעין האקומבנס (Nac).



**איור מס' 2:** רמת ביטוי תעלות הכאב TRPV1 (ירוק) ו-TRPA1 (אדום), ותעלות הנתרן תלויות מתח Nav 1.7 (אדום) ו-Nav 1.8 (ירוק), בעצב הסכימטי: A עד C צביעה כפולה של TRPA1-TRPV1. D עד F צביעה כפולה של Nav 1.7 ו-Nav 1.8.

### סיכום

תוצאות אלו מצביעות על כך שטיפול תרופתי בתרופות אנטי פסיכוטיות המבוסס על clozapine ו haloperidol, גורמים לעלייה בסף הכאב, המתבטאת ברגישות נמוכה לגירויים מכאניים ותרמיים, שנובעת משינויים בפעילות העצבית באזורי המוח הקשורים לעיבוד ותפיסת הכאב. אולם, לא שולל שהשינויים בסף הכאב הם חלק מאטיולוגיה של המחלה. מחקרים נוספים, במודלים המדמים תסמיני סכיזופרניה ומחקרים קליניים בקבוצות חולים שונות ישפכו אור נוסף על סוגיה זו.