

Herediter Hiperekpleksiya veya İrkilme Sendromunda Elektrofizyolojik Bulgular*

Electrophysiologic Findings in Hereditary Hyperekplexia or Startle Syndrome

Aysun SOYSAL, Dilek ATAKLI, Aysu ŞEN, Turan ATAY, Fikret AYSAL, Baki ARPACI

Epilepsi 2000;6(1):11-16

Bu çalışmada herediter hiperekpleksiya veya irkilme (startle) sendromu olan üç kardeşin (30 ve 34 yaşlarında iki erkek, 32 yaşında kadın) nörofizyolojik bulgularını değerlendirdik. EEG incelemelerinde ön bölgelerde daha belirgin olarak ortaya çıkan diken ve keskin dalgalardan oluşan paroksizmal aktivite gözlemlendi ve kortikal SEP amplitüdüleri yüksek bulundu. Göz kırpma refleksi incelemesinde iki yanlı R1 ve R2 latansları normal sınırlar içinde bulundu. Sağ median, sağ tibial ve sol tibial sinir uyarımı ile orbikularis okuliden, sternokleidomastoid, biceps ve tibialis anteriora doğru yayılan stereotipik bir refleks yanıt alındı. Sonuçlarımız, herediter hiperekpleksiyadaki jerklerin ve irkilme refleksinin aynı yolları paylaştığını (refleks arkının motor bölümü; özellikle pontomeduller retiküler formasyon) bildiren önceki literatür bulgularını desteklemiştir.

Anahtar Sözcükler: Elektrik stimülasyonu; elektroensefalografi; pedigree; refleks, anormal/genetik; irkilme reaksiyonu/fizyoloji/genetik.

We evaluated the neurophysiological findings of three siblings (two males and a female aged 30, 34, 32 years, respectively) with hereditary hyperekplexia (HH) or startle disease. EEG recordings revealed spike- and sharp-wave paroxysms with anterior dominance in amplitude, and the amplitudes of cortical SEP were high. The latencies of R1 and R2 responses of blink reflex were bilaterally within normal ranges. Stimulation of the right median, right tibial, and left tibial nerves evoked a stereotypical reflex response extending from the orbicularis oculi muscle to the sternocleidomastoid, biceps brachii and tibialis anterior muscles. Our results were consistent with those of previous studies suggesting that both the jerks of hereditary hyperekplexia and startle reflex share common pathways, that is, the motor part of the reflex arch, especially the pontomedullary reticular formation.

Key Words: Electric stimulation; electroencephalography; pedigree; reflex, abnormal/ genetics; startle reaction/ physiology/genetics.

İrkilme (startle) refleksi (İR) ani, beklenmeyen bir uyarı ile ortaya çıkan, gözlerde kapanma, yüzde gerilme, baş ve gövdede fleksiyon, kollar da abduksiyon, dirseklerde fleksiyon, ön kolda

pronasyon, kalça ve dizlerde fleksiyon ve rastgele ayak hareketleri şeklinde izlenen jeneralize, hızlı motor yanıtlardır.^(1,2) Herediter hiperekpleksiya (HH) veya irkilme sendromu ise otozomal domi-

Dergiye geliş tarihi: 14.01.2000 Yayın için kabul tarihi: 28.02.2000

Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi 1. Nöroloji Kliniği, (Soysal, Şen, Atay, Aysal) Uzm. Dr., (Ataklı, Arpacı) Doç. Dr.

* XV. Ulusal Klinik Nörofizyoloji ve EEG-EMG Kongresi'nde poster bildirisi olarak sunulmuştur (10-13 Mayıs 1998, Adana).
İletişim adresi: Dr. Aysun Soysal, Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi 1. Nöroloji Kliniği, 34747 Bakırköy - İstanbul.
Tel: 0212 - 543 65 65 / 423 Faks : 0212 - 572 95 95 e-posta: bakiarpaci@superonline.com.tr

TABLO 1
Olguların Median Somatosensoriyel Uyarılmış Potansiyel Yanıtlarının Latans ve Amplitüdüleri

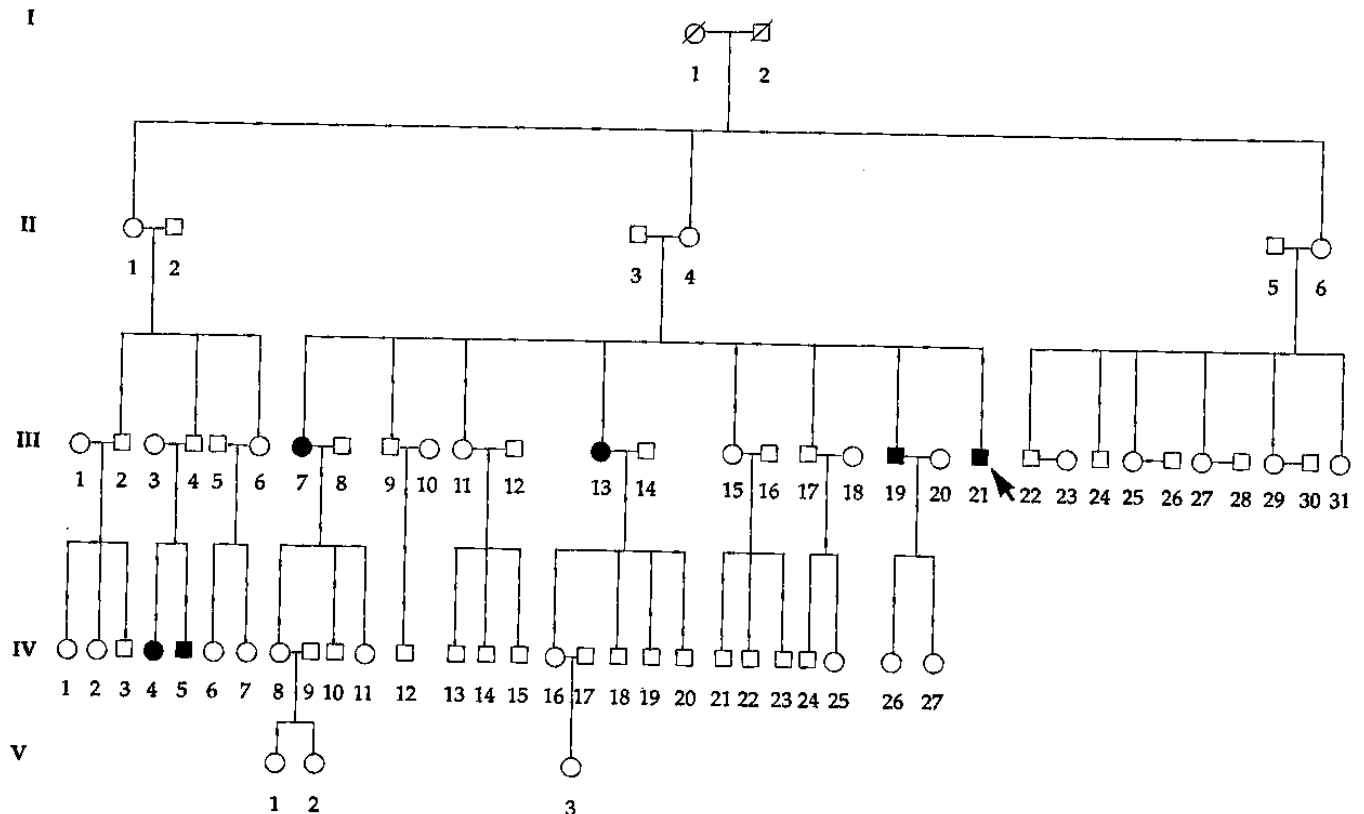
Olgu	Sağ				Sol			
	N9	N13	N20	N20/P25	N9	N13	N20	N20/P25
I	10.2	14.3	19.1	5.27	9.75	14.1	18.8	5.55
II	9.65	13.9	19.0	6.33	9.80	14.2	19.2	6.12
III	8.65	13.6	18.3	4.97	8.80	13.5	18.7	5.33

nant geçişli, aşırı derecede artmış İR, kaslarda yaygın rijidite ve düşmelerle kendini gösteren bir hastalıktır.^{11,3-61} Fenotipik olarak majör ve minör formları tanımlanmıştır. Majör formda bebeklik döneminde hipertoni, daha sonra yürüme bozuklukları, bilinç kaybı olmaksızın düşme atakları, genellikle uykuda olan jeneralize klonus veya myoklonusa benzeyen, bilinç kaybının eşlik etmediği bacak hareketleri izlenir. Minör formda ise sadece aşırı İR vardır.^{11,7-91} Hastalığın majör formunda glisin reseptörlerinin alfa-1 subünitinde nokta mutasyonu olduğu saptanmıştır.¹⁸⁻¹⁰¹ Ryan ve ark.¹⁷¹ ise hastalıktan sorumlu olan genin beşinci kromozomun kısa kolunda (5q) olduğunu göstermişlerdir.

Hastalığın fizyopatolojisi tam olarak anlaşılammıştır. Yapılan çeşitli çalışmalarda hiperekpleksinin İR yollarında hiperekstabilite sonucu oluştuğu ileri sürülmektedir. Bu çalışmada, herediter hiperekpleksiya tanısı ile izlediğimiz bir olguda ve iki kardeşinde saptanan elektrofizyolojik bulgular sunulmaktadır.

OLGULAR

Otuz yaşındaki erkek hasta beklenmedik, şiddetli, sesli uyarılarla aşırı irkilme ve bilinç kaybının eşlik etmediği düşme yakınmaları ile epilepsi polikliniğimize başvurdu. Bu yakınmalarının yürümeye başladığından beri süregeldiği ve bu düşmeler nedeniyle defalarca yaralanma geçirdiği



ŞEKİL 1

Hereditör hiperekpleksiyalı ailenin soyağacı.

TABLO 2

Olguların Göz Kırpma Refleksi Yanıtları			
	Olgu I	Olgu II	Olgu III
Sağ uyarım			
Sağ R1	9.90	10.7	10.2
Sağ R2	36.1	32.3	33.5
Sol R1	11.4	12.5	11.4
Sol R2	41.3	33.7	35.6
Sol uyarım			
Sağ R1	10.0	11.0	11.2
Sağ R2	39.7	35.1	36.4
Sol R1	9.80	10.4	10.9
Sol R2	35.1	33.5	32.8

öğrenildi. Anne ve babasında akrabalık olmayan hastanın diğer yedi kardeşinin üçünde ve teyzesinin iki torununda da benzer hastalık öyküsü tanımlanıyordu (Şekil 1). Olgumuzun ve inceleme olanağı bulabildiğimiz 34 ve 32 yaşlarındaki biri erkek, diğeri kadın iki kardeşinin burun kemerine vurmakla veya ani şiddetli sesli uyaranla abartılı irkilme refleksi olması dışında, nörolojik muayeneleri normaldi.

İndeks olgumuzun kraniyal MRG'si frontal bölgede daha önce geçirilmiş kafa travmasına bağlı ensefalomalazi dışında normaldi. Diğer iki kardeşin kraniyal MRG incelemelerinde patoloji saptanmadı.

Üç kardeşin de EEG incelemesinde işitsel uyaranla ortaya çıkan irkilme refleksi ile birlikte, ön bölgelerde daha yüksek amplitüdü olarak her iki hemisferde senkron, simetrik ortaya çıkan diken ve keskin dalgalardan oluşan paroksizmal aktivite izlendi (Şekil 2).

Median sinir uyarılıp Fz'ye refere edilen erb, servikal, karşı ve aynı taraftaki kortikal bölgelerden kayıtlarla yapılan üst ekstremitte somatosensoryel uyarılmış potansiyeller (SEP) incelemesinde elde edilen kortikal yanıtların amplitüdüleri laboratuvarımızın normallerinden yüksek olmasına rağmen dev SEP yanıtları izlenmedi (Tablo 1) (Şekil 3).

Göz kırpma refleksi incelemelerinde sol veya sağ supraorbital sinir uyarımı ile her iki orbikülaris okuli (OOK) kasından normal latanslı R1 ve R2 yanıtları elde edildi (Tablo 2) (Şekil 4).

Medulla spinalisin farklı segmentlerinden inerve olan OOK, sternokleidomastoid (SKM), bi-

TABLO 3

Sağ Median, Tibial ve Sol Tibial Sinir Uyarımı ile OOK, SKM, Biceps ve Tibialis Anterior Kaslarına Refleks Yanıtın Yayılışı

	OOK	SKM	Biceps	TA
Olgu I				
Sağ median	50.2	51.7	54.6	55.7
Sağ tibial	80.1	82.8	91.5	93.0
Sol tibial	83.6	86.7	90.8	97.2
Olgu II				
Sağ median	52.2	55.8	59.8	65.6
Sağ tibial	82.6	85.8	90.6	94.0
Sol tibial	84.4	87.7	91.5	95.6
Olgu III				
Sağ median	51.6	54.8	57.6	63.5
Sağ tibial	81.3	84.6	88.8	92.6
Sol tibial	80.4	85.8	89.6	93.7

OOK: orbikülaris okuli; SKM: sternokleidomastoid;
TA: tibialis anterior

seps (BC) ve tibialis anterior (TA) kaslarından eş zamanlı kayıtlarla sağ median, tibial ve sol tibial sinir uyarımları ile stereotipik bir refleks yanıt alındı. Bu yanıtın paterni uyarı yerine göre değişmiyor ve OOK'den TA'ya doğru yayılıyordu (Tablo 3) (Şekil 5).

Üç kardeşin de ani uyaranla ortaya çıkan hareketleri klonazepam 2 mg/gün ile kontrol altına alındı.

TARTIŞMA

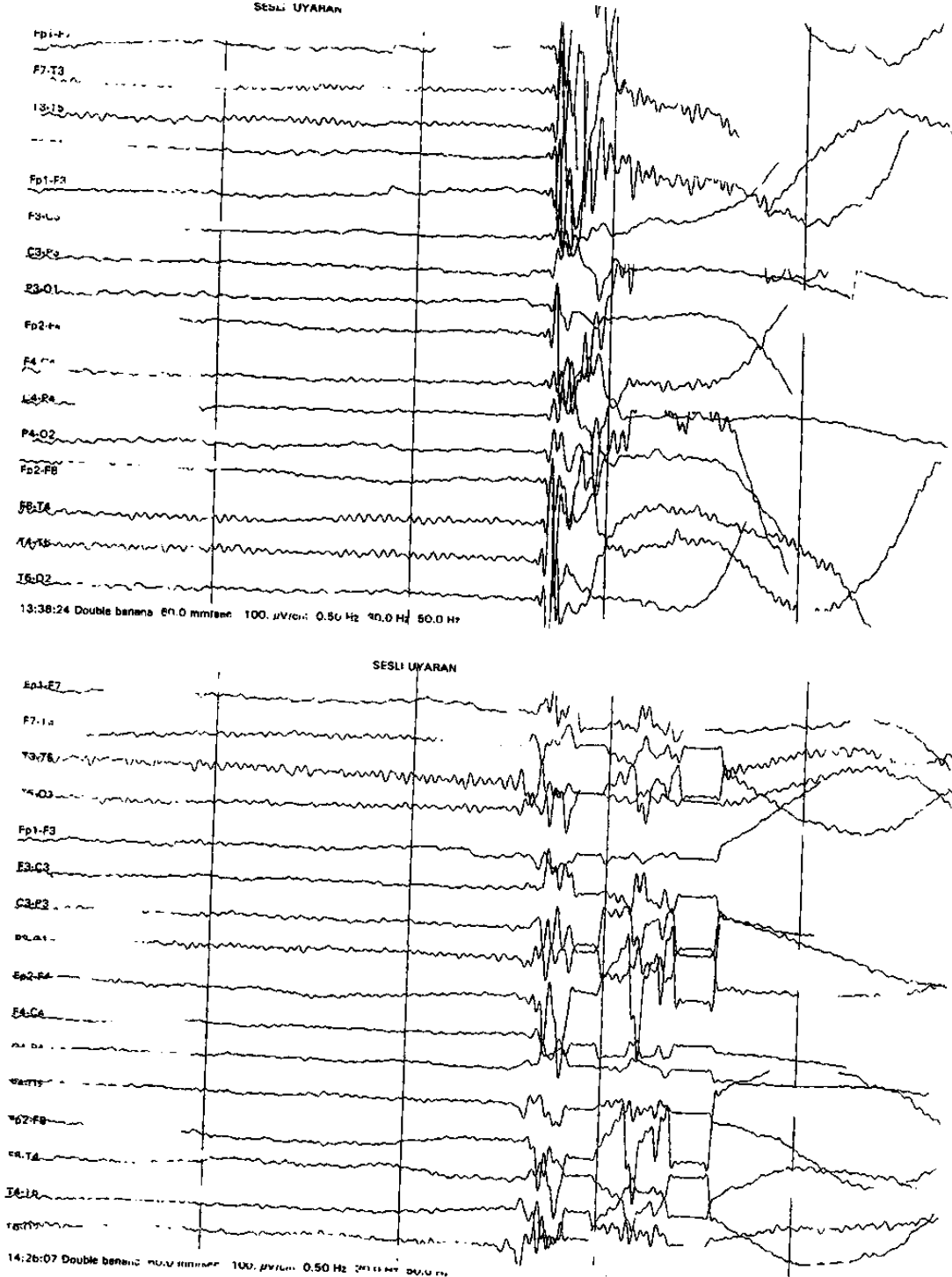
İrkilme refleksinin (İR) anatomik yolları çeşitli deneysel çalışmalarda incelenmiştir. Davis ve ark.^[12] sıçanlarda yaptıkları çalışmada, işitsel uyarının ventral koklear nukleusla alınıp lateral lemnisküsün dorsal nukleusuna, daha sonra nukleus retikülaris pontis kaudalis'e, oradan kraniyal ve somatik alfa motor nöronlara yayıldığını; ayrıca nukleus retikülaris pontis kaudalis'in ventral bölümündeki bilateral lezyonların İR'nin kaybolmasına yol açtığını göstermişlerdir.

İnsanlarda normal İR, yüzeyel elektrotlar kullanılarak elektromiyografik olarak incelendiğinde yanıtın simetrik olarak yayıldığı ve yayılım paterninin orbikularis okuliden başlayıp masseter ve sternokleidomastoid, biceps, hamstring grubu ve kuadriseps kasları ile tibialis anteriora doğru olduğu gösterilmiştir.^[13] Bizim olgularımızda da OOK, SKM, BC ve TA kaslarından eş zamanlı kayıtlarla sağ median, tibial ve sol tibial sinir uyarımları ile

OOK'den TA'ya doğru yayılan stereotipik bir refleks yanıt alındı. Bu yanıtın paterni uyarı yerine göre değişmiyordu.

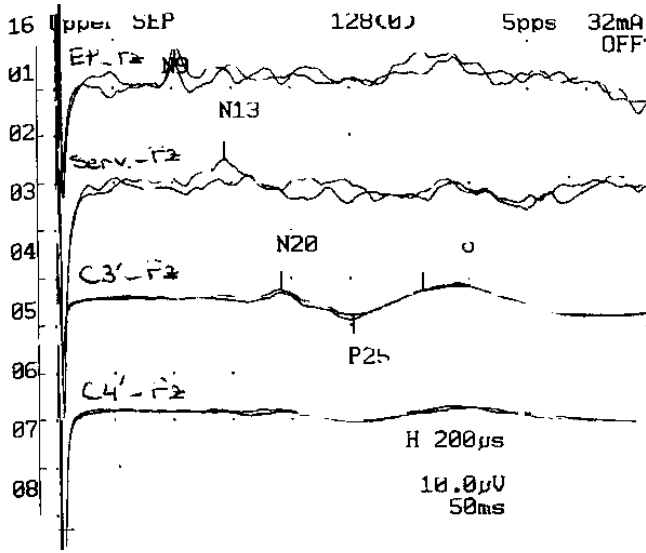
Herediter hiperekpleksiya veya irkilme hastalığı, klinik olarak ayrıntılı olarak tanımlanmasına karşın, bunların fizyopatolojisi tartışmalıdır. Herediter hiperekpleksiyanın İR ile aynı yolları paylaştığı ve bu yollarda hipereksitabilite sonucu oluştuğu düşünülmesine karşın, bu görüş kanıt-

lanamamıştır. Brown ve ark.^[14] yaptıkları bir ön çalışmada hiperekplekside görülen jerklerin yayılım paterninin normal İR'ye çok benzediğini ve her iki yanıtın da OOK kasından başlayıp, SKM kasına yayıldığını göstermişlerdir. Daha sonra Matsumoto ve ark.^[15] da benzer sonuçları bulmuşlar ve hiperekpleksili hastalarda hem işitsel hem de trigeminal stimulusla oluşan motor yanıtın primer olarak İR yollarında ve bu refleks arkının



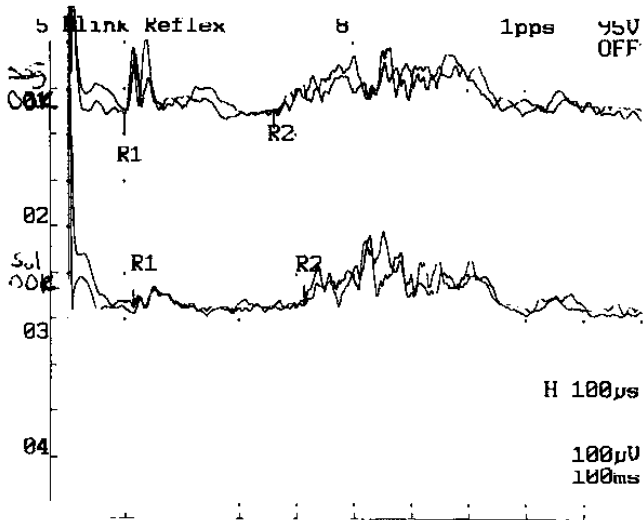
ŞEKİL 2

İndeks olgu (üst) ve kız kardeşinin (alt) EEG incelemesi.



ŞEKİL 3

İndeks olgunun sağ median sinir uyarımı ile üst SEP yanıtı.

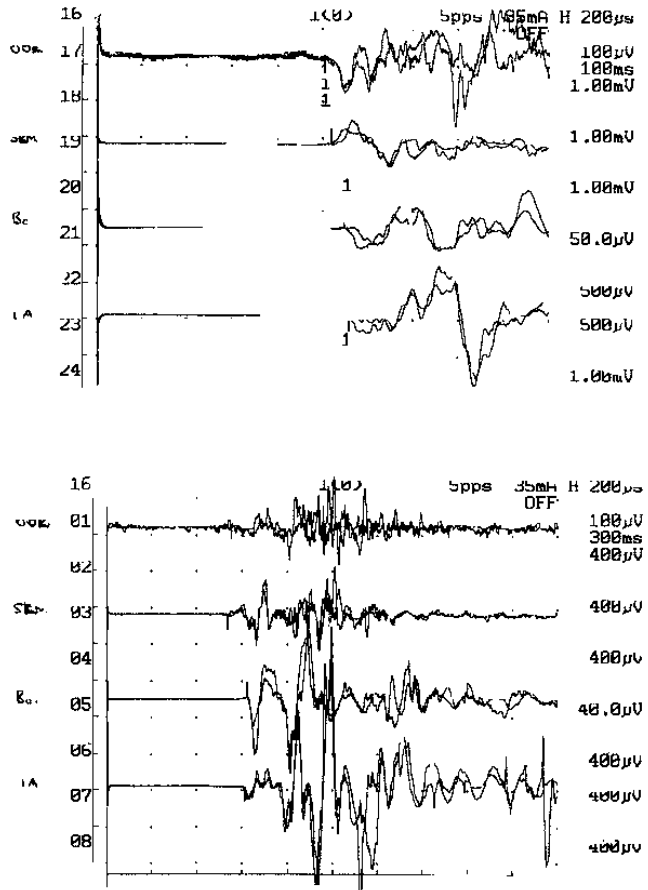


ŞEKİL 4

İndeks olgunun erkek kardeşinin sağ supraorbital sinir uyarımı ile göz kırpmaya refleksi yanıtı.

motor tarafında, yani pontomeduller retiküler formasyonda olduğunu ileri sürmüşlerdir. Bizim hastalarımızdan elde ettiğimiz yanıtlar da bu bulgularla uyumludur.

Bazı çalışmalarda ise hiperekplekside serebral hipereksitabilitenin sözkonusu olduğu ileri sürülmektedir. Bir çalışmada, artmış İR'li hastaların EEG incelemelerinde, frontosantral bölgelerde dikenlerin ortaya çıktığı bildirilirken,¹⁷¹ bir diğer çalışmada ise bunların göz hareketi artefaktı ve kafa derisinden kaynaklanan kas artefaktı olduğu ileri sürülmüştür.¹⁶⁴ Ayrıca, HH'li hastalarda kor-



ŞEKİL 5

İndeks olgunun sağ median (üst) ve sağ tibial (alt) sinir uyarımı ve orbikularis okülü, sternokleidomastoid, biceps ve tibialis anterior kaslarından kayıtlı elde edilen stereotipik refleksi yanıtı.

tikel SEP yanıtları yüksek amplitüdü bulmuş ve bu bulgunun da kortikal hipereksitabiliteyi destekleyeceği ileri sürülmüştür.¹⁷¹ Biz de her üç kardeşin EEG incelemesinde işitsel uyarımla ortaya çıkan irkilme refleksi ile birlikte, ön bölgelerde daha belirgin olarak ortaya çıkan diken ve keskin dalgalardan oluşan paroksizmal aktivite gözledik. İndeks olgumuzda MRG'de görülen frontaldeki ensefalomalasinin buna neden olduğu düşünülse bile, diğer kardeşlerin MRG incelemesinin normal olması, hiperekplekside serebral hipereksitabilite olasılığını da akla getirmektedir. Her üç kardeşin SEP yanıtlarının normallerden yüksek olması da bu düşüncüyü desteklemektedir. Ayrıca İR sırasında limbik yapılarla ilgili endişe, korku gibi duyguların ortaya çıkışı, kortikal yapıların da işe karıştığını düşündürülebilir.

Sonuç olarak bulgularımız, HH'de ortaya çıkan jerklerin İR ile aynı yolları paylaştığını ve bu refleksi arkının motor tarafında (pontomeduller re-

tiküler formasyonda) olduğunu desteklemektedir. Ayrıca, literatürde ve bizim olgularımızda belirlenen kortikal hipereksitabilite lehine bulgular, belki de buradan kortikal alanlara doğru bir yayılım olabileceğini akla getirmektedir.

KAYNAKLAR

1. Weiner WJ, Lang AE. Myoclonus and related syndromes. In: Movement disorders: A comprehensive survey. 1st ed. Mount Kisco, New York: Futura Publishing Company; 1989. p. 457-529.
2. Bolino F, Di Michele V, Manna V, Di Cicco L, Isidori MV, Casacchia M. Acoustic and electrically elicited startle reaction: similar patterns of habituation and reflex modifications in humans. *Int J Neurosci* 1993; 73:13-21.
3. Kurczynski TW. Hyperekplexia. *Arch Neurol* 1983; 40:246-8.
4. Saenz-Lope E, Herranz-Tanarro FJ, Masdeu JC, Chacon Pena JR. Hyperekplexia: a syndrome of pathological startle responses. *Ann Neurol* 1984;15:36-41.
5. Matsumoto J, Hallett M. Startle syndromes. In: Marsden CD, Fahn S, editors. *Movement Disorders* 3. 1st ed. Oxford: Butterworth-Heinemann; 1994. p. 418-33.
6. Riley DE, Lang AE. Movement disorders. In: Bradley WE, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD, editors. *Neurology in clinical practice*. 2nd ed. Boston: Butterworth-Heinemann; 1996. p. 1733-72.
7. Andermann F, Keene DL, Andermann E, Quesney LF. Startle disease or hyperekplexia: further delineation of the syndrome. *Brain* 1980;103:985-97.
8. Tijssen MA, Padberg GW, van Dijk JG. The startle pattern in the minor form of hyperekplexia. *Arch Neurol* 1996;53:608-13.
9. Tijssen MA, Voorkamp LM, Padberg GW, van Dijk JG. Startle responses in hereditary hyperekplexia. *Arch Neurol* 1997;54:388-93.
10. Floeter MK, Andermann F, Andermann E, Nigro M, Hallett M. Physiological studies of spinal inhibitory pathways in patients with hereditary hyperekplexia. *Neurology* 1996;46:766-72.
11. Ryan SG, Sherman SL, Terry JC, Sparkes RS, Torres MC, Mackey RW. Startle disease, or hyperekplexia: response to clonazepam and assignment of the gene (S_{THE}) to chromosome 5q by linkage analysis. *Ann Neurol* 1992;31:663-8.
12. Davis M, Gendelman DS, Tischler MD, Gendelman PM. A primary acoustic startle circuit: lesion and stimulation studies. *J Neurosci* 1982;2:791-805.
13. Wilkins DE, Hallett M, Wess MM. Audiogenic startle reflex of man and its relationship to startle syndromes. A review. *Brain* 1986;109 (Pt 3):561-73.
14. Brown P, Rothwell RC, Thompson PD, Britton TC, Day BL, Marsden CD. Reticular reflex myoclonus and its relationship to the normal startle reflex in humans. *Neurology* 1990;40(Suppl 1):386.
15. Matsumoto J, Fuhr P, Nigro M, Hallett M. Physiological abnormalities in hereditary hyperekplexia. *Ann Neurol* 1992;32:41-50.
16. Morley DJ, Weaver DD, Garg BP, Markand O. Hyperexplexia: an inherited disorder of the startle response. *Clin Genet* 1982;21:388-96.
17. Markand ON, Garg BP, Weaver DD. Familial startle disease (hyperexplexia). Electrophysiologic studies. *Arch Neurol* 1984;41:71-4.