

Essential Tremor and Parkinson's Disease: Exploring the Relationship Arjun Tarakad 1, Joseph Jankovic (2)

פורסם בעיתון Tremor and other hyperkinetic disorders 2019

תקציר

יש מחלוקת רחבה הקשורה לקשר האפשרי בין רעד ראשוני לבין מחלת פרקינסון. במאמר זה אנו נספק הוכחות לכך שלמטופלים מסוימים שמאובחנים עם רעד ראשוני יש סיכוי מוגבר לפתח מחלת פרקינסון בשנים או בעשורים הבאים לאחר הופעת הרעד בפעילות. ישנן עדיין שאלות לא פתוחות לגבי הקשר בין שתי הפרעות, כמו למשל קריטריוני אבחנה אשר יש חסרים ביכולת האימות שלהם בשתי הפרעות. כאן נסקור מחקרים קליניים, אפידמיולוגיים, הדמייתיים, פתולוגיים וגנטיים הנוגעים לקשר בין PD ו-ET. ישנם מספר קווי מחקר התומכים בקשר ובקרבה בין רעד ראשוני למחלת פרקינסון, כולל חפיפה בין מאפיינים מוטוריים-תנועתיים, ולא מוטוריים, שכיחות גבוהה יחסית של הפרעות שינה של REM (RBD) (26-43%) בחולי רעד ראשוני, שכיחות מוגברת של מחלת הפרקינסון במטופלים עם אבחנה מקדימה של רעד ראשוני, שכיחות מוגברת של תחלואה ברעד ראשוני במטופלים אשר יש בהיסטוריה המשפחתית שלהם חולי פרקינסון ונוכחות גופיפי לואי במוחות של חלק מחולי רעד ראשוני (15-24%).

ישנן הוכחות משמעותיות התומכות בקשר בין רעד ראשוני למחלת פרקינסון, עם זאת, המנגנון הפתופיזיולוגי של הקשר עדיין אינו מובן.

אבחנה

ב-1874 באיטליה, בורסי היה הראשון לתאר מטופלים עם רעד בפעילות [רעד בזמן תנועה ורעד פוסטורלי (יציבתי)- המופיע בזמן תנוחה הנוגדת את כח המשיכה]. בידיים וללא עוד סימנים נירולוגיים. תאורים נוספים הגיעו מאוחר יותר והרחיבו את תופעת הרעד הראשוני וכללו מעורבות של הראש, קול, רגליים ועוד הפרעות בתנועה (דיסטוניה- כיווצי שרירים, מיוקולונס- קפיצות שרירים וטיקים, פרקינסוניזם- תופעות דמויות מחלת פרקינסון, אטקסיה- הפרעות בשיווי משקל הנובעות מפגיעה במוח הקטן), בנוסף- תגובה חיובית לאלכוהול וחסמי בטא ואופי תורשתי היו חלק מאפיון המחלה. בעקבות זאת התעוררה מחלוקת האם רעד ראשוני הוא תופעה הכוללת סימפטום יחיד או סינדרום שלם. לפי הפרסום באגודה להפרעות הבינלאומית להפרעות תנועה ופרקינסון (IPMDS), רעד ראשוני הוגדר כסינדרום וחולק ל"רעד ראשוני" ו"רעד ראשוני פלוס". רעד ראשוני הוא רעד בתנועה המערב גפיים עליונות במשל שלוש שנים לפחות, עם או בלי רעד במקומות אחרים וללא סימנים נירולוגיים אחרים. רעד ראשוני פלוס מוגדר כרעד בעל המאפיינים של רעד ראשוני, ובנוסף סימנים נירולוגיים נוספים כמו פגיעה בשיווי משקל, דיסטוניה, פגיעה בזיכרון, או סימנים לא ספציפיים אחרים.

על מנת לאבחן את מחלת הפרקינסון, משתמשים היום בקריטריונים הקליניים של ה-UK Brain Bank. אלה מוגדרים על ידי נוכחות של ברדיקינזיה (איטיות בתנועה) עם לפחות אחד מהבאים- נוקשות בשרירים, רעד במנוחה, אי יציבות פוסטורלית והעדר אף אחד מהגורמים השוללים את האבחנה. [שבץ שגרם לתופעה של פרקינסוניזם, פגיעת ראש, טיפול תרופתי אנטי-פסיכוטי או מאפיינים של פרקינסוניזם].

ההגדרה של פרקינסוניזם לפי האגודה להפרעות תנועה היא נוכחות של ברדיקינזיה עם אחד מהשניים- רעד במנוחה או נוקשות בשרירים.

אנו מאמינים, בהתבססות על הנסיון הקליני שלנו ומעקב אורכי על המטופלים חולי רעד ראשוני במשך עשורים, שחולי רעד ראשוני נמצאים בסיכון מוגבר לפתח מחלת פרקינסון. אחת מהנקודות בהן יש חוסר הסכמה בקרב מומחים היא האבחנה. למשל, חולי פרקינסון לפעמים מתייצגים עם רעד בפעולה עוד לפני שהם מפתחים סימפטומים גלויים נוספים של המחלה. האם הרעד התנחתי (פוסטורלי) במטופלים אלה הוא רעד ראשוני או שהוא מופע מוקדם של מחלת פרקינסון? אם הזמן בין הופעת

הרעד התנוחתי לבין הופעת שאר המאפיינים של מחלת הפרקינסון ארוך, יהיה קשה להוכיח שהוא אכן סימפטום מוקדם של מחלת הפרקינסון.

עוד אתגר הוא לקבוע האם סימפטומים נוספים שמופיעים במטופלים אשר מאובחנים שנים ארוכות ברעד ראשוני כמו הופעת רעד במנוחה, ברדיקינזיה, נוקשות בביצוע תנועה, וחוסר יציבות הם הופעה של "רעד ראשוני פלוס" או התחלה של מחלת פרקינסון. על מנת לדעת בצורה וודאית, רק נתיחה של המוח לאחר המוות יכולה לתת את התשובה בנוגע להאם המטופל היה חולה בפרקינסון מתקדם וארוך שנים, או בצורה מתפתחת של רעד ראשוני, או שמא בצורה משולבת של שתי ההפרעות. השאלה הבאה עליה צריך לענות היא האם הקשר בין שתי המחלות הוא מקרי או מבוסס.

אפידמיולוגיה

מחקרים אפידמיולוגיים הבוחנים את הקשר בין רעד ראשוני ומחלת פרקינסון מתמקדים בתחלואה כפולה של רעד ראשוני ומחלת פרקינסון או בתחלואה של אחת מהן בקרב בני משפחה של החולה. השאלה לגבי הטבע של הפרקינסוניזם במטופלים אלה לא נענתה. האם הם קודם חולים ברעד ראשוני ולאן מכן מפתחים מחלת פרקינסון? האם הם חולים במחלת פרקינסון ויש להם רעד מקדים? או שהקיום של שתי ההפרעות מקרי בלבד? כנראה שאין תשובות חד משמעיות לשאלות קריטיות אלה. עם זאת, יש מחקרים שמוכיחים שהשילוב בין רעד ראשוני ופרקינסוניזם אינו מקרי לחלוטין. במחקר שנערך בספרד, שישה (3%) מטופלים עם רעד ראשוני מתוך 201 פיתחו מחלת פרקינסון בהשוואה ל-0.4% בקבוצת הבקרה (שאינם חולים ברעד ראשוני). עובדה זו תמכה בשערה שחולי רעד ראשוני הם בעלי סיכון מוגבר לחלות במחלת פרקינסון.

במחקר נוסף שנערך על ידי הessential tremor study group על קבוצה של 678 מטופלים, 6.1% מחולי רעד ראשוני פיתחו מחלת פרקינסון. בעוד מחקר שעירב 130 מטופלים חולי רעד ראשוני, 20.8% היו חולים גם במחלת פרקינסון.

למרות שגורמים גנטיים כנראה ממלאים תפקיד מרכזי בהתפתחות הסינדרום של רעד ראשוני- מחלת פרקינסון, ישנם עוד הסברים אפשריים לעליה בסיכון של תחלואה במחלת פרקינסון בקרב מטופלים החולים ברעד ראשוני מקדים. למשל, ישנם חוקרים שהציעו טיפול בחסמי בטא ברעד ראשוני כגורם סיכון לפיתוח מחלת פרקינסון. השערה זו מבוססת על מחקר גדול שהשתמש במידע מרישום בריאות הציבור בנוורוגייה הכולל 4-5 מיליון מטופלים, המצא קשר בין שימוש בחסמי בטא מסוג חסמי בטא 2 סלבוטמול ופרופרנולול וסיכון בתחלואה במחלת פרקינסון.

רעד ראשוני ומחלת פרקינסון בקרובי משפחה

ישנם מספר מחקרים משפחתיים בהם חברי המשפחה החולים והבריאים נבדקו. במחקר אחד, קרובי המשפחה מדרגה ראשונה של החולים במחלת הפרקינסון נבדקו ונסקרו לרעד והראו מגמה של סיכון מוגבר לרעד ראשוני. 4.8% מקרובי המשפחה של החולים במחלת הפרקינסון היו חולים ברעד ראשוני לעומת 3.5% בקבוצת הבקרה- שאינם קרובי משפחה של חולים במחלת פרקינסון. עובדה זו אמנם לא מדגימה מובהקות סטטיסטית, אבל הסיכון גבר בקרובי משפחה של חולים במופע מוקדם של פרקינסון (מחלת פרקינסון המאובחנת לפני גיל 50) והוכח באופן מובהק סטטיסטית (5.8% מקרובי המשפחה של החולים בפרקינסון חלו ברעד ראשוני).

מחקרים רבים חקרו רעד ראשוני ומחלת פרקינסון בתוך משפחות גדולות ומרובות דורות. הנוכחות של מקרים מרובים של שתי המחלות בתוך כל משפחה תומכת בהסבר של מרכיב גנטי, בעוד הקיום המשותף של שתי המחלות בכל משפחה תומך באפשרות של גן משותף היוצר מופעים שונים מאשר שתי תופעות שונות המוסברות על ידי גנים שונים.

2. Tarakad A, Jankovic J. Essential Tremor and Parkinson's Disease: Exploring the Relationship. Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y). 2018;8:589.