

Case Report / Olgu Sunumu

Olgular Temelinde Artmış İrkilme Yanıtının Gözden Geçirilmesi

Review Of Exaggerated Startle Response Based On Cases

Şevki Şahin¹, Miraç Ayşen Çakmak¹, Nilgün Çınar¹, Sibel Karşıdağ¹

Maltepe Üniversitesi Tıp
Fakültesi, Nöroloji
A.D.İstanbul Türkiye

Corresponding Author:

Dr.Şevki Şahin

Address:

Maltepe Üniversitesi Tıp
Fakültesi, Nöroloji
A.D.İstanbul Türkiye.

E-mail:

drsahin@gmail.com

Başvuru Tarihi/Received :

223-11-2014

Kabul Tarihi/Accepted:

12-05-2015

ÖZET

İrkilme (startle) ani, beklenmeyen bir uyarıya verilen stereotipik bir yanıtır. Sıklıkla işitsel uyarılar ile tetiklene de, dokunsal, görsel veya vestibüler uyarılarla da başlayabilir. Burada; biriherediter,dördü semptomatik (iki ataksi, bir distoni ve bir inme olgusu), ikisi psikojen, biri de startle epilepsisi tanısı alan toplam dokuz ayrı olgunun klinik bilgileri detaylı olarak sunulmuştur. Herediter olguda semptomlar ergenlikle birlikte, semptomatik olgularda ise birincil nörodejeneratif süreçle birlikte başlamıştır. Sadece herediter olguda artmış irkilme açısından pozitif aile öyküsü mevcuttu. Olguların yedisinde klonazepam kullanımı ile semptomlar baskılanmıştır. Artmış irkilme reaksiyonu,günlük pratikte her zaman sorgulanmayan,tanı konulduğunda ise hastaların yaşam kalitelerini arttırıcı çözümlere kolayca ulaşabileceğimiz nadir bir tablodur.

Anahtar Kelimeler: irkilme yanıtı, startle, epilepsi, patolojik irkilme.

ABSTRACT

Startle is a stereotypical response to a sudden and unexpected stimulant. Although it is often triggered by an acoustic stimuli, tactile, visual or vestibular stimuli may also cause this response. Here, we described totally nine patients with detailed clinical informations as followed; one hereditary, four symptomatic (cases of two ataxias, one dystonia and one stroke) two psychogenic and one case of startle epilepsy. Symptoms were began in puberty in hereditary case, these were began with primary neurodegenerative process in symptomatic cases. Only herediatriy case had positive family history for the increased startle.The symptoms are suppressed by the use of clonazepam in seven cases. Increased startle reaction is rarely questioned in daily practice. Diagnosis of this rare disorder can reach us the solutions to improve quality of life of patients.

Key words: startle response, startle, epilepsy, pathological startle.

GİRİŞ

İrkilme (startle) tüm memelilerde motor, otonom ve emosyonel bir yanıt şeklindedir. İrkilme yanıtı serebral maturasyonun ilk döneminde abartılı yanıt olarak kabul edilen 'Moro refleksi' olarak karşımıza çıkar ve yaşamın birinci yılından itibaren hayatın tümünde yaşanan fizyolojik şeklini alır (1). İrkilme üç ayrı grupta ele alınır: Birinci grup (tip 1); tipik örneği hiperekpileksi sendromu olan ve küçük bir uyaran ile şiddetli irkilme yanıtının görüldüğü olguları içerir. İkinci grupta (tip 2) kompleks bir yanıt ile devam eden normal bir irkilme yanıtı mevcuttur. Startle epilepsi bu gruptadır. Üçüncü grup (tip 3) ise etyopatolojik açıdan sınıflanamayan olguları içerir (2). Ancak yanıtın abartılı halde olması yada normal bir refleks yanıtına rağmen, refleksi takiben farklı nörolojik tabloların ortaya çıkması durumunda tedavi gerektiren patolojik bir süreç halini alır (3). Burada 2011-2014 yılları arasında genel nöroloji polikliniğimizde görülen 4500 hasta içerisinde kart bilgileri taranarak ulaşılan 9 artmış irkilme olgusuna ait özellikler ve hastalığa ait güncel bilgiler gözden geçirilmiştir.

OLGU SUNUMLARI

Olgu1. Yetmiş yaşında kadın hastanın özgeçmişinde bilinen hipertansiyon ve hiperlipidemi öyküsü mevcuttu. Oniki yaşından bu yana özellikle stresli dönemlerinde aşırı irkilmeleri olan hastanın irkilmeleri ani ve yüksek sesletetikleniyordu. Hasta bu ataklarda elinden sıklıkla bir şeyler düşürüyordu. Öyküsünde anne ve anneannesinde de benzer artmış irkilme tablosunun varlığı öğrenildi. Beyin manyetik rezonans görüntülemesi (MRG)'nde iskemik değişiklikler dışında patoloji saptanmadı. Rutin elektroensefalografi (EEG) incelemesi sırasında ani el çarpma şeklinde sesli uyaran yapıldı. Ancak ortaya çıkan irkilme yanıtı sırasında ve diğer EEG kayıtlarında nöronal hipereksitabilite bulgusu saptanmadı. Hastaya

klonazepam 0.5 mg/gün dozunda verildi. İrkilmeler yarıya yakın oranda azaldı. Klonazepam hastada gündüz uykuluğa yol açtığı için daha fazla artırlamadı ve tedaviye valproik asit 1000 mg/gün eklendi. Hastanın irkilmeleri tama yakın orandakayboldu.

Olgu2. Boyunda kasılma şikâyeti ile başvurduğu klinikte servikal distoni (laterokollis) tanısı alan 19 yaşındaki kadın hastanın işitsel ve dokunsal uyaranla tetiklenen yaygın irkilme reaksiyonu mevcuttu. Ailede benzer hastalık öyküsü saptanmadı. Servikal distoninin ve aşırı irkilme reaksiyonunun ergenlik döneminde başladığı öğrenildi. Bu şikâyetlerine yönelik fluoksetin ve propranolol kullanılmış ancak yarar görmemişti. Hastanın beyin MRG ve EEG'si normal sınırlarda bulundu. Servikal distoniye yönelik, dört ay aralıklarla, lokal botulinum toksini tedavisine başlandı. İrkilmelere yönelik klonazepam 0.5 mg/gün verildi. Hastanın şikâyetleri tama yakın düzeldi.

Olgu3. Elliye yaşındaki kadın hastanın 3 yıldır devam eden kasılmaları ve sese karşı aşırı hassasiyeti vardı. Atak sırasında boyunda kasılma hissini takiben, tüm vücutta irkilmeler oluyordu. Beyin MRG ve EEG'si normal sınırlarda değerlendirildi. Özgeçmişindeki opere papiller tiroid karsinomu olan olguda yapılan paraneoplastik antikörler/otoimmün ensefalit paneli (anti-Hu, anti-Yo, anti-Ri, anti-Ma2, CV2, amfifizin / voltaja bağlı kalsiyum ve potasyum kanal antikörleri, NMDA, GABA, LGII reseptör antikörleri) ve beyin omurilik sıvısının biyokimyasal incelemeleri normal olarak değerlendirildi. Öyküsü daha detaylı sorgulandığında üç yıl önce bir psikolojik travma yaşadığı, post-travmatik stres bozukluğu tanısı aldığı ve irkilmelerinin bu dönemde ortaya çıktığı öğrenildi. Psikiyatri konsültasyonu sonrası başlanılan 50 mg/gün paroksetin ve 0,5 mg/gün klonazepam tedavisi ile irkilmelerde belirgin azalma gözlemlendi.

Olgu 4. Yetmişbir yaşında hipertansif kadın hasta, eş kaybından sonra, beş yıldır yaygın anksiyete bozukluğu ve

depresyonlarıyla takip edilmekte olduğu Psikiyatri polikliniğinden irkilme yakınması nedeniyle gönderildi. Mirtazapin 30 mg/gün ve alprozolam 0,5 mg/gün kullanıyordu. Yüksek sesle çok sık irkildiği öğrenilen hastanın EEG ve MRG tetkikleri normal sınırlarda değerlendirildi. Ailede benzer hastalık öyküsü saptanmadı. Klonazepam 0,5 mg/gün eklendi. 2 hafta sonra şikâyetlerinde büyük ölçüde azalma görüldü.

Olgu 5. Yetmiş dört yaşında erkek hastanın özgeçmişinde hipertansiyon, Tip 2 diyabetes mellitus ve atrial fibrilasyon öyküsü mevcuttu. Sağ serebellum ve bulbus yarısında gelişen iskemik infarktten bir yıl sonra sesliuyanarla irkilmeleri başladı. EEG bulguları normal sınırlardaydı. Polisomnografisinde santral uyku apne sendromu ve belirgin oksijen desatürasyonu saptandı. CPAP(Continuous Positive Airway Pressure-Sürekli Pozitif Havayolu Basıncı) kullanımı ile irkilmeler büyük ölçüde azaldı. Eklene 0,5 mg/gün dozundakiklonazepam tedavisi ile de semptomları tamamen kayboldu.

Olgu 6. Kırkdört yaşında, perimenopozal dönemdeki kadın hasta, iki yıldır olan sık başağrısı ve uykuya dalma güçlüğüşikâyetleri ile başvurdu. Şikâyetleri kronik gerilim tipi başağrısı ve psikofizyolojik insomni ile uyumlu bulundu. Nörolojik muayenesi normaldi. Onbeş yıldır Behçet Hastalığı nedeniyle kolşisin 1 mg/gün, prednizolon 2,5 mg/gün, anksiyete bozukluğu nedeniyle paroksetin 20 mg/gün kullanıyordu. Ayrıca hastanın iki yıldır özellikle yüksek sesle ve ani dokunma ile tetiklenen irkilmeleri olduğu öğrenildi. Beyin MRG, MR venografi ve EEG tetkikleri normaldi. İrkilmeler için klonazepam 0,5 mg başlandı ve tedricen 1,5 mg/gün dozuna kadar arttırıldı. Anlamli düzelme olmadı. Hasta Psikiyatri hekimine yönlendirildi ve yaygın anksiyete bozukluğu tanısıyla, paroksetin kesilerek, venlafaksin 300 mg/gün, mirtazapin 30 mg/gün tedavisi başlandı. Hastanın şikâyetleri 1 ay sonra tama yakın düzeldi.

Olgu 7. Otuzdört yaşında erkek hasta14 yaşından beri spinoserebellar ataksi tanısı ile

izlenmekte olup son iki yıldır tekerlekli sandalyeyebağımlıydı. Anne babası ikinci dereceden akraba olan hastanın ailesinde benzer hastalık öyküsü saptanmadı. İki yana belirgin spontan nistagmusu ve ağır serebellar dizartrisi mevcuttu. Beyin MRG'sinde serebellumda ve beyin sapında atrofi saptandı. Son dört yıldır yüksek ve ani seslerde aşırı irkilme reaksiyonu mevcuttu. Klonazepam 0,5 mg/gün tedavisi ile şikâyetlerde belirgin düzelme sağlandı.

Olgu 8. Yirmidört yaşında erkek hastada; sekiz yaşından bu yana giderek artış gösteren titubasyon, üst ekstremitelerde distalde belirgin aksiyon tremoru, serebellar dizarti ve ataksi mevcuttu. Genetik olarak 45 GAA tekrarı gösterilen Friedreich ataksisi tanısı konuldu. On bir yaşından bu yana yüksek sesle tetiklenen irkilmeleri vardı. Hastanın ailesinde ataksi öyküsü mevcuttu, ancak artmış irkilme öyküsü saptanmadı. Beyin MRG incelemesinde belirgin serebellar atrofi mevcuttu. EEG'si normaldi. Tremoru nedeniyle verilen primidon 500 mg/gün ile irkilmeleri kayboldu.

Olgu 9. Onyediyedi yaşında erkek hastanın öyküsünde; hipoksik doğum, muayenesinde; mental retardasyon ve solda spastik hemiparezi mevcuttu. Hastanın 3 yaşından itibaren jeneralize tonik klonik ve miyoklonik nöbetleri vardı.Bu nöbetlere 5 yaşında ani ve yüksek sesle (zil ve telefon sesleri) tetiklenen irkilmeleri takip eden başın bir tarafa döndüğü tonik nöbetleri eklendi. Kranial MRG'de sağda frontoparyetal bölgede lökoensefalomalazi ile uyumlu görüntü ve EEG'de bu bölgeden kaynaklanan nöronal hipereksitabilite varlığı izlendi. Hasta halen valproik asit 1500 mg/gün, lamotrijin 200 mg/gün ve klonazepam 1 mg/gün kullanmaktadır. Yaşadığı çevrede ani yüksek seslerin minimuma indirilmesi önerildi. Hastanın irkilmeleri 5 yaş ile karşılaştırıldığında büyük ölçüde azalmış olup ve nöbet sıklığı ortalama 3/ay sıklığında devam etmektedir.

Olguların özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Artmış Startle yanıtı olgularının genel özellikleri.

Olgu No	Başlangıç yaşı	Komorbidite	MRG Bulgusu	Klonazepamaya yanıt	Ön tanı
Olgu 1	12	-----	-----	+	Tip 1 İdiopatik
Olgu 2	19	Servikal distoni	-----	+	Tip 1 Semptomatik
Olgu 3	57	-----	Minimal iskemik gliotik değişiklikler	+	Tip 2 Psikojen
Olgu 4	71	Depresyon	Minimal iskemik gliotik değişiklikler	+	Tip 2 Psikojen
Olgu 5	74	Stroke	Sol bulbus ve serebellumda infarkt	+	Tip 1 Semptomatik
Olgu 6	44	Behçet H Anksiyete bozukluğu	-----	-	Tip 2 Psikojen
Olgu 7	36	Sipinoserebellar ataksi	Beyin sapı ve serebellumda atrofi	+	Tip1 Semptomatik
Olgu 8	11	Freidreich ataksisi	Serebellar atrofi	Kullanılmadı	Tip1 Semptomatik
Olgu 9	5	Startle epilepsi	Yaygın beyaz cevher hasarı	+	Tip2 Startle epilepsisi

TARTIŞMA

Bu olgu serisinde, nadir görülen bir durum olan, artmış irkilme yanıtı gözden geçirilmiştir. Oldukça heterojen bir hastalık grubunda ortaya çıkan bu yanıtının insidansına ait literatür bilgisi yoktur. Ancak genel nöroloji polikliniğine başvuran hastalardan oluşan serimizde bu oran %0.2 olarak bulunmuştur.

İrkilme refleksinin en tipik örneği olan işitsel irkilme refleksine,80desibel (dB)'den büyük uyarılar neden olur. Bu refleks, kohlear nukleusu kaslarla ilişkilendiren bir beyinsapı refleksidir. Amigdala, hipokampus, stria terminalis ve anterior singulat korteksin refleksi modüle ettiği düşünülmektedir(4, 5).İnsanda 100 dB'in üzerindeki seslerde, ilk olarak orbiküler kaslarda (latans:~40 ms.) sonrasında masseter kaslarda (latans:40-60 ms.)ve sonrasında iseboyun, gövde ve ekstremite kaslarında benzer yanıtlar oluşur. Normalde uyarı tekrarlandığında refleksin habitue olması beklenir (6).

Artmış irkilme yanıtı çeşitli nöropsikiyatrik hastalıklara işaret edebilir. Etyopatolojik açıdan üç grupta ele alınmaktadır: Birinci gruptaki hastalıklarda (tip 1),çok hafif bir uyarı ile, hastaya önceden söylene bile şiddetli bir irkilme yanıtı ortaya çıkar. En iyi bilineni hiperekpleksi sendromudur. İkinci grupta (tip 2) irkilmeye başlayan kompleks bir yanıt ortaya çıkar veya davranışsal bir anormallik eşlik edebilir. Refleksin ortaya çıkardığı yanıt tip1'den daha uzun sürelidir. Bu motor veya davranışsal motifler epileptik ya da kültüre özgü olabilir. **Tablo-2'** de anormal irkilme yanıtının alt tipleri gösterilmiştir (1).

Hiperekpleksi; en sık akustik ya da taktil stimulusla tetiklenen, her seferinde ortaya çıkanve önceden uyarı ile kaybolmayan bir klinik sendromdur. En sık formu herediter olandır. Bu olgularda artmış startle doğumdan hemen sonra ortaya çıkar. Stiff-baby sendromu da denilen bu tablo, dokunma ve sesle gövde

ve ekstremitelerinde şiddetli bir kasılma, yumruk açma ve titreme ile karakterizedir.

Tablo 2. Anormal startle tipleri

1.TİP 1- PRİMER ARTMIŞ STARTLE (Hiperekpleksi) -Hereditör
-Semptomatik
Beyin sapı hastalıkları (Ensefalit, hemoraji)
Katı kişi sendromu (Stiff person Sendromu).
Tetanoz
Striknin intoksikasyonu
-İdiopatik
2.TİP 2-SEKONDER ANORMALLIK İÇEREN PRİMER NORMAL STARTLE
Startle epilepsi
Kültüre-bağlı startle savranışları (Filipinler-malimali, Sibirya-myriachit, Malezya-Latah, Güney ABD-Goosey, Kanada-Jumping Frenchmen of Maine)
Psikojenik startle
3.TİP 3-TANIMLANAMAYAN
Talamik lezyonlar (İnflamatuar ve vasküler)
Post travmatik stres bozukluğu
Tourette Sendromu
İlaç intoksikasyonları veya çekilmeleri
Demans
Meinck 2007(1)

Mental gelişim normal olup, adolesan döneme kadar yürüyüş bozukluğu genellikle devam eder, uyarılabilirlik ise ömür boyu sürer (7). Glisin inhibitör bir nörotransmitter olup beyin sapı ve spinal kord üzerinden kas tonusunun nöral regülasyonunda önemli rol oynar. Hiperekpleksi olgularının %30'unda 5q32 geni tarafından kodlanan glisinin alfa 1 reseptörünün mutasyonu saptanır. Bu mutasyonun varlığında nöronal klor kanalında bir fonksiyon bozukluğu oluşur. Bu durum hastalığın bir kanalopati olduğuna işaret eder (8). Olgu serimizde sadece olgu 1'in aile öyküsü hiperekpleksi açısından pozitif

bulunmuş, ancak herhangi bir genetik analiz yapılamamıştır.

Beyin ve beyin sapı lezyonlarında, stiff person (katı kişi) sendromunda, striknin zehirlenmesinde ve tetanozda görülen irkilme reaksiyonu semptomatik aşırı irkilme yanıtı olarak bilinir (1). Bu tablolarda oluşan aşırı bir uyarılabilirlik, gövde ve ekstremitelerde şiddetli kas spazmlarına, opistotonusa, risus sardanicusa ve laringospazma yol açabilir (9). Hereditör ve semptomatik aşırı irkilme tablolarında klonazepam 1 mg/gün ilk seçenektir (10). Bizim olgu serimizde 3 olguda (Olgu 5-7-8) beyin sapı ve serebelluma ait patolojilerden kaynaklanan startle reaksiyonu düşünüldü. Bu hastaların ikisi klonazepam tedavisine dramatik yanıt verirken, Friedreich ataksisi tanı olgunun (Olgu 8) tremoru için verilen primidon tedavisi ile irkilmeleri kayboldu.

Startle epilepsi refleks epilepsiler grubunda ele alınır (11). Olguların çoğunda, frontal, fronto-parietal lezyonlar ve malformasyonlar sıklıkla rapor edilmektedir. Akustik uyarın en sık sebeptir. Genellikle tonik kasılma, konuşmanın durması ve başın rotasyonu şeklinde kliniğe yansır (12). Bizim serimizde 5 yaşından bu yana işitsel uyarınla tetiklenen Startle epilepsi olgusu yer almaktadır (Olgu 9). Olgumuz üçlü antiepileptik tedavi altında 3/ay sıklığında nöbetle izlenmektedir.

Psikojen artmış irkilmenin tanısı zordur. Öncelikle hastanın psikiyatrik öyküsü dikkatle alınmalı, gerekirse nörofizyolojik testler ayırıcı tanı için planlanmalıdır (13). Olgu serimizde psikojenik artmış irkilme yanıtı 3 olgu vardı (Olgu 3, 4, 6). Olgulara ait görüntüleme ve nörofizyolojik incelemeler normal bulundu. Bu hastalardan biri klonazepam kullanımından yarar görmedi ancak psikoterapi ve etkili dozda antidepresanla irkilmeleri kayboldu (Olgu 6).

Kültüre özgü davranışsal anormallikleri içeren artmış irkilme olgularını bazı sosyal ve etnik gruplarda tanımlanmıştır. Bu olgularda özellikle işitsel uyarınla artmış irkilmeyi takiben; ziplama, ekolali, ekopraksi, koprallı

gibi anormal davranışlar izlenir. Maine'nin zıplayan Fransız adamları (Jumping Frenchman of Maine), Güney Amerikalı Acadianlar (Ragin, Cajuns, Goosey), Güneydoğu Asyalı düşük sosyokültürel düzeyli kadınlar (Latah, Yaun, Mali-Mali) gibi gruplar literatürde tartışılmıştır (13).

Artmış irkilme reaksiyonu, günlük pratikte her zaman sorgulamadığımız ve tanı konulmadığı takdirde, düşme nedeniyle ciddi problemlere yol açabilecek klinik bir durumdur. Tedavisinde literatür ile uyumlu olarak, kendi olgu serimizde de düşük doz klonazepam ile anlamlı düzelmeler sağlanmıştır. Bu nedenle hastaları değerlendirirken irkilme reaksiyonunun varlığını sorgulamak önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Meinck HM. Startle and its disorders. *Neurophysiol Clin*: 2006; 36 (5-6):357-364.
2. Andermann F, Keene DL, Andermann E, Quesney LF. Startle disease or hyperekplexia: further delineation of the syndrome. *Brain*:1980;103(4):985-997.
3. Dreissen YE, Tijssen MA. The startle syndromes: physiology and treatment. *Epilepsia*: 2012;7:3-11.
4. Gómez-Nieto R, Horta-Júnior Jde A, Castellano O, Millian-Morell L, Rubio ME, López DE. Origin and function of short-latency inputs to the neural substrates underlying the acoustic startle reflex. *Front Neurosci*: 2014;25;8:216.
5. Götz T, Janik VM. Repeated elicitation of the acoustic startle reflex leads to sensitisation in subsequent avoidance behaviour and induces fear conditioning. *BMC Neurosci*: 2011;13:12:30.
6. Grillon C, Baas JA. A review of the modulation of the startle reflex by affective states and its application in psychiatry. *Clin Neurophysiol*: 2003;114(9):1557-1579.
7. Rønne MS, Nielsen PB, Mogensen CB. Stiff baby syndrome is a rare cause of neonatal hypertonicity. *Ugeskr Laeger*: 2014;24:176.
8. Bode A, Lynch JW. The impact of human hyperekplexia mutations on glycine receptor structure and function. *Mol Brain*: 2014; 9:7:2.
9. Becker K, Becker C, Breiting H. The inhibitory glycine receptor as a model of hereditary channelopathies. In: *Channelopathies* (eds. Lehmann-Horn F) Amsterdam, Elsevier BV, 2000 p.195.
10. McAbee GN. Clobazam-Clonazepam Combination Effective for Stimulus-Induced Falling in Hyperekplexia. *J Child Neurol*: 2014 Jan 21[Epub ahead of print].
11. Baysal L, Bebek N, Baykan B. Fotosensitivite ve Reflex epilepsiler. *Epilepsi*: 2014;20: 23-31.
12. Job AS, De Palma L, Principe A, et al. The pivotal role of the supplementary motor area in startle epilepsy as demonstrated by SEEG epileptogenicity maps. *Epilepsia*: 2014;55(8):85-88.
13. Ertan S, Uluduz D, Ozekmekçi S, et al. Clinical characteristics of 49 patients with psychogenic movement disorders in a tertiary clinic in Turkey. *Mov Disord*: 2009;24(5):759-62.