

תקציר

רעד ראשוני היא הפרעת תנועה נפוצה במבוגרים, מאופיינת ברעד קליני וסימפטומים לא מוטוריים נוספים. רעד ראשוני היא מחלה מורכבת עם תשתית גנטית וסביבתית. רעד ראשוני משפחתי מוכר יותר, אך התפקיד של הגורמים הסביבתיים ושל אורח החיים במחלה עדיין נחקר. מחקרים מראים כי חשיפה לרעלנים למערכת העצבים (נוירוטוקסינים) כמו אלקלואידים בטא קרבולינים ואתנול היא גורם סיכון אפשרי לרעד ראשוני, בעוד צריכת אנטיאוקסידנטים עשויה להיות מגנה. בנוסף, עישון משמש כגורם מגן מתחלואה ברעד ראשוני, כמו במחלות נוירולוגיות נוספות. מידע חדש מצביע על חשיפה לעופרת ולחומרי הדברה כעל גורם סיכון. יש כמות הולכת וגדלה של מידע הקושר גורמים סביבתיים כולל כאלה הקשורים לסגנון חיים למהלך המחלה וחומרתה, אך נדרש מחקר נוסף בנושא כדי להבין את הקשר.

מבוא לרעד ראשוני

רעד ראשוני היא מחלה נוירולוגית כרונית שכיחה במיוחד בקרב קשישים. זוהי אחת הפרעות התנועה השכיחות ביותר במבוגרים, עם שכיחות משולבת של 0.9% בכל הגילאים, 4.6-6.3% מעל גילאי 60-65 ועד 21.7% מעל 95. רעד ראשוני מאופיין ברעד בפעולה או רעד פוסטורלי (יציבתי- מופיע ביציבה ממושכת) בתדירויות של 4-12 הרץ, מערב בשכיחות גבוהה ביותר את הגפיים העליונות אך גם את הראש, פנים ולוע, פלג גוף עליון וגפיים תחתונות.

חוץ מרעד, חולי רעד ראשוני עשויים להציג עם סימנים של מעורבות של המוח הקטן- בעיות שיווי משקל, וסימנים וסטיבולוצרבלרים. בעוד רעד ראשוני מוכר כהפרעת תנועה, ישנן הוכחות רבות ומתרחבות לקשר עם סימפטומים לא תנועתיים- כמו שינויים קוגניטיביים, נפשיים ותחושתיים כמו למשל פגיעה בחוש השמיעה והריח, ירידה קוגניטיבית, חרדה וכאן ושינויים במצב הרוח ובאישיות. יש הטרוגניות רבה בהופעה הקלינית של רעד ראשוני והיא נחשבת ע"י רבים כסינדרום קליני מורכב שבבסיסו אלמנט מגדיר ברור- רעד, אך שאליו יכולים להתלוות תסמינים נוספים.

פתופיזיולוגיה של רעד ראשוני

המנגנון בבסיס של רעד ראשוני לא לגמרי ברור. מחקרים מסוימים מצאו הוכחות לתהליך מוחי ניווני, בעוד אחרים מציעים הסבר הכולל הפרעה בתפקוד המוחי הקשורה להולכה עצבית. ממחקרים שנערכו בנתיחת מוחות לאחר מוות עלו ממצאים המעידים על שתי תת קבוצות של פתולוגיות: 1. זו המציגה נוכחות של גופיפי לואי בגזע המוח (כמו במחלת פרקינסון) 2. זו שאין בה גופיפי לואי, אך עם שינויים ניווניים במוח הקטן, ויש בה חסר של תאי פורקינייה ונפיחות אקסונלית. ישנה היפותזה שטוענת שהנזק לתאי פורקינייה הוא חלק מהתהליך התאי המוביל לשינויים במוח הקטן ולניוונו. נוכחות גופיפי לואי והצטברות חלבונים פתולוגיים כמו סינוקליין ברקמת המוח יכולה להסביר את הדמיון הקליני בין רעד ראשוני למחלת פרקינסון (כמו המאפיין המשותף של רעד), ואתה בסבירות הגבוהה יותר לפתח מחלת פרקינסון בעתיד באנשים עם רעד ראשוני לעומת אנשים בריאים. הדמיה מוחית הצביעה על הצטברות ברזל בגרעיני הבסיס של חולי רעד ראשוני, זהו גם ממצא משותף בחולים עם מחלות ניווניות מוחיות נוספות, כולל מחלת פרקינסון.

השפעות סביבתיות

בחלק אך לא בכל מקרי רעד ראשוני יש סיפור משפחתי חיובי. לגבי רעד ראשוני קיימת התאמה של 60-63% בלבד בתאומים מונוזיגוטיים במחקרים אשר נעשו על תאומים. כך שלגורמים סביבתיים וסגנון חיים עשויה להיות השפעה נחקרת וחשובה במחלקות נוירולוגיות אחרות.

מחקרים קודמים שנעשו על רעד ראשוני חקרו את ההשפעות של תזונה, כולל אלקלואידים בטא קרבולינים, בשר, קפאין ואלכוהול, יחד עם הרגלי עישון וחשיפה תעסוקתית לרעלנים של חומרי הדברה וממסים.

תזונה היא מרכיב מרכזי בחיים. ראיות חדשות מצביעות על כך שאתנול אשר במשקאות אלכוהוליים, שבטווח קצר יכול להקל על רעד, עשוי להיות גורם סיכון לרעד ראשוני. זאת בשל היותו רעלן עם השפעה מזיקה על המוח הקטן.

המחקר על המרכיבים התזונתיים מסוכם בטבלות 1-2.

Table 1. Summary of case-control studies on dietary exposure in essential tremor.

Categories	Authors	Year	Sample size	Country	Exposure	Results
Antioxidants	Scarmeas & Louis [52]	2007	148 ET, 250 controls	USA	Mediterranean diet	Higher adherence to diet was associated with lower odds for ET [0.78 (0.61–0.99); $P = 0.042$]. Compared to lowest adherence tertile, middle tertile [0.41 (0.16–1.05)], and highest tertile [0.29 (0.10–0.82)] had a lower ET odds [P for trend 0.021]
	Louis et al. [51]	2005	156 cases, 220 controls	USA	Vitamin E, vitamin C	No significant difference in vitamin E and C consumption between ET cases and controls
Meat (harmane)	Louis et al. [46]	2008	125 cases, 125 controls	USA	Meat consumptions, meat doneness level	Higher total current meat consumption was associated with ET (OR = 1.006, $P = 0.04$) only in male ET cases. Male cases had higher odds of being in the highest than lowest quartile of total current meat consumption (adjusted OR = 21.36, $P = 0.001$). No significant difference between meat doneness level in cases and controls.
	Louis et al. [45]	2005	106 cases, 161 controls	USA	Blood harmane concentration, animal protein intake	Higher log (blood harmane concentration) in ET cases than controls. Similar amounts of animal protein consumption and caloric intakes in ET cases and controls.
Harmane	Louis et al. [38]	2013	130 cases, 138 controls	Spain	Blood harmane concentration	Blood harmane concentrations higher in ET compared to controls, but did not reach statistical significance
	Louis et al. [40]	2013	70 cases, 27 controls	USA	Brain harmane concentration	Mean brain harmane concentration was higher in ET than controls. Mean concentration was 35% higher in ET cases compared to controls after adjustment for postmortem interval and freezer time.
	Louis et al. [37]	2008	150 cases, 135 controls	USA	Blood harmane concentration	Higher Log (blood harmane concentration) in ET compared to controls (ORadjusted 1.56, 95% CI 1.01–2.42, $P = 0.04$). Higher odds of ET OR 1.90 (95% CI 1.07–3.39, $P = 0.029$) in highest vs. lowest log (blood harmane concentration) tertile.
	Louis et al. [36]	2002	100 cases, 100 controls	USA	Blood harmane concentration	Higher mean log (blood harmane concentration) in cases than controls. Median harmane = 5.21 g/100mL in cases and 2.28 g/100mL in controls ($P = 0.005$).
Caffeine	Prakash et al. [66]	2006	79 cases, 100 controls	Singapore	Caffeine consumption	Caffeine consumption in ET patients higher than control group (nonsignificant in multivariate analysis). No significant correlation with disease duration or total tremor score in ET patients
	Louis et al. [57]	2004	130 cases, 175 controls	USA	Caffeine consumption	No correlation between daily caffeine intake in milligrams and disease duration, total tremor score, or performance-based test score in ET cases.

Table 2. Summary of studies on alcohol in essential tremor.

Authors	Year	Study type	Sample size	Country	Exposure	Results
Nicoletti et al. [63]	2011	Case-control	83 cases, 245 controls	Italy	Wine	Negative association between essential tremor and wine consumption preceding the onset of disease OR = 0.23 (0.08-0.64) with a significant dose effect 1-2 glass of wine per day: OR 0.32 >3 glass of wine per day: OR 0.14
Louis & Michalec [58]	2014	Case-control	354 cases, 370 controls	USA	Ethanol	No significant difference in average daily ethanol intake between cases and controls. Among cases, there was no correlation between average daily ethanol intake and tremor severity.
Louis et al. [62]	2009	Prospective cohort study	3285 (76 ET cases)	Spain	Ethanol	Baseline number of drink-years was marginally associated with a higher risk of incident ET (RR = 1.003) Highest baseline drink-year quartile doubled the risk of incident ET (RR = 2.29), with decreasing RR down the quartiles With each higher drink-year quartile, the risk of incident ET increased an average of 23%.
Jiménez-Jiménez et al. [56]	2007	Case-control	142 cases, 284 controls	Spain	Ethanol	Increased exposure to alcohol was significantly associated with higher age of ET onset. Time of exposure to alcohol was correlated with age at onset of ET Total consumption of alcohol was not correlated with age at onset of ET
Louis et al. [57]	2004	Case-control	130 cases, 175 controls	USA	Ethanol	No significant difference in ethanol intake between ET cases and controls

ואלקלואידים בטא קרבולינים

אלקלואידים בטא קרבולינים הינם תרכובת רעילה מאד למוח האדם. הרמלין, סוג של אלקלואיד בטא קרבוליני, הוא בעל שימוש ראשוני כמייצר רעד במודלים של חיות עבור מחקרי רעד ראשוני. הרמלין, בעל התכונה מייצרת הרעד, הוא הבטא אלקלואיד הנפוץ ביותר הנמצא בבשר ובנוסף הוא הפוטנטי והנחקר ביותר מסוגו. מחקרים הראו קשר מובהק בין ריכוז הרמלין בדם לבין רעד ראשוני, עם ריכוז גבוה יותר בחולים לעומת נמוך בבריאים. רמות של החומר בדם נמצאו מקושרות לחומרת המחלה, שנמדדה על ידי חומרת הרעד ופגיעה בחוש הריח. מחקרים נוספים תמכו בפעילות הטוקסית של הרמלין ברקמת המוח על ידי הדגמת ריכוז החומר במוחות של חולי רעד ראשוני. ריכוז הרמלין גבוה בדם היה גורם מנבא משמעותי לניוון עצבי N-acetylaspartate/total creatine (NAA/tCr).

עם זאת, קשר בין צריכת אלקלואידים בטא קרבולינים היה פחות מובהק. המקור הראשי לצריכה של חומרים אלה הם בתזונה של האדם, כשבשול המזון אף מעלה את ריכוז החומר בו. עם זאת, מחקרים תזונתיים לא הראו הבדל ברעד הראשוני בנוגע לצריכת הבשר. מחקר מסוים הראה צריכת בשר גבוהה יותר בקרב גברים חולי רעד ראשוני לעומת בריאים, אך לא הראה זאת בנשים חולות רעד ראשוני. ממצאים אלה יכולים להיות מושפעים על ידי צריכת בשר גבוהה יותר בקרב גברים, או להעיד על כך שההשפעות שבשר תורם למחלה שונות בנשים וגברים. מחקרים אלה לא הצליחו לזהות קשר ישיר בין צריכת חלבון מן החי לבין ריכוז ההרמלין בדם, מה שמצביע על כך שצריכת חלבון עשויה לא להיות המדד המתאים לרמות של הרמן בגוף. המחסור בקשר הישיר בין צריכת הבשר לבין רמות ההרמלין בדם מצביע על כך שכדאי להתמקד בהשפעות של המטבוליזם שלו, ולא שלו בצורתו המלאה.

נוגדי חמצון

התזונה היא המקור העיקרי של נוגדי חמצון לגוף האדם. נוגדי חמצון משמעותיים כוללים ויטמין C, ויטמין E, בטא קרוטן וקו-אנזים Q. נוגדי חמצון שאנו מקבלים מהתזונה משמשים גורם מגן מחלק מהמחלות הנוירולוגיות. עם זאת, התפקיד שלהם במחלת הרעד הראשוני לא נחקר לפרטים. צריכה ישירה של ויטמין C אינו שונות בין חולי רעד ראשוני ובריאים. בהשוואה לצריכה מבודדת של חומרים נוגדי חמצון, דיאטות המורכבות מגורמים שונים המכילים נוגדי חמצון היו יותר מבטיחות. התמדה בדיאטה ים תיכונית אשר ידועה בתוכן נוגדי חמצון גבוהה, היתה מקושרת עם סיכויים נמוכים יותר של תחלואה ברעד ראשוני (OR [0.78 (0.61-0.99)). בנוסף, לנבדקים בשליש הגבוה ביותר של ההיצמדות לדיאטה מהסוג הים התיכוני היה סיכוי נמוך יותר לתחלואה. בניה של דיאטה מלאה ומורכבת עשויה להיות יותר יעילה לצריכה של סך כל החומרים נוגדי החמצון, לעומת צריכה מבודדת של חומרים.

אתנול

צריכת אלכוהול נחקרה בהקשר לרעד ראשוני בעיקר בשל האפקט המקל שיש לאלכוהול על הרעד. באופן היסטורי נמצא שאלכוהול מקטין את חומרת הרעד לפרק זמן חולף. בעוד מנגנון הפעולה עדיין אינו ברור, נמצאו השפעות מדכאות על גרעיני הבסיס במוח ועל דרכי ההובלה של הנוירوترנסמיטורים במוח (GABA). בניגוד למידע זה, קשר חלש או שאינו קיים בכלל נמצא במחקר שבדק צריכת אלכוהול בחולי רעד ראשוני. מחקר כמותי בדק ולא מצא בכלל קשר בין צריכת אתנול לבין חומרת הרעד בחולי רעד ראשוני. אתנול הוא רעלן מבוסס של המוח הקטן, המדגים השפעה המובילה לאובדן תאי פורקינייה ולהידלדלות רקמת המוח הקטן. עובדה זו מציעה שאתנול הוא גורם סיכון באופן יותר סביר מאשר שהוא גורם מגן. היה קשה לחקור נושא זה מאחר והאפקט המקל על הרעד שיש לאלכוהול הוביל לעליה בתחלואה באלכוהוליזם בחולי רעד ראשוני, דבר שסיבך כל השפעה מווסתת של אלכוהול. יותר מכך, מחקרים מסוימים התייחסו לבעיה זו דרך חקירת צריכה של אלכוהול בסיסית ותחלואה ראשונית ברעד ראשוני. במחקר שנערך בספרד, צריכת אלכוהול הייתה קשורה בקשר חלש עם תחלואה ברעד ראשוני. בשליש העליון מבחינת כמות צריכת האלכוהול נמצא שיש סיכון גבוה פי שניים לחלות ברעד ראשוני. מחקרים אלה תומכים בטענה שצריכת אתנול היא גורם סיכון לרעד ראשוני. מצד שני, מחקרים בנושא צריכת יין הראו תוצאות סותרות. במחקר איטלקי, צריכת יין לפני האבחנה הראתה קשר שלילי לתחלואה ברעד ראשוני, מה שמצביע על כך שיין עשוי להיות גורם מגן. ייתכן שעובדה זו נובעת מהתכולה הגבוהה של נוגדי החמצון הנמצאת ביין, שנוגדת את האפקט הנוירוטוקסי של האלכוהול.

קפאין

קפאין נחקר כגורם סיכון פוטנציאלי לרעד ראשוני. הוא עלה כגורם סיכון אפשרי בגלל שקפה מבושל (עם מים) מכיל אלקלואידים בטא קרבולינים שנוצרים בתהליך הבישול. עם זאת, מחקרים לא הצליחו להוכיח קשר בין המחלה לצריכת קפאין.

שינה

הפרעות בשינה הן חלק מהסימפטומים הלא מוטוריים של רעד ראשוני. מחקר (פרוספקטיבי) אחד שנערך הדגים עליה בסיכון להיארעות של רעד ראשוני בנבדקים שדיווחו על משך שינה קצר יותר.

גורמים סביבתיים

עישון

האפקט המגן של עישון דווח על ידי מספר מחקרים שנערכו בספרד. מחקר אחד הוכיח כי אנשים שמעשנים אי פעם "ever smokers" הם בעלי סיכון קטן בחצי לחלות ברעד ראשוני לעומת אנשים שלעולם לא עישנו. תגובה תלוית מינון הודגמה באותה מחקר, נבדקים בשליש העליון של שנות חפיסה הדגימו סיכון של שליש לחלות ברעד ראשוני לעומת נבדקים שלא עישנו מעולם. עוד מחקר בספרד דיווח על קשר הפוך בין משך תקופת העישון לבין גיל התחלת רעד ראשוני. הבסיס של האפקט המגן עדיין אינו ברור, אך הוא דומה לאפקט שנמצא בין עישון למחלות נוירולוגיות אחרות, כולל מחלת פרקינסון.

חומרי הדברה וחקלאות

נמצא קשר בין חשיפה לחומרי הדברה, בעיקר חומרים אורגנוכלורניים לבין פיתוח רעד. עם זאת ההוכחות אינן חד משמעיות. לא נמצא הבדל בריכוז בדם של שישה חומרי הדברה אורגנוכלורניים בין חולי רעד ראשוני לעומת בריאים. מצד שני, במחקר גדול שנערך בסין כן נמצא קשר בין חשיפה לחומרי הדברה לבין רעד ראשוני. גם במחקר שנערך בפורטוגל דווח על חשיפה גדולה יותר לחומרי הדברה בקרב חולים ברעד ראשוני. במחקר זה, דווח שחשיפה של 16-16.9 שנים לחומרי הדברה הובילה לעליה משמעותית בתחלואה ברעד ראשוני, עם זאת, לא היו עוד תוצאות שפירוטו על אופן ההשפעה של החשיפה מבחינת מינון, מה שמקשה על נתינת פרשנות לתוצאות אלה בהקשר של מחקרים אחרים.

חומרים אחרים- עופרת, מתכות כבדות

חשיפה למתכות כבדות, ובעיקרן עופרת ומנגן נחקרה במספר מחקרים. הוכח שחשיפה לעופרת גורמת הפרעות נוירולוגיות שונות הכוללות בהן רעד. במחקרים נראה שלחולי רעד ראשוני היו ריכוזים גבוהים יותר של עופרת

בדם מאשר בריאים. (חציון 2.7 מיקרוגרם בחולים, 1.5 מיקרוגרם בבריאים- מחקר טורקיה 2007). השפעת הרעילות של העופרת יכולה להיות מושפעת על ידי האפקט ההרסני שלה על רקמת המוח הקטן ועל תאי הפורקינייה. מלבד עופרת, חשיפה לסגסוגת ברזל-מנגן נמצאה בקשר לגיל תחלואה מבוגר יותר ברעד ראשוני.

מסקנות

רעד ראשוני הוא מחלה מורכבת הן בשל התרומה של הגורמים הגנטיים והסביבתיים שלו. במהלך סיקור הגורמים הסביבתיים הרבים, זיהינו גורמים מסויימים, בניהם חשיפה לנייר טוקסינים כמו אלקלואידים בטא קרבולינים ואתנול, כגורם סיכון אפשרי לתחלואה ברעד ראשוני. זאת לצד זיהוי גורמים כמו צריכת נוגדי חמצון כגורם מגן. עישון גם הוא מתנהג כגורם מגן, באופן מקביל לתפקידו במלון נירולוגיות אחרות. הוכחות חדשות מצביעות על חשיפה לחומרי הדברה ועופרת כגורם סיכון פוטנציאלי. עם זאת, יש צורך במחקר גדול יותר לפני שתוכל להתגבש הצהרה לגבי משמעותם של גורמים סביבתיים ואשר נוגעים לסגנון חיים בכל הנוגע לרעד ראשוני.

1. Ong Y-L, Deng X, Tan E-K. Etiologic links between environmental and lifestyle factors and Essential tremor. *Ann Clin Transl Neurol.* 2019 May;6(5):979–89.