

# שינויים ניורולגיים בעקבות תרפיה בעזרת סוסים להפרעת דחק פוסט-טראומטית (PTSD): מחקר אורך רב-אמצעי באמצעות דמוי

שי ג'ו<sup>1,2</sup> | בנג'מין זוארץ-חימנז<sup>3,1,2</sup> | סיגל זילכה-מנו<sup>4</sup> | עמית לזרוב<sup>5,1</sup> | שי ארנון<sup>2</sup> | ארי ל. לואל<sup>6,1,2</sup> | מאיה ברגמן<sup>2</sup> | מת'יו ריבא<sup>2</sup> | אלאן ג. המילטון<sup>7</sup> | ג'יין פ. המילטון<sup>8</sup> | ג. בלייק טרנר<sup>1,2</sup> | ג'ון מרקוביץ<sup>1,2</sup> | פרודנס ו. פישר<sup>1,2</sup> | יובל נריה<sup>9,1,2</sup>

## תקציר

**רקע:** בעוד שקיימים טיפולים אפקטיביים להפרעת דחק פוסט-טראומטית (PTSD), אנשים רבים, לרבות אנשי צבא ויוצאי מערכת הבטחון אינם מגיבים להם. טיפול חדשני ל-PTSD, תרפיה בעזרת סוסים (Equine-assisted therapy, EAT), יכול להוות טיפול משלים לטיפולים קיימים ב-PTSD. מחקר זה יקבע מנגנונים וסממנים לתוצאות EAT עבור PTSD, באמצעות הדמיה עצבית ארוכה, לרבות דימות תהודה מגנטית מבני (sMRI), דימות תהודה מגנטית תפקודי במנוחה (rs-fMRI) ודימות תהודה מגנטית שקול דיפוזיה.

**שיטה:** תשעה עשר יוצאי מערכת הבטחון עם PTSD השלימו שמונה מפגשים קבוצתיים של EAT, כשהם עברו אבחוני MRI רב-אמצעיים לפני ולאחר הטיפול. ניסויים קליניים נערכו בתחילת המחקר, לאחר הטיפול, ובביקורת שהתבצעה שלושה חודשים לאחר הטיפול.

**תוצאות:** לאחר הטיפול נראתה עלייה משמעותית בחיבוריות הפונקציונלית (Functional connectivity – FC) הזנבית וצמצום בצפיפות החומר האפור של הגרעין הזנבי והתלמוס. העלייה ב-FC הזנבית קושרה באופן חיובי עם שיפור קליני מיד לאחר הטיפול, וכן בביקורת. בנוסף, בסיס FC זנבית גבוה יותר קושר עם צמצום רחב יותר של סימפטומי PTSD לאחר הטיפול.

**מסקנות:** מחקר ראשוני זה הוא הראשון שמדגים ש-EAT יכולה להשפיע על שינויים פונקציונליים

<sup>1</sup> המחלקה לפסיכיאטריה, אוניברסיטת קולומביה, ניוק יורק, ניו יורק

<sup>2</sup> המכון הפסיכיאטרי במדינת ניו יורק, ניו יורק, ניו יורק

<sup>3</sup> המחלקה למדעי המוח, אוניברסיטת הוצ'סטר, ניו יורק, ניו יורק

<sup>4</sup> החוג לפסיכולוגיה, אוניברסיטת חיפה, חיפה, ישראל

<sup>5</sup> בית הספר למדעי הפסיכולוגיה, אוניברסיטת תל אביב, תל אביב, ישראל

<sup>6</sup> המרכז הרפואי של מנהל יוצאי מערכת הבטחון בממפיס, ממפיס, טנסי

<sup>7</sup> אוניברסיטת אריזונה למדעי הבריאות, טוסון, אריזונה

<sup>8</sup> מרכז רנצ'ו בוסק למצוינות ברכיבה, קבוצת עסקים בית המילטון בע"מ, טוסון, אריזונה

<sup>9</sup> המחלקה לאפדימיולוגיה, המרכז הרפואי ע"ש אירבינג באוניברסיטת קולומביה, ניו יורק, ניו יורק

ומבנים במחם של מטופלים עם PTSD. הממצאים מראים ש-EAT עשויה לפעול על רגישות מערכת החיזוק, וליצור תופעה של זמירה זנבית בהסתכלות על המצב טרום-טיפול, ולאחריו.

### **מילות מפתח**

תרפיה בעזרת סוסים, דימוי עצבי, PTSD, דימות תהודה מגנטית תפקודי במנוחה.

## 1 | מבוא

הפרעת דחק פוסט-טראומטית (PTSD) היא הפרעה נפשית משתקת שנוצרת בעקבות חשיפה לטראומה. השכיחות של PTSD בקרב האוכלוסיה הכללית בארה"ב מוערכת ככמעט 9% (American Psychiatric Association, 2013) אך נעה בין 10% ל-30% בקרב יוצאי מערכת הבטחון האמריקאית (Kang, Lee, & Murphy, 2003; Natelson, Mahan, Wiblin, Holder, Holliday, Sullivan & Suris, 2019; Lewis, Roberts, Gibson, & Bisson, 2020) והתרפויים (Neria, 2009) הקיימים, או פשוט אינם מגיבים להם. טיפול משלים אלטרנטיבי חדשני ל-PTSD הינו תרפיה בעזרת סוסים (EAT) (Selby & Smith-Osborne, 2012; Bachi, Terkel, & Teichman, 2013).

בפרט, EAT עושה שימוש בסוס (או סוסים) על מנת לתווך תקשורת, וערנות מחשבית והתנהגותית, בגישה מכוונת התנסות (Anestis, Anestis, Zawilinski, Hopkins, & Lilienfeld, 2014). פסיכיאטר, בסיוע מומחה לסוסים, עוזר למטופל להבין ולנווט רינטרקציות עם סוס, שיעזרו לפתח רגולציה, שיקוף, ותקשורת וורבלית וא-וורבלית (Selby & Smith-Osborne, 2013).

לאחרונה, פיתחנו וכתבנו שיטה לשימוש ב-EAT עבור PTSD, שנוסה בפילוט (Arnon et al., 2020), ובניסוי פתוח נרחב יותר (Fisher et al., 2021, under review) עבור יוצאי מערכת הבטחון עם PTSD. שמונה מפגשים שבועיים הניבו צמצום בסימפטומים של PTSD ודיכאון, שימור-מטופלים גבוה (מעט מאוד מטופלים נושרים), וסובלנות. כחלק מהניסוי הפתוח, ערכנו מחקר דימוי עצבים ראשוני, על תת-קבוצה של משתתפים. התכוונו לבחון האם שינויים עצביים שניתן לראות יכולים א) להסביר את המנגנונים באמצעותם EAT יכולה לשפר PTSD (וב) לעזור לזהות מטופלים שסבירות גבוהה שיגיבו לטיפול זה.

ישנה עלייה בבחינה של מנגנונים עצביים הקשורים לתגובה לטיפול במחקר פסיכותרפי (Nisar et al., 2018; Zhu et al., 2020). בהקשרי PTSD, נעשה שימוש בדימות תהודה מגנטית (MRI) על מנת לבחון שינויים הקשורים לטיפול PTSD, לרבות שינוי מבני (Helpman et al., 2016), פעילות פונקציונלית על בסיס משימה (Fonzo et al., 2017a; Helpman et al., 2016), וחיבוריות פונקציונלית במנוחה (rsFC) (Zhu et al., 2018). מחקרים על שינויים מוחיים אלה בעקבות חשיפה ממושכת (PE), טיפולים ל-PTSD מן השורה הראשונה (Fonzo et al., 2017b; Helpman, Papini, et al., 2016; Suarez-Jimenez et al., 2020; Zhu et al., 2018), פסיכותרפיה בין-אישית מכוונת-השפעות (IPT) (Suarez-Jimenez et al., 2020), הקהיה ועיבוד מחדש באמצעות תנועות עיניים (EMDR) (Laugharne et al., 2016), טיפול קוגניטיבי-התנהגותי (CBT) (Levy-Gigi, Szabo, Kelemen, & Keri, 2013), פסיכותרפיה אקלקטית

קצרה (BEP) (Lindauer et al., 2005) ותרפיה מוכוונת-טראומה (van Rooij et al., 2015). מן הממצאים עולה כי טיפולים שונים ל-PTSD משפיעים על מנגנוני פעולה שונים. לידיעתנו, אף לא נעשה בעבר במסגרתו באו בשימוש שיטות שונות של דימוי עצבי על מנת לבחון את מנגנוני ה-CNS באמצעותם התרפיה בעזרת סוסים משפיעה על חומרת ה-PTSD.

המחקר הנוכחי עושה שימוש ב-MRI רב-אמצעי ארוך סטנדרטי, לרבות דימות תהודה מגנטית מבנית (sMRI), דימות תהודה מגנטית תפקודי במנוחה (rs-fMRI) ודימות תהודה מגנטית שקול דיפוזיה (DTI). מטרתנו הראשונה הייתה לחקור שינויים מלפני הטיפול אל מול שינויים לאחריו (ב: א) rsFC בחיזוק, שליטה, מצב ברירת מחדש, ורשת הבולטות; (ב) נפח חומר אפור אזורי (GMV), שנמדד באמצעות sMRI; (ג) אניזואטרופית שברית (FA) הנמדדת באמצעות DTI. המטרה השנייה הייתה להביא את הקשר בין שינויים בסממני דימוי ביולוגיים רב-אמצעיים (sMRI, rsfMRI, DTI) ותגובה קלינית לאחר טיפול, ובביקורת לאחר שלושה חודשים (FU); ולבחון האם הסימנים הביולוגיים הללו יכולים להוות חוזים בסיסיים לשיפור קליני.

## 2 | שיטות

### 2.1 | משתתפים

קבוצת הניסוי הורכבה מ-20 יוצאי מערכת בטחון שחיפשו טיפול ל-PTSD ותת-קבוצה שלקחה חלק בניסוי פתוח נרחב יותר (n=63) של EAT עבור יוצאי מערכת הבטחון עם PTSD (Fisher, Lazarov et al. ) (under review). תמיכה כספית נוספת אפשרה לנו להכניס סריקות MRI במהלך הניסוי הנרחב, לאחר ש-47.6% (n=30) מן המשתתפים השלימו את מהלך הטיפול. כתוצאה מבעיות בלוחות זמנים ודרישות סריקת MRI (בלי מתכת, סיבולת לתהליך ה-MRI), 20 משתתפים גויסו לחלק במחקר שעירב MRI, כש-19 מהם עברו אבחון קליני בתחילת הטיפול, לאחר הטיפול, ושלושה חודשים אחרי, וכן אבחון MRI מלא בתחילת ולאחר הטיפול. מטופל אחד הפסיק את הטיפול טרם השלמתו. טבלה מס. 1 מדגימה את המידע הדמורגפי והתוצאות הקליניות של 19 המטופלים שהשלימו את הטיפול (גיל ממוצע = 46.64, סטיית תקן = 12.34; 53% נשים), בהתאמה. חבר המבקרים של המרכז הפסיכיאטרי במדינת ניו יורק אישר את המחקר. המשתתפים סיפקו הסכמה כתובה. ClinicalTrials.gov identifier: NCT03068325.

### 2.2 | מהלך הניסוי

המשתתפים גויסו באמצעות הפניות קליניות וכן פרסומות מודפסות וברשת. לאחר מיון טלפוני על מנת לקבוע התאמה אפשרית, באמצעות צ'קליסט PTSD DSM-5 (PCL-5; Blevins, Weathers, Davis, ) (Witt, & Domino, 2015), משתתפים פוטנציאליים עברו אבחון קליני על ידי קליניקאי מוסמך (בעל תואר

שני או דוקטורט) למעל ל-85% מהימנות עם קלינאי בכיר בכל אמצעי מבוסס ראיון. אבחונים פסיכיאטרים בוררו באמצעו הראיון הקליני המובנה ל-DSM-5 (SCID-5; First, Williams, Karg, & Spitzer, 2015). תנאי קבלה נוספים היו גיל (18-70), נסיון צבאי ובקיאיות בשפה האנגלית. תנאי פסילה היו: היסטוריה של הפרעות פסיכיות או הפרעה ביפולרית לא יציבה, על פי SCID-5 (First et al., 2015); ניקוד מעל 25 במדד המילטון לדיכאון בעל 17 פריטים (HAM-D; Hamilton, 1960); סיכון מוגבר להתאבדות; הפרעת שימוש מופרז באלכוהול או סמים חמורה בחצי השנה אחרונה, או בינונית בחודשיים האחרונים; מגבלות פיזיות המפריעות להשתתפות. טיפול נפשי במקביל, לרבות תרופות הותר. תחילת טיפול פסיכולוגי או תרפיה תרופתית במהלך קורס ה-ETA הותר גם כן. לדימוי, תנאי פסילה נוסף היה נוכחות של מתכת בגוף, חוסר סבילות לתהליכי הסריקה, מחלה רפואית חמורה, או קלסטרופוביה משמעותית.

מדד	n	%
<b>מין, n (%)</b>		
נקבה	10	53
זכר	9	47
<b>קבוצה אתנית</b>		
היספאני, n (%)	3	16
לא-היספאני	15	79
מעדיף.ה לא לענות	5	1
<b>גזע, n, (%)</b>		
לבן	6	32
שחור	7	37
אחר	5	26
מעדיף.ה לא לענות	1	5
<b>העסקה, n (%)</b>		
משרה מלאה	1	5
מובטלים	4	21
בפנסיה	2	11
נכה	9	47
סטודנט	3	16
<b>הכנסה, n (%)</b>		

64	12	מתחת ל-30 אלף
16	3	30-40 אלף
22	4	מעל ל-80 אלף
<b>תרופות, n (%)</b>		
58	11	כן
42	18	לא
<b>טיפול פסיכולוגי, n (%)</b>		
58	11	כן
42	8	לא
<b>טיפול כלשהו, n (%)</b>		
74	14	כן
16	5	לא
<b>אבחון תחלואה נלווית</b>		
53	10	דיכאון קליני
21	4	דיסתימיה
5	1	הפרעה דכאונית אחרת
16	3	אלכוהוליזם

### 2.3 | טיפול

הטיפול ב-PTSD באמצעות EAT כלל שמונה מפגשים קבוצתיים שבועיים בני 90 דקות, שבוצעו במרכז רכיבה. כל קבוצה הובלה על ידי מומחה רפואי מוסמך, מומחה לסוסים, ומאמן סוסים נוסף על מנת לאגבר בטיחות. כלל המפגשים החלו בתרגיל קרקוע, ובכך ריכוז תשומת הלב על התחושות הפיזיות הנוכחיות. המפגש הראשון הכיר למטופלים את ה-EAT (רציונל, תיאור כללי, תרומות אפשריות), סיפק נהלי בטיחות, השכלה פסיכולוגית (תגובות נפוצות לטראומה, פיתוח ותחזוקה של PTSD), סיור בחווה, והסתיים במפגש עם שני סוסים במגרש סגור. המפגשים הבאים נבנו על בסיס הקודמים, על ידי בחינה של התוכן שהועבר במפגש הקודם, והכנסה של פגישות ואינטרקציות ברמות מורכבות גוברות, לצד ביקורת והכוונה מהצוות. כל מפגש סוכם עם זמן במסגרתו ניתנה למשתתפים הזדמנות להעביר ביקורת ולהתדיין אודות החוויה שלהם. המפגש האחרון כלל טקס סיום לכבוד התקדמותם והישגיהם של המטופלים (ראה Arnon et al.; Fisher et al., under review).

### 2.4 | אמצעים קליניים

מראיינים קליניים בחנו תסמיני PTSD ודיכאון לפני הטיפול, לאחריו, ובביקורת נוספת שלושה חודשים לאחר מכן. בחינת התוצאה של העיקרית מדדי DSM-5 הייתה CAPS-5. ראיון ה-HAM-D בעל ה-17 פריטים (Hamilton, 1960) אבחן תסמינים דכאוניים. הפעלנו גם שני אמצעי דיווח-עצמי, PCL-5 (Blevins et al., 2015) עבור חומרת תסמיני PTSD, ועבור תסמינים דכאוניים נעשה שימוש ב-BDI-II (Beck, Steer, Ball, & Ranieri, 1996). אמצעים אלה הם בעלי פיסכומטרי מתועדים ובוחנים במהימנות את המבנים, בהתאמה (Beck et al., 1996; Bovin et al; 2016).

## 2.5 | תהליכי דימוי

### 2.5.1 | הפקת וניתוח דימוי

אחד עשר משתתפים נסרקו פעמיים באמצעות מכונת 3T General Electric MR750, ותשעה נסרקו פעמיים באמצעות מכונת 3T Siemens Prisma כתוצאה משדרוג לסורק, שצויד בסליל ראש בעל 32-ערוצי קליטה-בלבד. כל משתתף נסרק פעמיים באמצעות אותו סורק. הופקה עבור כל משתתף סדרת דימוי ברמת הפרדה גבוהה במשקל T1 על פי המדד הבא: T1=450 ms (GE) או T1=900 ms (Siemens), זווית סיבוב=12 מעלות (GE), או 8 מעלות (Siemens), מטריקס 256x256, עובי פרוסה=1 mm. הופקו גם דימויים (EPIs) המתארים את רמות ה-BOLD עבור כל משתתף על פי TR=1.3 s (GE) או TR=1.5 s (Siemens), TE=28 ms, FA=60 מעלות (GE) או FA=75 מעלות (Siemens), FOV=19.2 cm, מספר פרוסות =27, עובי פרוסה =4 mm. כרית הגבילה תנועה של הראש.

מידע DTI הושג במישור הצירי באמצעות תהליך דימוי סדרה מישורי חד-פעמי בדיפוזיה על פי המדדים הבאים: TR/TE = 8500/77 ms, FOV = 240 mm, גודל מטריקס = 122x122, עובי פרוסה = 2.5 mm, מספר פרוסות = 60, מספר כיווני הדרגה בדיפוזיה = 64, b-value = 1000 s/mm<sup>2</sup>, מספר דימויים ב-b-value אפס = 5, גורם תאוצה = 2. הגורם הסורק נשלט כמשתנה משתנה לא-מעניין בכל שלושת שיטות הניתוח.

### 2.5.2 | עיבוד fMRI במנוחה

כלל דימויי ה-rsFC עובדו מחדש באמצעות MATLAB גרסא R2018a (The MathWorks, Inc., Natick, Massachusetts) ותוכנות מיפי מדדים סטטיסטיים (SPM12; Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, UCL, London, UK). (א) דימויים פונקציונליים יושרו אל הדימוי הראשון בסדרה באצמעות טרנספורמציה קשיחה בעלת שש פרמטרים; (ב) לאחר מכן, בוצע תיקון חתך-זמן; (ג) זיהוי יוצאי דופן בוצע באמצעות כלים להסרת ארטיפקטים (ART). שיטה מבוססת חלקים לתיקון רעש, "CompCor", המשולבת בארגז כלים זה, שימשה גם בכדי לשלוט ברעש פיזיולוגי והשפעות תנועה של הראש. זוהו

ארטיפקטים משמעותיים בנפחים (כלומר, נפחים <math>3</math>, סטיות תקן מעוצמת הדימוי הממוצעת) יוצאי דופן בכלל המשתתפים, וכן תנועות גדולות (כלומר, <math>0.5\text{ mm}</math> שינוי של תנועות ראש מסריקה לסריקה בכיווני  $(x, y, z)$ ; (ד) כל דימוי פונקציונלי נורמל מרחבית לטמפלייט T1 הסטנדרטי שסופק ב-SPM12; דימויים פונקציונלים נפרסו מחדש לווקסלים  $2 \times 2 \times 2$ , על פי מדדי נרמול והקילול מחדש המרחבי; (ה) דימויים אנטומיים חולקו לחומר אפור, חומר לבן, ואזורי נוזל מוח-שדרתי (CSF); (ו) סריקות פונקציונליות הוחלקו באמצעות גרעין גאוס  $8\text{ mm}$  בעובי-מלא-בחצי-מקסימום (FWHFM Gaussian Kernel); משתנים משתנים הקשורים לתנועת ראש (6 מדדי קילול-מחדש ונגזרותם), יוצאי-דופן (נשתנה אחד לכל יוצא-דופן, המורכב מאפסים בכל מקום, ואחד עבור נקודת הזמן יוצאת-הדופן). סדרת BOLD מהחומר הלבן של כל מטופל ומסכות CSF באו בשימוש בניתוחי GLM וחיבוריות כסממנים לא-מעניינים, והושמטו מסדרת הבודל הפונקציונלית באמצעות רגרסיה לינארית. סכום שורש ממוצע הריבועים (RMS) של ששת מדדי תנועת הראש (תנועה מנקודת זמן אחת לבאה) חושבו עבור כל משתתף לפני הטיפול ולאחריו. לא ניכר הבדל משמעותי בתנועת ראש לפני ואחרי ב-PTSD ( $p > .5$ ).

ניתוח המרכיבים הבלתי-תלויים (Independent Component Analysis – ICA) בוצע באמצעות טולבוקס  
CONN-fMRI FC v18b בשילוב עם SPM12

(Welcome Department of Imaging Neuroscience, London, UK;  
<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>).

ICA היא שיטה מונעת מידע, המבוססת על אלגוריתם פיצול מקור עיוור. בניגוד לשיטה מבוססת-גרעין, מזהה את הקורלציה בין אזור הגרעין לבין אזורי יעד נוספים במח, ICA בוחנת מספר אינטרקציות ווקסל-אל-ווקסל במקביל ברשתות נפרדות במח, וכן דפוסים עצמאיים נוספים באמצעות מקסום של העצמאות המרחבית ההדדית בין מרכיבים (Calhoun, Adali, Pearlson & Pekar, 2001). מידע ה- $rsFC$  הועבר לקבוצת ICA שיושמה ב-CONN. נעשה שימוש במתודולוגיית ICA-קבוצתית (Calhoun et al., 2001), אם אפשרות לצמצום ממדי ברמת הנבחן, שרשור מנבחן לנבחן, ו-SVD (Singular Value Decomposition) לצמצום ממדי, אלגוריתם ICA מהיר ל-IC קבוצתי, והגנת GICA3. ICA קבוצתי בוצע עם 20 גורמים וצמצום ממדי של 64. על מנת להשוות את הדפוסים המרחביים הללו עבור רשת עניין מסוימת בשני מקרים, נוצרו מסכות עבור כל רשת ורק הפעלות בכל רשת מרכיבים נבחנו.

על מנת לבחון שינויים ב-FC מוחי בין שני מקרים, בוצעו ניסויי  $t$  בזוגות (תיקון FDR כלל-מוחי). נעשה שימוש בסטטיסטיקה כתוצאה מכך על מנת לזהות את אזורי המח המראים הבדלים משמעותיים בכל רשת.

## 2.6 | תהליכי דימוי T1



ניתוח VBM (Voxel-Based Morphometry) בוצע באמצעות SPM12 (https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/) עם MATLAB R2018a. רישום זוגיות לאורך נעשה באמצעות רישומי גוף-קשיח הפוך-עקבי על מנת ליצור את הדיומיים הממועצים. כל דימוי תוקן על פי סטייה, וחולק לחומר אפור, חומר לבן ונוזל מוח-שדרתי באמצעות TPM (Tissue Probability Maps) ב-SPM12. דיומיים נורמלו לזוקסל בגודל 1.5 mm. לאחר מכן, נעשתה הערכת נפח חלקית, שמספקת חלוקה יותר מדויקת. חלקי רקמה נורמלו מרחבית למרחב ייחוס משותף באמצעות DARTEL (Ashburner 2007). דימויים אופננו על מנת להבטיח שנפחי חומר אפור\חומר לבן יחסיים נשמרו בעקבות תהליך הנרמול המרחבי. לבסוף, הדיומיים הוחלקו באמצעות גרעין גאוס 8 mm בעובי-מלא-בחצי-מקסימום (FWHFM Gaussian Kernel). ערכות המידע הללו שימשו לניתוח סטטיסטי. סך נפח החומר האפור (GVM) הוערך עבור על משתת, ושיש משתנה ברמה השנייה של הניסוי הסטטיסטי.

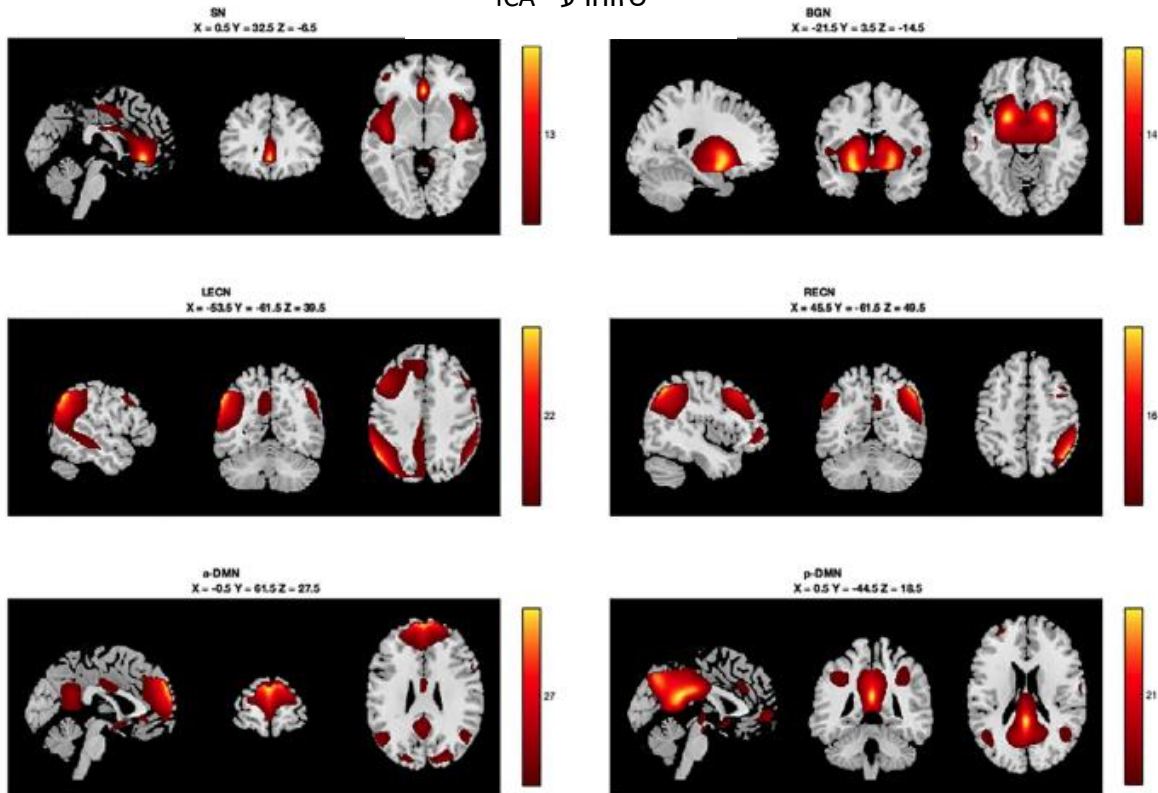
על מנת לבצע ניתוח אורך סטטיסטי, בוצעו ניסוי t בזוגות. אזורי ה-GMV המופעלים נמשכו באמצעות MarsBar (Matthew, Jean-Luc, Romain, & Jean-Baptiste, 2002).

## 2.7 | תהליכי דימוי DTI

כלל ניתוחי המידע בוצעו בספריית FSL (Functional MRI of the Brain Software Library version) (6.0, Analysis Group, FMRIB, Oxford, UK, fsl.fmrib.ox.ac.uk). תנועה בדימויי שקולי-דיפוזיה תוקנה באמצעות Eddy Correct ורקמה לא-מוחית הוסרה באמצעות Brain Extraction Tool. לאחר מכן דימויי מח נבחנו וויזואלית כדי לאשרר את דיוק התוצאות. מפות FA, אמצעי ה-DTI הנפוץ לתיאור אנאיזוטרופיות בתהליך הדיפוזיה, נוצרו באמצעות DTIfit והכנסו ל-TBSS (Tract-Based Spatial Statistics) על מנת להשיג תחזית של ה-FA של כלל המשתתפים על שלד ה-FA ממוצע. מידע ה-FA של כלל המשתתפים קויל באופו לא-לינארי למרחב משותף (FMRIB58\_FA). לאחר מכן, דימוי ה-FA הממוצע נוצר ותוחם ( $FA > 0.2$ ) על מנת ליצור את שלד ה-FA הממוצע. אז, מידע ה-FA של כל משתתף הוקרן על גבי שלד ה-FA הממוצע. ניתוח ווקסל של שלד החומר הלבן בוצע באמצעות *Randomise*, כלי הפרמוטציה הא-פרמטרי של FSL. הבדלים לפני ואחרי טיפול נמדדו באמצעות ניסוי t זוגי יחיד. הגברת אשכולות לא-מתוחמת שימשה כדי לקחת בחשבון השוואות מרובות ( $p < .05$ ). TBSS בוצע עבור קיבולת דיפוזיה ממוצעת (MD), המתארת את המגניטודה הרוטטציונית של דיפוזיית מים בתוך רקמה מוחית. רישום לא-לינארי שהוערך מדימוי ה-FA ייושם על גבי נתוני MD ודימוי ה-MD של כל משתתף הוקרן על שלד ה-FA הממוצע טרם הוספת סטטיסטיקות ווקסל. אזורי חומר לבן זהו באמצעות אטלס חומר לבן של אוניברסיטת ג'ון הופקינס הכלול ב-FSL.

## 2.8 | תהליכי דימוי DTI

על מנת לבחון האם שינויים לאחר הטיפול היו קשורים לשינויים קליניים, ביצענו ניתוח קורלציה בין שינויים מוחיים (rsFC ו-sMRI), ושינויים במדדים קליניים (CAPS-5, HAM-D, PCL ו-BDI), כשסורקים נלקחו בחשבון. שנית, על מנת לבחון האם הסימנים העבים הללו יכולים להוות סממנים נבסיים לשיפור קליני, ביצענו ניתוח קורלציה על מנת לבחון האם ממצאים טרום-טיפול (rsFC ו-sMRI) חזו שינויים במדדים קליניים (CAPS-5, HAM-D, PCL ו-BDI). תמונה מס' 1 - רשתות (BGN) שזוהו ע"י ICA



### 3 תוצאות

#### 3.1 בחינת שינויים מוחיים לפני ואחרי טיפול

##### 3.1.1 שינויים ב-rsFC

rsFC כלל מוחי חשף שש רשתות עניין באמצעות ICA קבוצתי: רשת השליטה ימנית ושמאלית (ECN), רשת ברירת המחדל הקדמית והאחורית (a-DMN, p-DMN), רשת הבולטות (SN), רשת גרעיני הבסיס (BGN) (תמונה 1). עם זאת, רק חיבוריות BGN הראתה שינויים לאחר הטיפול. אשכול אחד בתוך הרשת BGN (זנבי) הראה הגברה משמעותית ב-rsFC לאחר הטיפול (תמונה 2, טבלה 2). שינויים אלה ב-rsFC זנבי היו בלתי-תלויים בנטילת תרופות על ידי המטופלים.

##### 3.1.2 שינויים ב-sMRI t1 VBM

sMRI כלל-מוחי הראה ירידה ב-GMV אזורי בתלמוס ובגרעין הזנבי, עם תיקון FWE של  $p < .05$  (טבלה 3). לא ניכר הבדל משמעותי ב-GMV האזורי באשכול התלמוס והזנבי בין תת-קבוצות הנוטלות או לא נוטלות תרופות.

### 3.1.3 | שינויי DTI TBSS

בחינת DTI t לפני ואחרי הטיפול לא הניבה ריכוזים משמעותיים בניתוחי FA ו-MD.

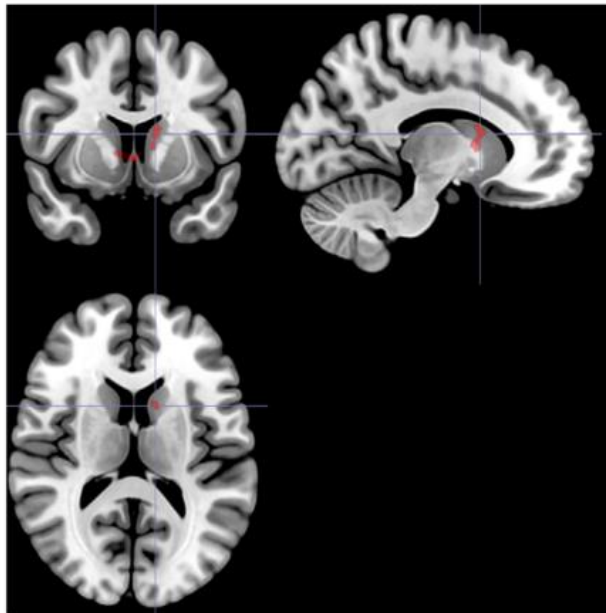
## 3.2 | בחינת קשר בין שינויים מוחיים לפני ואחרי הטיפול ושינויים קליניים

### 3.2.1 | שינויים קליניים

מטופלים הראו ניקוד משמעותית נמוך יותר לאחר טיפול ובביקורת ב-CAPS-5 ( $p = .002$  לאחר טיפול;  $p = .005$  בביקורת), PCL ( $p < .001$  לאחר טיפול;  $p = .008$  בביקורת) ו-BDI ( $p = .007$  לאחר טיפול;  $p < .001$  בהשוואה לנקודת המוצא. לא היה שינוי משמעותי ב-HAM-D לאחר הטיפול, או בביקורת ( $p = .052$  לאחר טיפול,  $p = .14$  בביקורת).

#### תמונה מס' 2

ניכרה חיבוריות מוגברת תוך-BGN לאחר טיפול



### 3.2.2 | שינויים עצביים והתאמה עם תוצאות קליניות

לאחר טיפול: ישנה קורלציה חיובית בין rsFC זנבי מוגבר וניקוד PCL משופר (לפני-אחרי;  $r = .60$ ,  $p = .015$ ; תמונה מס' 3), המסמנת קשר ב-rsFC זנבי מוגבר וירידה בניקוד PCL לאחר טיפול. לא נמצאה קורלציה משמעותית ב-sMRI הזנבי ומדדים קליניים לאחר הטיפול.

ביקורת לאחר 3 חודשים: ניכרת קורלציה משמעותית בין שינויים ב-rsFC זנבית והשינויים שנראו הן ב-PCL ( $r = .58$ ),  $p = .019$  ו-BDI ( $r = .54$ ,  $p = .03$ ) מהביקורת, ביחס למדדים הראשוניים לפני הטיפול. בפרט, שינויים ב-rsFC זנבית היו קשורים לשיפור מתמשך ב-BDI שנראה שלושה חודשים לאחר תום הטיפול.

לא נמצאה קורלציה משמעותית בין sMRI זנבי ומדדים קליניים בביקורת שלושה חודשים לאחר הטיפול.

### 3.2.3 | קשר בין סממנים עצביים בנקודת המוצא ושיפורים קליניים לאחר הטיפול

ובביקורת

לאחר הטיפול: ניכרה קורלציה חיובית בין rsFC זנבית ראשונית ושיפור בניקוד PCL, (לפני-אחרי;  $r = .69$ ,  $p = .006$ ; תמונה מס' 4). בפרט, ניכרה קורלציה חיובית בין rsFC זנבית ראשונית ו-PCL לפני הטיפול ( $r = .34$ ,  $p = .23$ ), אך קורלציה שלילית עם PCL לאחר הטיפול ( $r = -.26$ ,  $p = .38$ ). מצאנו גם מגמה הנעה לקראת קורלציה חיובית עם ניקוד גבוה יותר הן בכלי HAM-D ( $r = .57$ ,  $p = .035$  לפני תיקון), והן ב-BDI ( $r = .61$ ,  $p = .02$  לפני תיקון). ישנה קורלציה חיובית בין rsFC גבוהה יותר בגרעין הזנבי לפני הטיפול ושיפור יותר טוב בתסמינים לאחר הטיפול. לא ניכרה קורלציה משמעותית ב-sMRI בגרעין הזנבי לפני הטיפול ושיפורים קליניים לאחר הטיפול.

**טבלא מס' 2 - שינויים ב-rsFC לפני ואחרי הטיפול**

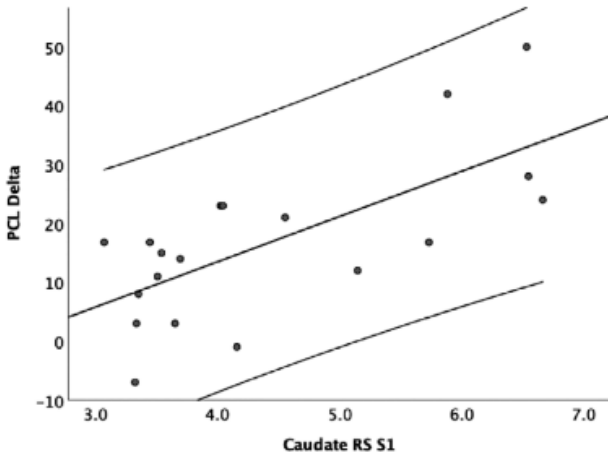
x,y,z	Z	T	גודל אשכול	p(FDR-corr)	p(FWE-corr)	אזורים
[-12 8 16]	4.03	5.33	37	0.044	0.245	גרעין זנבי
[-10 6 6]	3.77	4.8				
[4 8 0]	3.88	5.03	56	0.028	0.048	
[8 18 2]	3.43	4.19				

**טבלה מס' 3 - sMRI כלל-מוחי הראה צמצום ב-GMV אזורי**

x,y,z	Z	T	גודל אשכול	p(FDR-corr)	p(FWE-corr)	אזורים
[12 -3 18]	4.64	6.58	959	0.022	0.009	גרעין זנבי
[6 -10 15]	3.87	4.93				תלמוס

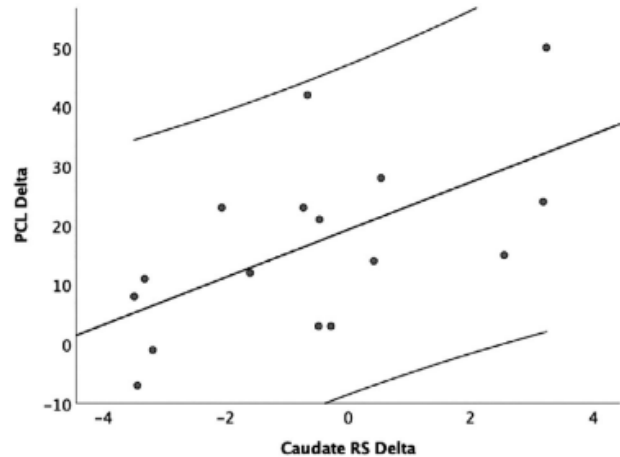
#### תמונה מס' 4

rsFC זנבית בתחילת הטיפול ושינויים מצופים ב-PCL



#### תמונה מס' 3

הקשר בין שינויים ב-rsFC זנבית ושינויים ב-PCL



ביקורת לאחר 3 חודשים: ניכרה קורלציה חיובית בין rsFC זנבית ראשונית ושינויים חיוביים בניקוד CAPS-5 ( $r = .67$ ), BDI-I (לפני הביקורת;  $r = .82$ ,  $p < .001$ ), PCL ( $r = .73$ ,  $p = .003$ ), HAM-D ( $r = .658$ ,  $p = .011$ ), בפרט, ניכרה קורלציה חיובית בין rsFC זנבית וכל ארבעת האמצעים הקליניים לפני הטיפול, אך קורלציה שלישית בביקורת (ראה טבלה מס' 2).

לסיכום, rsFC זנבית לפני הטיפול הייתה בקורלציה חיובית עם המדדים שנמדדו 3 חודשים לאחר סיום ה-EAT. לא ניכרה קורלציה בין sMRI בתחילת הטיפול ומדדים קליניים בביקורת לאחר 3 חודשים.

#### 4 | דיון

מחקר ה-MRI הרב אמצעי על מגוונים עצביים וסממנים לתגובה לטיפול ב-EAT עבור מטופלים עם PTSD הראה שיפור משמעותי בחיבוריות זנבית בתוך רשת ה-BGN לאחר הטיפול, וכן צמצום ב-GMV אזורי בתלמוס ובגרעין הזנבי. מצאה התאמה בין חיבוריות זנבית מוגבר לאחר הטיפול וצמצום תסמינים יותר משמעותי. חיבוריות זנבית יותר גבוהה בתחילת הטיפול הייתה סממן לצמצום יותר משמעותי של תסמינים בסוף טיפול ה-EAT, וניכרה קורלציה אפילו יותר חזקה עם שיפור מתמשך שנראה בביקורת שלושה חודשים לאחר סיום הטיפול.

ככלל, הממצאים מראים כי ניתן לבצע התאמות במערכת בחיזוק בגרעיני הבסיס והמערכת הלימבית במהלך טיפול EAT הנמשך שמונה שבועות על מנת לטפל ב-PTSD. מחקרי rs-fMRI קודמים זיהו את המערכות הללו באזורים של התלמוס, האמיגדלה והסטריאטום (Cole et al., 2012; Moussa, Steen, ). (Laurienti, & Hayasaka, 2012). אזורים אלו סומנו כמשמעותיים בתהליכי חיזוק ולמידה מבוססי דופמין (Sesack & Grace, 2010). הגרעין הזנבי מעורב בתהליכי ציפייה ותגובה לחיזוקים. תפקוד חריג בתוך

הגרעין הזנבי תועד בעבר במקרי דיכאון (Eshel & Roiser, 2010), התמכרות לסמים (Volkow, Baler, ) (Elman et al., 2009, Sailer et ) ב-PTSD, וכן במקרים הרלוונטיים למחקר זה, ב-PTSD (& Goldsetin, 2011). חיבוריות מוגברת בין גרעיני אקומבנוס בילטרליים ו-DMPFC ימני קושרה לרמות גבוהות של אנהדוניה בטראומטים (Olson, Kaise, Pizzagalli, Rauch, & Rosso, 2018). ממצאים אלה מסמנים כי חריגות בחיבוריות בתוך מערכות גרעיני הבסיס והמערכת הלימבית עלולים להשפיע על עיבוד חיזוקים חריג בעקבות PTSD (Schmitd et al., 2015). הממצאים הנוכחיים מציעים כי חריגות אלה מושפעות בהצלחה על ידי EAT.

התוצאות גם מראות ש-rsFC ראשוני בתוך ה-BGN סייע בלחזות את תוצאות הטיפול. בפרט, לא זוהתה קורלציה בין rsFC זנבית בנקודות זמן בלתי-תלויות, אך כן ניכרה קורלציה חיובית עם שיפור ב-PCL לרחק הטיפול. קורלציה זו הייתה יותר חזקה לאחר שלושה חודשים, וגם הייתה בהתאמה עם שיפור בתסמיני HAM-D CAPS-5, ו-BDI. ממצאים אלה מסמנים על כך שחיבוריות זנבית חזקה יותר לפני הטיפול מסמנת תוצאות טובות יותר לאחר הטיפול, שמתחזקות עם הזמן. ניכרה גם קורלציה בין שיפור במדדים קליניים ועלייה בחיבוריות זנבית. ניכרה קורלציה חזקה בין התחזקות ב-rsFC זנבית ושיפור ב-PCL לאחר הטיפול ובביקורת. ניכרה גם קורלציה בשיפור ב-rsFC זנבית בביקורת ושיפור ב-BDI. הממצאים מציעים כי בעוד חיבוריות זנבית לפני הטיפול כנראה מראה תוצאות טובות יותר ככלל, ובייחוד בביקורת, הקורלציה העיקרית הייתה בין שיפור PCL וחיזוק החיבוריות הזנבית עצמה. מן עולה כי חיבוריות מסוימת בסטריאטום ו-rsFC בגרעין הזנבי, יכולים להוות סממן חזק יותר עבור תוצאות EAT. יתר על כך, טיפול ב-EAT משנה את ה-rsFC בגרעין הזנבי, וביא לשיפור בתסמיני המטופל בהתאמה.

ממצאי T1 מראים צמצום ב-GMV אזורי בגרעין הזנבי. לצד השינויים בחיבוריות, נדמה כי תוצאות אלה מראות תופעת "מזמור" בגרעין הזנבי בעקבות הטיפול. בדיכאון, נפח זנבי נמוך קושר עם אנהדוניה מוגברת ודכאון חמור יותר (Pizzagalli et al., 2009). פלמיגהאם ועוד (2014), הציעו כי מינוף מוגבל של הסטריאטום יכול לטפל במאפיין האנהדוניה של דכאון, התמכרות ו-PTSD (Felmingham et al., ) (2014). מחקרים הראו על צפיפות חומר אפור מוגברת בשמאל הגרעין הזנבי באנשים המושפעים מ-PTSD (Yang, Wu, Bai, Hou, & Gao, 2009). בנוסף, מצאנו ירידה ב-GMV האזורי בתלמוס. התלמוס, לצד הגרעין הזנבי והפוטמן, מהוים חלק חיוני במעגל ה--cortico-striatal CSTC (thalamocortical) המעורב בפרד וחרדה. חוסר תפקוד במעגל זה מגביל שליטה קוגניטיבית, שליטה עצמית ורגש. חריגות בנפח התלמוס נדמות עקביות במחקרים על דיכאון (Espinosa Oyarce, Shaw, ) (Alateeq, & Cherbuin 2020). הממצאים של GMV מצומצם בגרעין הזנבי ובתלמוס לאחר הטיפול תומכים ברעיון של מטופלים עם PTSD יש מעגלי חיזוק מעוררים ולא-מתפקדים, לרבות מעגלי CSTC, שיכולים להיות מטופלים על ידי EAT.

הממצאים הנוכחיים לא הראו שינויים באניסטרפיה שברית (Fractional anisotropy – FA) בעקבות הטיפול. ממצאים קודמים בצעירים ומבוגרים עם PTSD מראים על שינויים בחיבוריות מבנית בחומר לבן (WM) (Fani et al., 2012; Kennis et al., 2015). נמצא הן FA מוגבר והן מצומצם במטופלים עם PTSD (Sanjuan, Thoma, Claus, Mays, & Caprihan, 2013; Zhang et al., 2012). FA נמוך בכפיס המוח, ובעיקר בקדמה ובאחור, ובאיסתמוס נראו בעבר בממצאי מטה-אנליסיס בילדים עם PTSD ופוסט-טראומה מאוחרת בקרב מבוגרים כתוצאה מטרומת ילדות (Siehl, King, Burgess, Flor, & Nees, 2018). עבור מבוגרים עם PTSD כתוצאה מטרומה בבגרות, נמצאו שינויים ב-FA בחלק הקדמי והאחורי של הקינגולום, ה-SLF (Superior longitudinal fasciculus) ובאזורים קדמיים. ממצאים אלה ממראים כי שינויים במיקרו-מבנים של חומר לבן שונים מבין טראומה לטרומה. שינויים ב-FA גם נמצאו ב-PTSD בעקבות טיפול פסיכולוגי מכוון-טראומה, לרבות עליות ב-FA בקינגולום העליון והאחורי (Zhang et al., 2012) במטופלים עם PTSD כרוני (Kennis et al., 2015). המידע שלנו לא הראה שינויים ב-FA, מה שאולי מראה כי EAT משפיע על עצבים אחרים מטיפול פסיכולוגי מכוון טראומה. מחקרים עתידיים עם מדגם רחב יותר יכולים לעזור לבחון האם חוויה טראומטית תמתן את השפעות טיפול EAT בשינויי DTI.

מחקרה זה הוא הראשון לבחון הן שינויים מבניים והן שינויים תפקודיים הקשורים ל-EAT, ובייחוד עם גישה מיוחדת לשימוש ב-EAT לטיפול ב-PTSD. עם זאת, יש להכיר במספק מגבלות. המגבלה העיקרית היא שמחקר זה בוצע במתכונת פתוחה, ללא קבוצת מחבן. מתכונת זו לא כוללת השוואה של דימוי עצבי על מטופלים ב-EAT עם קבוצת שליטה שלא עוברת טיפול, או קבוצה העוברת טיפול אחר, על מנת לבחון האם מופעלים מעגלים דומים או שונים. מגבלה חשובה נוספת היא המדגם המצומצם, שאין בידו כח סטטיסטי מספק על מנת להשוות תתי-קבוצות על בסיס טיפול מקביל, סוג טראומה וכד'. ישנו צורך בעתיד למחקרי דימוי עצבים על מדגם יותר רחב במתכונות יותר מובקרות על מנת לבחון את ההשפעות האפשריות של דמוגרפיה, היסטוריה טראומטית וטיפולים מקבילים במחקר של מנגנונים עצביים וסמנים לתוצאות טיפול.

## 5 | סיכום

מחקר זה הוכיח כי ישנו קשר בין קורס בן שמונה שבועות של EAT לשינויים ברשתות חיזוק במנוחה בגרעין הזנבי, ושינויי נפח בתלמוס ובגרעין הזנבי בדימוי עצבי בקרב מטופלים הסובלים מ-PTSD. יתר על כן, ניכרה קורלציה משמעותית בחיבוריות זנבית לפני הטיפול ושיפור קליני, המסמן כי ישנה אפשרות שרגישות גבוהה לחיזוקים היא בסיס לשיפורים הניכרו במטופלים עם PTSD בעקבות טיפול EAT. PTSD היא הפרעה הטרורגנית, והוכח שמראה תסמינים הקשורים לרגישות מונמכת המערכת החיזוק, שיכולה

להשפיע על תגובות חברתיות ורגשיות. שיפור במעגלי חיזוק יכולה להוות צעד ראשוני משעמתי במציאת שיטות חדשות ומשופרות לטיפול בהפרעה מורכבת זו.