

Mitokondriotauteihin liittyvä epilepsia & EEG- löydökset

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Laatija:

Julius Särkilähti

Ohjaaja:

LT, apulaisprofessori Martikainen Mika

29.03.2022

Turku

Turun yliopiston laatu järjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck -järjestelmällä.

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Oppiaine: Neurologia

Tekijä(t): Särkilahti Julius

Otsikko: Mitokondriotauteihin liittyvä epilepsia & EEG-löydökset

Ohjaaja(t): LT, apulaisprofessori Martikainen Mika

Sivumäärä: 24 sivua

Päivämäärä: 29.03.2022

Tiivistelmä

Mitokondriotauteihin liittyvä epilepsia & EEG-löydökset

Mitokondrioita on jokaisen aitotumallisen solun solulimassa, jossa niiden tärkein tehtävä on vastata aitotumallisten solujen soluhengityksestä. Mitokondrioiden toimintaa ohjaavat mitokondrioiden oman DNA:n lisäksi solun tumän DNA:n nukleaariset geenit. Mitokondriotaudeilla tarkoitetaan tavallisimmin geneettisesti määräytyviä sairauksia, jotka johtavat mitokondriaalisen hengitysketjun toimintahäiriöön. Geneettiset viat voivat sijaita sekä mitokondriaalisessa DNA:ssa että nukleaarisessa DNA:ssa ja ne voivat periytyä autosomaalisesti vallitsevasti tai peittyvästi, maternaalisesti tai X-kromosomaalisesti. Tässä syventävien työssä kartoitettiin mitokondriotauteihin liittyvän epilepsian yleisyyttä, hoitokäytäntöjä ja ennustetta Varsinais-Suomen sairaanhoitopiirin alueella (VSSHP).

VSSHP:n alueen tunnetuista mitokondriotautipotilaista koottiin epilepsiapotilaiden kohtaustyyppi, aivosähkökäyrä- eli elektroencefalografialöydökset (EEG), pään MRI-löydökset ja antiepileptiset lääkkeet sekä niiden yleisyys taulukkoon.

Mitokondriotauteihin sairastuneiden naisten keskuudessa epilepsia oli yleisempää kuin miesten. Epilepsian sairastaneet kuolivat nuorempina koko aineistoon verrattuna. Epilepsian esiintyvyys oli suurinta geenidiagnooseissa: m.3243A>G, m.8344A>G ja *POLG* W748S homotsygootti. Lisäksi todettiin, että yleisin EEG-löydös epilepsian sairastaneilla oli yleishäiriö. Levetirasetaami oli eniten käytetty antiepilepti sekä epilepsian, että status epilepticuksen sairastaneista. Mitokondriotaudissa epilepsia liittyy siis usein huonompaan ennusteeseen ja lyhyempään elinikään. Mitokondriotautilien status epilepticus on usein vaikeahoitoinen ja huonoennusteinen joten hoitoja täytyy siis edelleen kehittää.

Avainsanat: Mitokondriotauti, EEG, epilepsia, kohtaustyyppi

Sisällysluettelo

1	Johdanto	4
1.1	Mitokondriot ja niiden toiminta	4
1.2	Mitokondriotaudit	4
1.3	Mitokondrioiden DNA	5
1.4	Nukleaariset geenit mitokondriotautien taustalla	6
1.5	Mitokondriaalinen hengitysketju	6
1.6	Mitokondriotautien tunnistaminen	8
1.7	Mitokondriotautien hoito	9
2	Tavoitteet	10
3	Tausta	11
4	Aineisto ja menetelmät	12
5	Tulokset	14
6	Johtopäätökset	20
	Lähteet	22

1 Johdanto

1.1 Mitokondriot ja niiden toiminta

Mitokondriot ovat soluelimiä, joita on jokaisen aitotumallisen solun solulimassa. Mitokondriot vastaavat aitotumallisten solujen soluhengityksestä. Mitokondrioilla on oma DNA (mtDNA). Mitokondrioiden määrä vaihtelee solujen ja kudostyyppien välillä sadoista tuhansiin. MtDNA:n määrä ei myöskään ole vakio, vaan eri mitokondrioiden välillä voi mtDNA:n määrä vaihdella (välillä 2–10). (1)

Mitokondrioiden toimintaa ohjaavat mitokondrioiden oman mtDNA:n lisäksi myös solun tumen DNA:n geenit eli nukleaariset geenit (noin 1 500). (2) Mitokondriot toimivat soluissa energian tuottajina ja niissä tapahtuu monenlaisia solujen energiatuotantoon liittyviä tapahtumia, kuten oksidatiivinen fosforylaatio, rasvahappojen beetaoksidaatio, sitruunahappokierto sekä soluhengitys. Mitokondrioiden tärkein tehtävä on muuttaa hapen avulla ravinnon energia adenosiinifosfaatiksi (ATP). ATP:n tuotantoon keskeisesti osallistuvat sitruunahappokierto, rasvahappojen beetaoksidaatio ja mitokondriaalinen hengitysketju. (3) Mitokondrioilla on tämän lisäksi muitakin tehtäviä, esimerkiksi rauta-rikkiproteiinien tuotanto. Rauta-rikkiproteiinit ovat välttämättömiä useissa soluprosesseissa, kuten katalyysissä, elektroninsiirrossa ja erilaisissa solujen säätelyprosesseissa (4-5). Mitokondriot toimivat myös vapaiden happiradikaalien lähteenä ja osallistuvat solujen kalsiumtasojen säätelyyn (6), apoptoosiin sekä rasvahappojen, aminohappojen ja steroidien metaboliaan (7).

ATP:tä tarvitaan hermostossa normaaliin synaptiseen hermovälitykseen sekä hermosolujen normaaliin toimintaan. Sillä on myös keskeinen rooli synaptisten välittäjäaineiden synteesissä, kalsiumtasapainon ylläpidossa, hapetus-pelkistysreaktioissa, hermosolujen kuolemassa sekä reaktiivisten happiradikaalien käsittelyssä. (8–9)

1.2 Mitokondriotaudit

Mitokondrioiden hengitysketjun oksidatiivisella fosforylaatiolla solut tuottavat hapen sekä hiilihydraattien ja rasvahappojen avulla ATP:tä soluhengityksessä. Tavanomaisesti mitokondriotaudeilla tarkoitetaan joukkoa geneettisesti määräytyviä sairauksia, jotka johtavat mitokondriaalisen hengitysketjun toimintahäiriöön, jolloin soluhengitys ja täten myös ATP-tuotanto on puutteellista. (1,8–9).

Mitokondriotaudit ovat tautiryhmänä suuri ja ilmiänsultaan moninainen joukko, ja ne voivat ilmetä missä iässä ja missä kudoksessa tahansa (10). Vastasyntyneistä 1/4000-5000 on mitokondrioiden

energiantuotannon perinnöllinen häiriö (3). Vaikeat mitokondriotaudit ilmenevät usein elämän alkuvaiheessa ja voivat johtaa varhaiseen kuolemaan. Toisaalta osa mitokondriotaudeista ilmenee usein vasta aikuisiällä, ja oirekuva voi olla lievä (3). Mitokondriotaudit voivat periytyä autosomaalisesti vallitsevasti tai peittyvästi, maternaalisesti tai X-kromosomaalisesti. (1).

1.3 Mitokondrioiden DNA

Mitokondrioiden DNA (mtDNA) periytyy maternaalisesti eli äidiltä, kun taas siittiöiden mtDNA ei periydy jälkeläisille. Kuitenkaan yksittäisiin, itusolulinjaan ilmaantuneisiin mtDNA-deleetioihin liittyvä mitokondriotauti ei yleensä periydy. (2) MtDNA:ssa tapahtuvien mutaatioiden määrä on suuri, mikä johtuu pääosin siitä, ettei mtDNA:lla ole kunnollisia korjausmekanismeja (2). Koska mutaatioita tapahtuu paljon eikä korjausmekanismeja juuri ole, vaihtelee mutatoituneen mtDNA:n määrä kudosten välillä. Mitokondriotautien ilmentyminen ja vaikeusaste ovatkin yleensä pitkälti verrannollisia mutatoituneen mtDNA:n määrään (2).

Pistemutaatio m.3243A>G on *MT-TL1*-geenin mutaatio, joka koodaa mitokondriaalisen leusiinin siirtäjä-RNA:ta (tRNA). Tämä pistemutaatio on yksi yleisimmistä mitokondriotautien syistä molekyyalitasolla. (1) Mitokondriotaudeista osa tunnetaan oireyhtyminä. Pistemutaatiosta mtDNA:ssa johtuvia oireyhtymiä ovat mm. MERRF (engl. myoclonus epilepsy with ragged-red fibers) ja MELAS-tauti (engl. mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, stroke-like episodes), jotka ovat mitokondriotaudin oireyhtymistä keskeisimpiä epilepsian suhteen (11,12). MELAS-taudissa tyypillistä on mitokondrioperäinen myopatia, enkefalopatia ja maitohappoasidoosi (11,13). Se on aivoperäinen sairaus ja pistemutaation m.3243A>G keskeisin ilmiö (12,13). MERRF eli myokloninen epilepsia tai repalesyyt oireyhtymässä taas esiintyy myoklonusepilepsiaa, ja siihen liittyy keskeisesti pistemutaatio m.8344A>G (12,13). Epilepsian suhteen keskeisiä ovat myös sporadisista yksittäisistä mtDNA-deleetioista tyypillisimmät ilmiöt, krooninen etenevä ulkoinen silmälihasheikkous PEO/CPEO (engl. [chronic] progressive external ophthalmoplegia) ja KSS (engl. Kearns-Sayre syndrome) eli Kearns–Sayren oireyhtymä (13). KSS:lle tyypillistä on silmälihasten heikkous, verkkokalvon pigmenttirappeuma, sydämen johtumishäiriö ja aivo-selkäydinnesteen proteiinipitoisuuden lisääntyminen. (11) Pearsonin oireyhtymä on myös mtDNA:n deleetiosta aiheutuva, ja sille tyypillistä on haiman eksokriinisten toimintojen häiriö, munuaisvaurio, kasvuhäiriö ja megaloplastinen anemia. (11).

1.4 Nukleaariset geenit mitokondriotautien taustalla

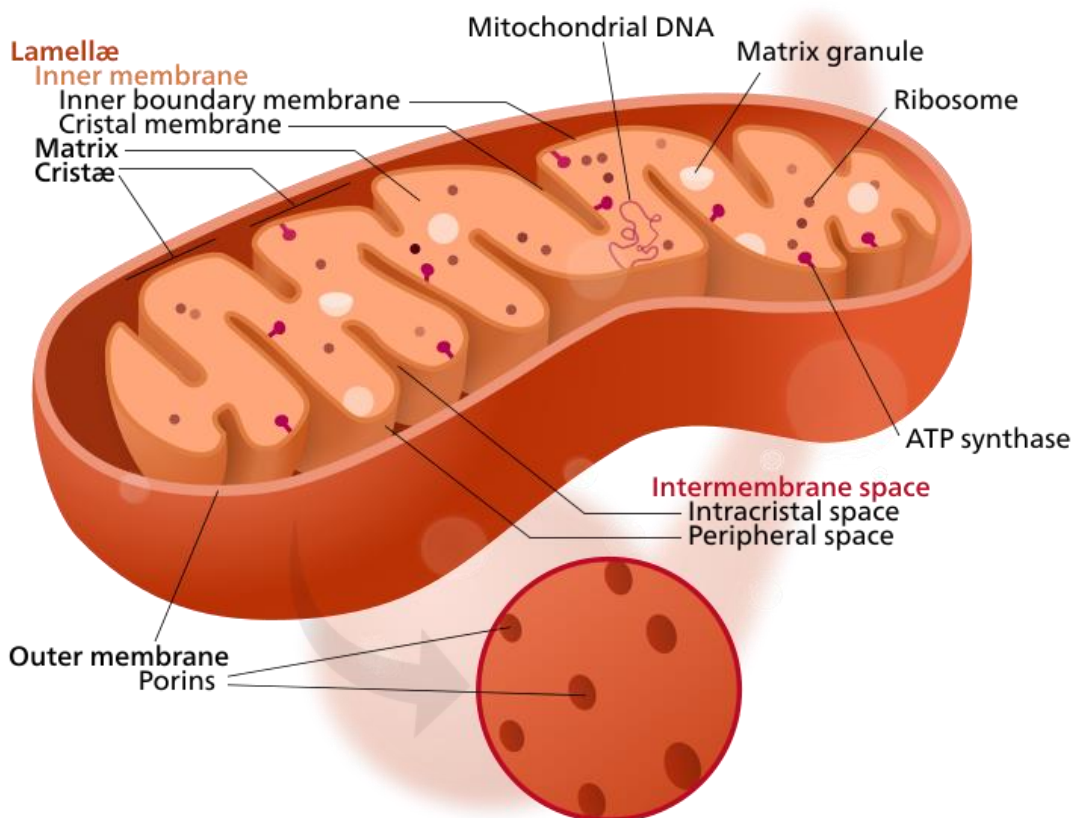
Mitokondrioiden protenomi eli joukko proteiineja, joita mitokondrio tarvitsee toimiakseen, sisältää 1100–1300 proteiinia. MtDNA koodaa mitokondrioiden protenomista vain 13:a, joten solun tuman DNA:n geenit koodaavat loput protenomista. Tämän vuoksi jopa 7%:a solun tuman geneistä on mitokondrioiden käytössä mitokondrioiden protenomin tuotossa. Tämän vuoksi Mendelin säännöt periytyvyydestä pätevät myös suurimpaan osaan mitokondriotaudeista. (11)

Nukleaarisen DNA:n geenivirheen aiheuttamista mitokondriotaudeista yleisimpiä ovat sairaudet, joihin liittyy mtDNA:n instabiliteetti. Nukleaarisen DNA:n aiheuttama instabiliteetti mtDNA:ssa aiheuttaa kudoksiin mtDNA:n deleetioiden kertymistä tai mtDNA:n vähentymistä. MtDNA:n muutokset ovat tällöin sekundaarisia, koska ne aiheutuvat nukleaarisen DNA:n virheistä kohdissa, jotka koodaavat mtDNA:ta korjaavia, kahdentavia tai prosessoivia proteiineja. Tällaisten muutosten aiheuttamat mitokondriotaudit periytyvät siis autosomissa vallitsevasti tai peittyvästi eivätkä maternaalisesti. (11)

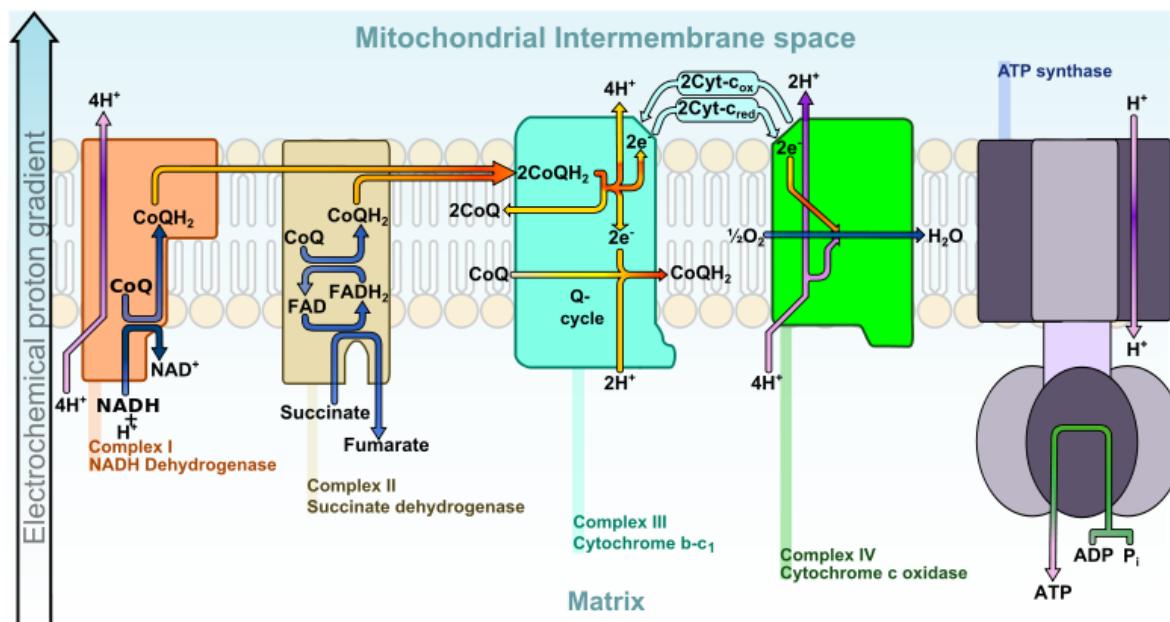
Yleisimpiä nukleaaristen geenivirheiden aiheuttamia mitokondriotauteja ovat DNA-polymeraasi gamman (*POLG*) geenivirheet (11). Myös DNA-helikaasi Twinklen mutaatiot, jotka sijaitsevat *TWINK*-geenissä, aiheuttavat *POLG*-tyyppisen taudinkuvan. Suomen yleisin periytyvä ataksiatauti on resessiivisesti periytyvä MIRAS (engl. mitochondrial recessive ataxia syndrome). MIRASin yleisin geenivirhe on *POLG*-geenissä, ja sen kantajia on noin 1 100 / 100 000 suomalaisista. (11) MIRAS ilmenee teini-ikäen epilepsiaautina tai aikuisiän ataksia-polyneuropatiana. (11)

1.5 Mitokondriaalinen hengitysketju

Mitokondriaalinen hengitysketju (MHK; kuva 2) sijaitsee poimuttuneella mitokondrion sisäkalvolla (kuva 1) ja koostuu proteiinikomplekseista. MHK vastaa ATP:n tuotannosta. MHK:n proteiinikompleksiin kuuluu useita satoja proteiineja, joiden tuotanto ja oikeanlainen toiminta ovat riippuvaisia tuman DNA:n ja mtDNA:n proteiinisynteesien koordinaatiosta. MHK:n proteiinikompleksien tuotantoon osallistuu tämän lisäksi myös kokoojaproteiineja, joiden toiminnan ja tuotannon tulee myös olla oikeanlaista, jotta hengitysketju toimisi oikein. Mitokondriaalisen hengitysketjun oikeanlainen toiminta on siis monen geenin summa ja edellyttää hengitysketjuun tarvittavien proteiinien virheetöntä tuotantoa. (11).



Kuva 1 Mitokondrion rakenne kuvattuna. Mitokondriaalinen hengitysketju sijaitsee mitokondrion sisäkalvolla. ATP-syntaasi merkittynä kuvaan erikseen mitokondrion sisäkalvolle. Mitokondriaalinen DNA = Mitochondrial DNA. ATP-syntaasi = ATP synthase. Sisäkalvo = Inner membrane. https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Mitochondrion_mini.svg



Kuva 2 Mitokondriaalinen hengitysketju (MHK). Ulko- ja sisäkalvon välinen tila = Mitochondrial Intermembrane space. Sisäkalvon sisäpuoli eli matriksi = Matrix. https://commons.wikimedia.org/wiki/File:ETC_electron_transport_chain.svg

1.6 Mitokondriotautien tunnistaminen

Mitokondriotautien tunnistaminen on usein hankalaa, koska mitokondriotautien kliininen kuva on hyvin vaihteleva. (3,8,14,15) Tunnistamista hankaloittaa myös se, että taudinkuva vaihtelee etenkin imeväis-, leikki- ja kouluikässä. (3,8,14,15) Eri kudostyypeissä on eri määrä mitokondrioita, runsaimmin kuitenkin lihaksistossa, aivoissa, maksassa ja munuaisissa. Mitokondriotauteihin liittyvästä aerobisen energiatuotannon ongelmasta johtuen niille ovat tyypillisiä toimintahäiriöt runsaasti energiaa kuluttavissa elimissä, kuten aivoissa ja lihaksissa. Lapsilla esiintyvät usean kudostyyppin ja elinryhmän oireet ja löydökset usein viittaavat mitokondriotauteihin. Mitokondriotauteihin viittaavat myös positiivinen sukuhistoria ja erityisesti maternaaliseen periytymiseen sopiva sukuhistoria. On olemassa myös eräitä laboratoriolöydöksiä, jotka voivat viitata mitokondriotauteihin; näitä ovat lihasoireisten potilaiden kohonnut CK tai FGF21, likvorin kohonnut maitohappoasidoosi tai laktaatti tai poikkeava aminohappoprofiili virtsassa, selkäydinnesteessä tai plasmassa (3,8,14,15). FGF21 (engl. Fibroblast growth factor 21) eli fibroplastikasvutekijä 21 on kasvutekijä, jolla on lipidiaineenvaihdunnassa ja nälkävasteessa säätelevä rooli. FGF21-pitoisuuksien mittaamisen on osoitettu tunnistavan lihaksissa ilmeneviä hengitysketjun puutteita sekä aikuisilla että lapsilla (16).

Mitokondriotaudeissa esiintyvät oireet ovat usein neurologisia: myopatia, hoitoresistentti epilepsia, status epilepticus ja hypotonia. Lisäksi tajunnan tason häiriöt, dyskinesiat, aksonaalinen neuropatia, kehitysviive, ADHD-tyyppiset oireet, psykiatriset sairaudet ja sensoneuraalinen kuulovamma ovat usein esiintyviä epäspesifisiä neurologisia oireita mitokondriotaudeissa. (8,14,15).

Epilepsia on tavallinen mitokondriotauteihin liittyvä oire. Eräs tavallinen mitokondriaalisen epilepsian tyyppi on *POLG*-geenin peittyvästi periytyviin mutaatioihin liittyvä vaikea epilepsia, joka ilmenee usein lapsuus- tai nuoruusiässä (17). Resessiiviseen *POLG*-geenin mutaatioon liittyy myös maksan toimintahäiriö ja sille tyypillinen epilepsia on nopeasti pahenevaa laatua ja siihen liittyvät aivokuorella nähtävät infarktin kaltaiset muutokset (2,18,19).

Mitokondriotautien diagnostiikka perustuu sairauden kliinisiin piirteisiin, laboratorio- ja kuvantamistutkimusten tuloksiin, lihasbiopsiassa todettuihin morfologisiin muutoksiin, biokemiallisissa tutkimuksissa osoitettuun mitokondrioiden hengitysketjun toimintahäiriöön ja molekyylogeneettisiin tutkimuksiin. (3,8,14,15). Geenidiagnostiikkaan edetään siinä vaiheessa, kun kliininen oirekuva sopii mitokondriotauteihin. Noin 15% lasten ja 30% aikuisten mitokondriotaudeista johtuu mtDNA:n mutaatioista, loput solun tuman DNA:n geenivirheistä. (11)

1.7 Mitokondriotautien hoito

Hoitoja, joilla voitaisiin vaikuttaa suoraan mitokondriotautien patofysiologisiin prosesseihin ei käytännössä ole (20). Suomessa mitokondriotautien diagnostiikka ja hoito on keskitetty yliopistosairaaloihin. Hoito on pääosin oireenmukaista (3). Oireenmukaisen hoidon lisäksi mitokondriotautien hoitoon kuuluvat myös tarvittavan fysioterapian ja psykososiaalisen tuen järjestäminen sekä mitokondriotaudeista aiheutuvien sekundaaristen sairauksien, kuten diabeteksen, hyvä hoito (21).

Mitokondriotauteihin liittyvät epileptiset kohtaukset reagoivat yleensä tavanomaisiin antiepilepteihin (21). Kohtauksien ehkäisyyn käytetään usein natriumkanavasalpaajan ja bentsodiatsepiinin yhdistelmää (21). Epilepsialääke levetirasetamilla saattaa olla myös hermostoa suojaava vaikutus (21).

Taudin oireita estäviä tai lievittäviä hoitoja on viime vuosien tutkimuksissa kuitenkin löydetty. Esimerkiksi glukoosikuljettajan häiriöissä tai pyruvaattidehydrogenaasikompleksin toimintahäiriössä on osan potilaista havaittu hyötyvän ketogeenisestä dieetihoidosta. (3,8,14,15). Lisäksi on harvinaisia mitokondriaalisia entsyymipuutoksia joihin on täsmähoito, näistä esimerkkeinä CoQ10:n (koentsyymi Q10:n) puutos ja MNGIE (engl. mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy). (22)

2 Tavoitteet

Tässä tutkimuksessa kartoitettiin mitokondriotauteihin liittyvän epilepsian yleisyyttä, hoitokäytäntöjä ja ennustetta Varsinais-Suomen sairaanhoitopiirin (VSSHP:n) alueella. Tutkimuksen tavoitteina oli selvittää systemaattisesti mitokondriotauteja sairastavien ja epilepsian sairastaneiden potilaiden aivosähkökäyrä- eli elektroencefalografia- (EEG-) löydökset. Potilastietojärjestelmästä koottiin epilepsiapotilaiden kohtaustyyppi, jos se oli erikseen mainittu. Pään MRI-kuvien lausunnot käytiin myös läpi ja koottiin löydökset taulukkoon. Tavoitteena oli myös selvittää ja koota mitokondriotautien epilepsian hoidossa käytetyt antiepileptiset lääkkeet ja lääkkeiden käytön yleisyys sekä vuorokausiannos.

3 Tausta

Mitokondriotauteja aiheuttavia geenejä on tähän mennessä tunnistettu yli 350 (14). Uuden sukupolven sekvensointimenetelmien ansiosta geneettiset tutkimukset ovat aikaisempaa edullisempia ja helpommin käytössä. Myös mitokondriotautien diagnostiikassa edetään aiempaa nopeammin laajoihin geneettisiin tutkimuksiin. Viime vuosien aikana on edetty merkittävästi mitokondriotautien diagnosoinnissa, ymmärtämisessä ja ehkäisyssä. (8,14) Jo nyt on olemassa spesifejä hoitosuosituksia ja kohdennettuja hoitoja tietyille mitokondriotautien potilasryhmille. Mitokondriotautien mekanismien selvittäminen on edelleen tulevaisuudessa kuitenkin keskiössä, jotta kudosspesifisten ilmenemismuotojen syyt saataisiin selville (8). Uudenlaiset hoitomuodot kuten erilaiset lääkitykset ja geeniterapiat ovatkin tulevaisuuden tutkimusaiheita (8). Mitokondriotautien mekanismien ymmärtämisen avulla on tulevaisuudessa mahdollista löytää uudenlaisia hoitomuotoja ja parantaa mitokondriotautipotilaiden ennustetta. (8,14). Epileptisissä häiriöissä, jotka eivät ole mitokondriaalista alkuperää, on todettu sekundaarisia mitokondrioiden häiriöitä. Mitokondriohäiriöiden ja epilepsian välisen yhteyden ymmärtäminen onkin tärkeää, kun pohditaan epilepsian kouristuksia ehkäisevän lääkityksen valintaa. (9) Onkin havaittu, että vaikka natriumvalproaatti on yksi tehokkaimmista antiepilepteistä niin se aiheuttaa *POLG*-geenin mutaation kantajilla jopa kuolemaan johtavan maksan vajaatoiminnan (21).

Aiemmin tutkimuksissa on havaittu mitokondriotautipotilaiden epilepsiassa taka-aivoalueilta alkaneiden kohtausten olleen yleisiä, samoin paikallisalkuiset kohtaukset (26–27). Epileptinen toiminta kehittyy tyypillisesti yleistyneeksi toonis-klooniseksi kohtaukseksi, joka on sekä lasten- että aikuisten yleisin kohtaustyyppi (27). Paikallisalkuiset kohtaukset ja niihin liittyvät näköoireet ovat yleisiä (26). Potilaat, joilla oli *POLG*-tauti, oli myös taudinkulku fulminantimpi kuin muilla mitokondriotautipotilailla, tämä erityisesti vaikeahoitoisen epilepsian esiintymisen suhteen (28–29). Aiemmin on havaittu, että mitokondriotautipotilaiden EEG:n yleisin löydös olisi yleishäiriö (29). Toiseksi yleisin epileptisen kohtauksen luokka mitokondriotautipotilaiden epilepsiassa on paikallisalkuinen epilepsia ja sitten yleistyneet epilepsiat (29). Mitokondrionaaliseen epilepsiaan on havaittu aikaisemmissa tutkimuksissa liittyvän lapsipotilailla korostuneesti mitokondriotaudin oireyhtymätyyppinen ilmiö, kun taas aikuisilla ei oireyhtymätyyppinen ilmiö ollut yleisempi (1). Lapsi ja aikuispotilaiden välillä on havaittu eroa myös kohtaustyyppien yleisyydessä, lapsilla paikallisalkuiset olivat yleistyneitä kohtauksia yleisempiä, kun taas aikuisilla yleistyneet kohtaukset olivat paikallisalkuisia yleisempiä (1).

4 Aineisto ja menetelmät

Tutkimuksessa käytettiin retrospektiivistä, kohorttipohjaista tutkimusmenetelmää. Käytiin läpi kaikkien Tyksissä neurologian poliklinikalla tiedossa olevien mitokondriotautipotilaiden (n = 73) sairauskertomustiedot, myös jo edesmenneiden potilaiden tiedot tutkittiin. Relevantit sairauskertomustiedot käytiin läpi VSSHP:n sähköisestä potilastietojärjestelmä MIRANDASTA. Sairauskertomuksista ilmenneiden tietojen perusteella Excel-taulukkoon koottiin tiedot ja tunnistettiin potilaat, joilla on vähintään yksi EEG-rekisteröinti tehty, todettu vähintään yksi epileptinen kohtaus tai todettu status epilepticus. Taulukkoon kerättiin geneettinen diagnoosi, EEG-löydökset (sekä iktaalinen eli epileptisen kohtauksen aikainen, että interiktaalinen eli epileptisten kohtausten välillä tehdyt rekisteröinnit), ikä jolloin ensimmäinen epilepsia-kohtaus saatu ja kohtaustyyppi. Kohtaustyyppit jaoteltiin Käypä hoidon ”Epilepsiamääritelmät ja termit 2019” mukaan (31). Status epilepticus -tilanteet kerättiin myös taulukkoon, johon niiden kliininen kulku, kesto, lääkitys, EEG ja lopputulos kirjattiin. Taulukossa mainitaan myös käytetyt antiepileptilääkitykset ja aivojen kuvantamislöydökset status epilepticuksen yhteydessä.

Mitokondriotautipotilaista keskityttiin eritoten niihin, joilla oli todettu epilepsia. Käytetty lääkitys epilepsioiden aikana kerättiin ja muodostettiin tästä myös data, josta vuorokausiannoksen vaihtelu on nähtävissä. Potilaat jaettiin epileptisen kohtauksen tyyppin mukaan geenidiagnoosin perusteella. Geneettisiä diagnooseja ryhmässä olivat: mtDNA:n pistemutaatiot m.10427G>T ; m.11778G>A; m.13513G>A; m.1555A>G; m.3243A>G; m.3260A>G; m.3271T>C; m.4296G>A; m.7510T>C; m.8344A>G; m.8993T>G; sporadiset mtDNA:n deleetiot; patogeeniset mutaatiot nukleaarisisissa geneeissä *DARS2*, *MFN2*, *POLG*, ja *TWINK*; lisäksi yhdellä potilaalla oli todettu multipplelit mtDNA:n deleetiot ilman definiitivistä mutaatiodiagnoosia, ja yhdellä Leberin optikusneuropatian (LHON:n) diagnoosi ilman tietoa taustalla olevasta mutaatiosta. Nämä jaettiin ryhmiin: m.3243A>G, m.8344A>G, *POLG*, mtDNA:n sporadiset deleetiot, muut mtDNA:n mutaatiot ja muut nukleaaristen geenien mutaatiot.

	Potilaiden määrä	Epilepsia
LHON, mutaatio ei tiedossa	1	0
m.10427G>T	2	1
m.11778G>A	6	0
m.13513G>A	1	1
m.1555A>G	1	0
m.3243A>G	27	4
m.3260A>G	1	1
m.3271T>C	1	0
m.4296G>A	2	1
m.7510T>C	3	1
m.8344A>G	6	4
m.8993T>G	2	1
mtDNA:n deleetio	6	1
<i>DARS2</i>	3	0
<i>MFN2</i>	2	0
multippelit mtDNA deleetiot	1	0
<i>TWNK</i>	3	1
<i>POLG</i> G517V ja E1143G	1	0
<i>POLG</i> G517V, R722H	1	1
<i>POLG</i> W748S homotsygootti	3	3
Yhteensä	73	20

Taulukko 1 Jaottelu geenidiagnoosien mukaan. Vasemmalla pystysarakkeessa geenidiagnoosit. Taulukossa potilaiden kokonaismäärä aineistossa geenidiagnooseittain ja kuinka monella heistä oli epilepsia.

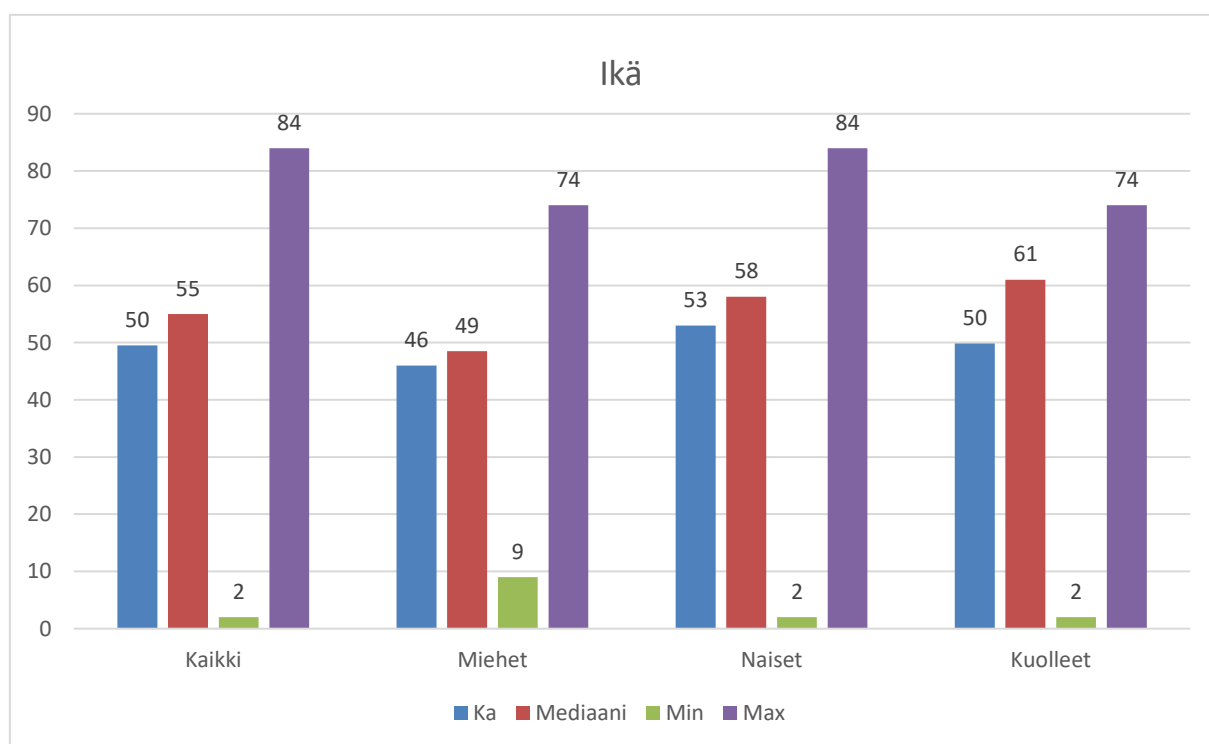
Myöhemmin keskitytään pääsääntöisesti geenidiagnooseihin, joissa epilepsiaa esiintyi (taulukko 1).

5 Tulokset

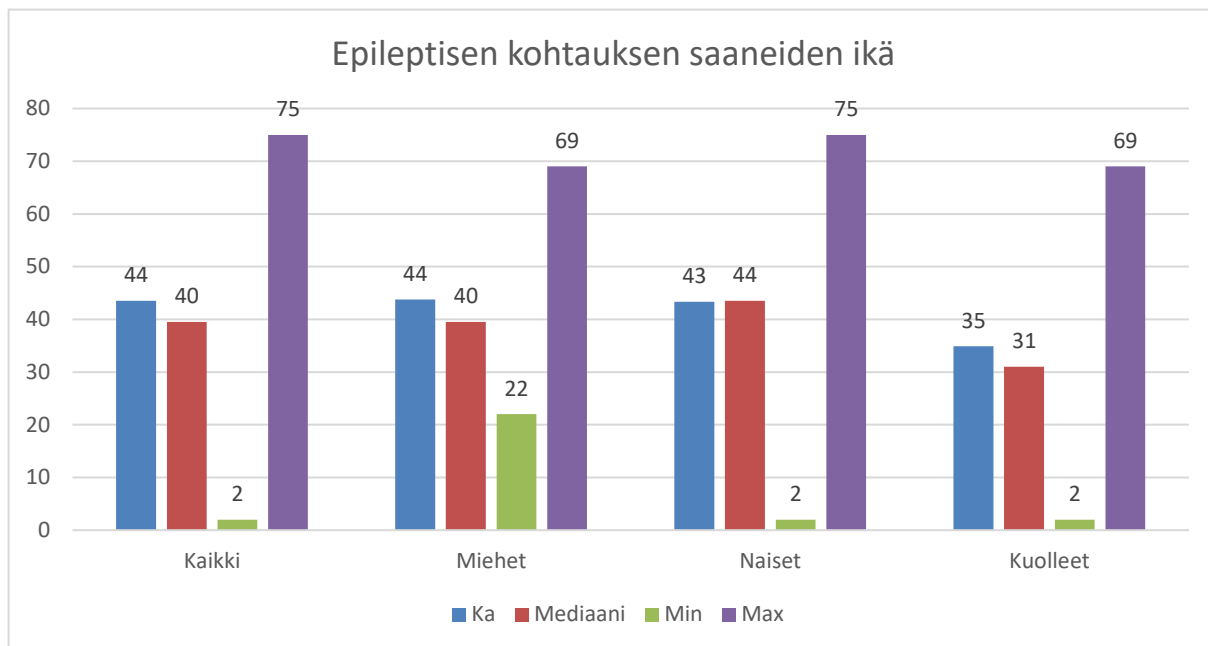
Tutkimusta tehdessä aineiston epilepsiaa sairastaneista potilaista kuolleita oli 19 (26 %). Kuolleiden ikä on taulukoissa ikä kuolinhetkellä.

Tyksissä tiedossa olevilla mitokondriopotilailla kahdellakymmenellä (27 %) oli sairauskertomusten mukaan todettu ainakin 1 epileptinen kohtaus. Epileptisen kohtauksen saaneista 8 (40 %) oli miehiä ja 12 (60 %) naisia. Koko mitokondriopotilaiden ryhmästä miehiä oli 36 (49 %) ja naisia 37 (51 %). Kuolleita epileptisen kohtauksen saaneista oli tämän tutkimuksen tekohetkellä 9 (45 %) ja koko potilasaineistosta 19 (26 %).

Koko aineiston potilaiden keskiarvoikä oli 50 vuotta, nuorin oli 2 vuotias ja vanhin 84 vuotias (kaava 1A). Aineiston kuoliniän keskiarvo oli 50 vuotta (kaava 1A) kun taas epileptisen kohtauksen saaneiden joukossa kuoliniän keskiarvo oli 35 vuotta (kaava 1B). Vanhin epileptisen kohtauksen saanut oli 75 vuotias (kaava 1B).

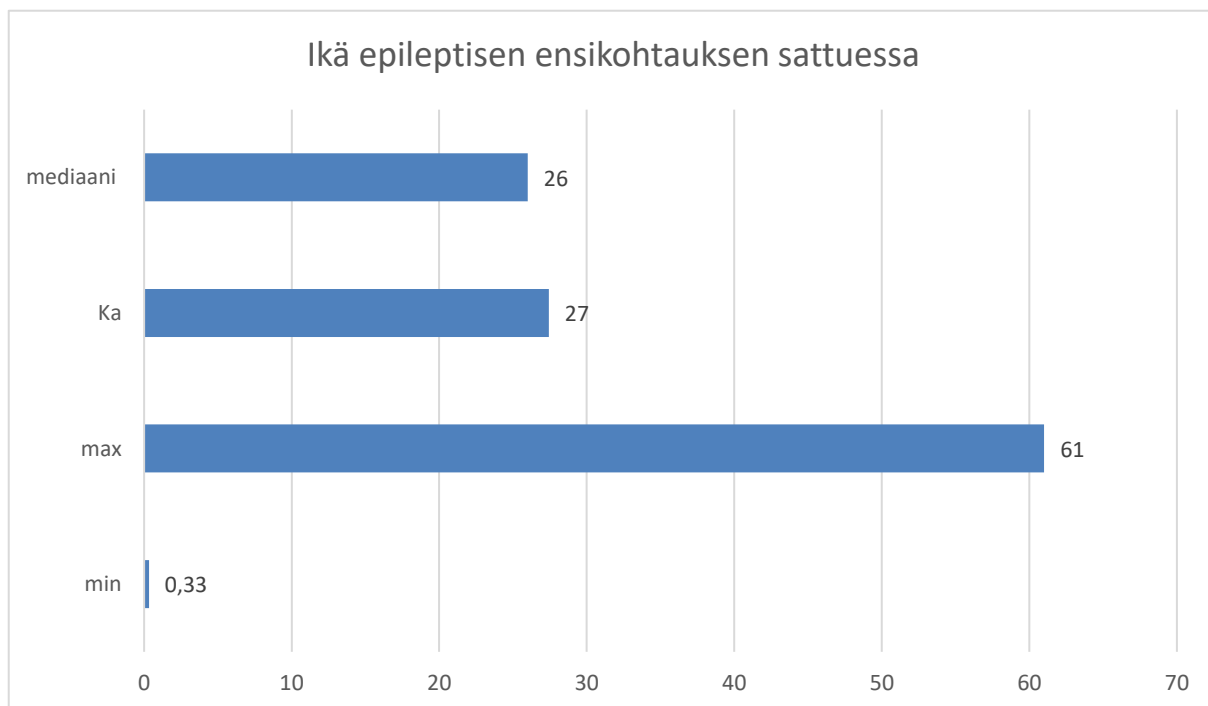


Kaava 1A Koko aineiston henkilöiden ikä tutkimushetkellä. Kuolleiden iät ilmoitettu ikä kuolinhetkellä.



Kaava 1B Epileptisen kohtauksen saaneiden ikä tutkimushetkellä. Kuolleiden ikä ilmoitettu ikänä kuolinhetkellä.

Epileptisen ensikohtauksen keskiarvoikä oli 27 vuotta ja mediaani-ikä 26 vuotta (kaava 2). Nuorin epileptisen kohtauksen saanut oli 4 kk ikäinen ja vanhin 61-vuotias.

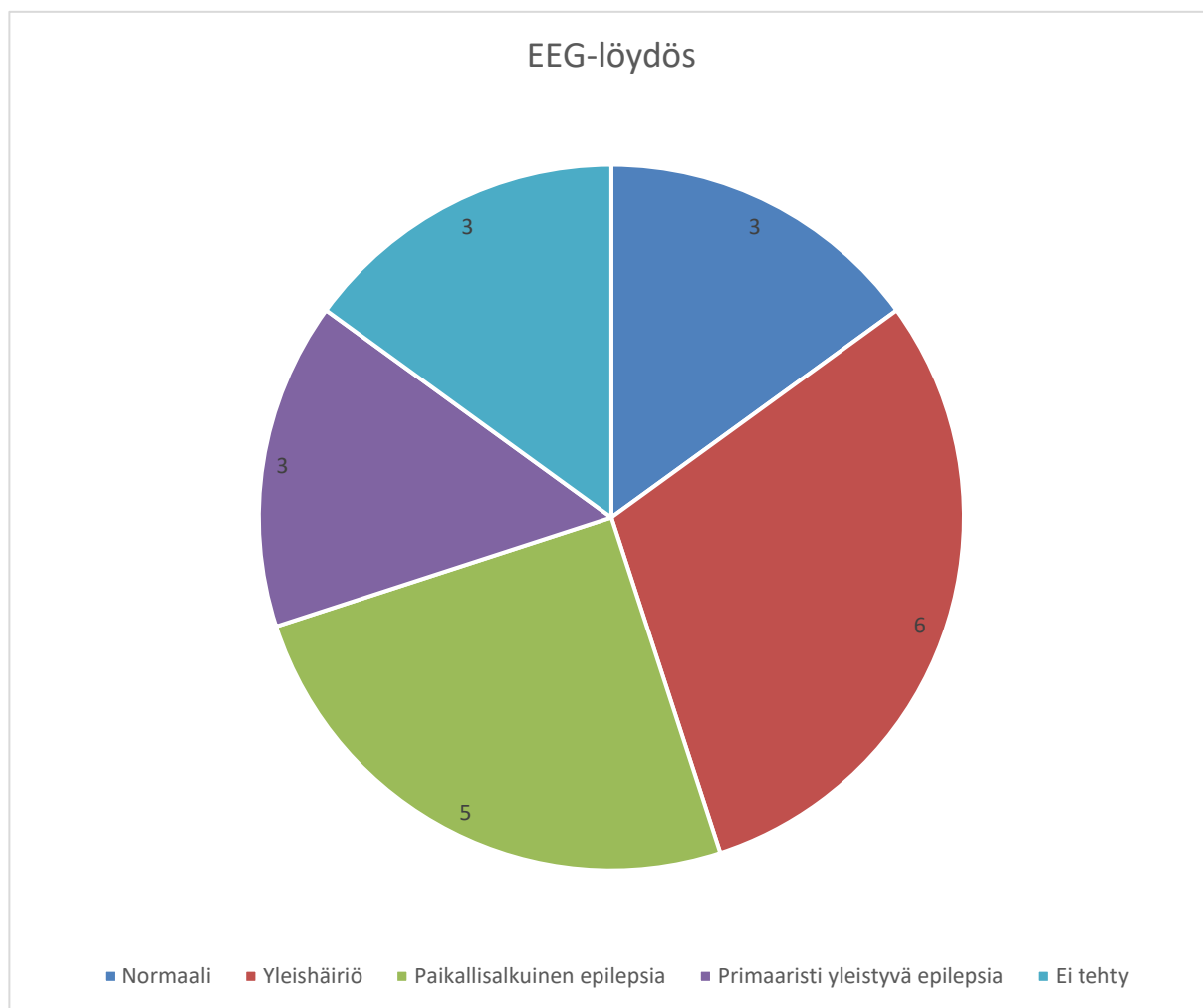


Kaava 2 Epileptisen kohtauksen saaneiden ikä epileptisen kohtauksen sattuessa.

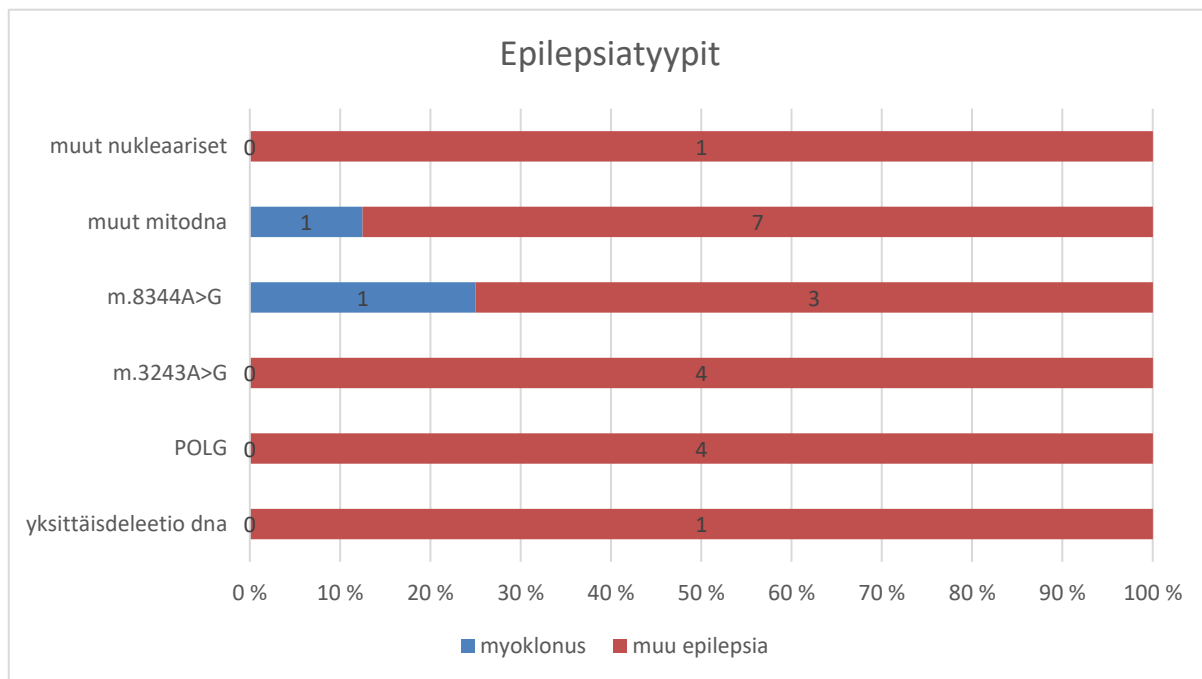
Aineiston epilepsian saaneista potilaista 30 %:lla EEG-löydöksenä oli yleishäiriö, 25 %:lla paikallisalkuinen epilepsia ja 15 %:lla primaaristi yleistyvä epilepsia. Normaali EEG, jossa ei ollut

poikkeavia löydöksiä oli 15 %:lla ja 15 %:lla ei oltu potilastietokannan mukaan tehty EEG:tä (kaava 3). *POLG*-mitokondriotautia sairastavilla 75 %:lla oli paikallisalkuinen epilepsia ja 25 %:lla yleishäiriö. m.8344A>G puolelle (50 %) epilepsian saaneista ei oltu tehty EEG:tä lainkaan, 25 %:lla oli yleishäiriö ja 25 %:lla paikallisalkuinen epilepsia. m.3243A>G potilaista 50%:lla oli yleishäiriö, 25 %:lla normaali ja 25 %:lla paikallisalkuinen epilepsia.

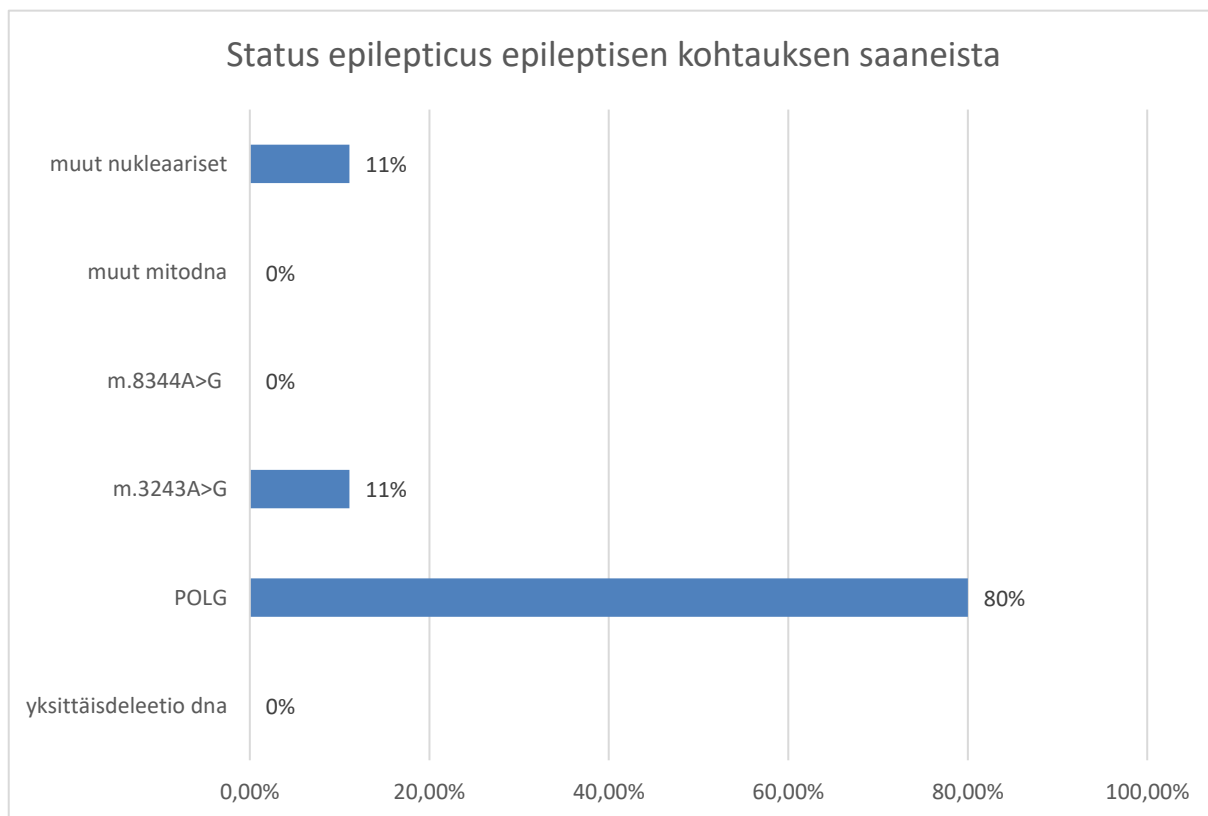
Epileptisen kohtauksen saaneista (20) myoklonustyyppisen epilepsian sairasti 2 henkilöä. Epileptisen kohtauksen sairastaneista m.8344A>G potilaista 25%:lla ja mtDNA:n mutaatio potilaista 13%:lla kohtaus oli myoklonusepilepsia (kaava 4).



Kaava 3 Aineiston epilepsian saaneiden EEG-löydösten yleisyys.



Kaava 4 Epilepsiatyypit geenidiagnoosiryhmittäin.



Kaava 5 Status epilepticuksen saaneiden osuus epileptisen kohtauksen saaneista geenidiagnoosiryhmittäin.

Epileptisen kohtauksen saaneista status epilepticus oli selvästi yleisin *POLG* mitokondriotaudissa, jossa 80 % epilepsian saaneista oli saanut status epilepticus kohtauksen (kaava 5). Yhteensä status epilepticuksen saaneita koko aineistosta oli 7 eli koko aineistosta vajaa 10 % ja epilepsian saaneista 35 %.

Lääke	Vaihteluväli mg/vrk	Kuinka monella käytössä
Diatsepaami	2,5 - 10	2
Gabapentiini	1 500 - 3 000	3
Karbamatsepiini	400 - 700	2
Klobatsaami	10	1
Klonatsepaami	1 - 5	6
Lakosamidi	200 - 400	3
Lamotrigiini	100 - 600	3
Levetirasetaami	1 000 - 3 000	11
Natriumvalproaatti	600	1
Okskarbatsepiini	900 - 1800	3
Topiramaatti	100 - 200	2
Vigabatriini	3 000	1

Taulukko 2 Epileptisen kohtauksen saaneiden lääkitys, vaihteluväli mg / vrk ja lääkkeen käytön yleisyys

Epileptisen kohtauksen saaneiden lääkitys oli vaihtelevaa (taulukko 2). Epilepsian hoitoon käytettäviä bentsodiatsepiineja oli käytössä klobatsaami ja klonatsepaami. Perinteisistä epilepsialääkkeistä oli käytössä karbamatsepiini ja okskarbatsepiini. Rasvahappojohdoksista epilepsialääkkeistä käytössä olivat natriumvalproaatti ja vigabatriini. Muihin epilepsialääkkeisiin lukeutuvia lääkkeitä: gabapentiini, lakosamidi, lamotrigiini, levetirasetaami ja topiramaatti. Status epilepticuksen sairastaneilla yleisimmin käytetyt lääkkeet olivat levetirasetaami (86 %), lakosamidi (43 %) sekä gabapentiini (29 %).

Aineiston potilaat, joilla oli todettu epilepsia, jaettiin Käypä hoidon epilepsiamääritelmän kohtausluokittelun mukaan omiin ryhmiinsä, jotka vastasivat lähimpänä olevaa kuvausta potilaskertomuksen kohtaustyyppistä. Epilepsian saaneista suurin yksittäinen ryhmä (35 %) muodostui potilaista, joilla ei ollut tietoa kohtaustyyppistä. Paikallisalkuinen tajuttomuuskouristuskohtaus oli yleisin luokiteltu kohtaustyyppi (15 %). Yleistynyt tarkemmin luokittelematon kohtaus oli 10 %:lla, samoin toonis-kloonista, tarkemmin luokittelematonta paikallisalkuista kohtausta ja myokloonista kohtausta. Poissaolokohtaus ja tooninen kohtaus oli kohtaustyyppi 5 %:lla.

Pään magneettikuvatutkimuksen (MRI-tutkimuksen) löydökset analysoitiin vain epilepsiadiagnoosin saaneilta potilailta. 4:llä potilaalla (20%) ei tutkimushetkellä ollut potilastietojärjestelmässä tietoa pään

MRI-kuvauksesta. Atrofia oli päälöydöksenä 3 potilaalla (15 %) ja normaali pään MRI oli 2 potilaalla (10 %). 10 (50 %) potilaalla oli muu poikkeava MRI-löydös, jota ei voitu lausunnon perusteella määrittellä normaaliksi. Stroke-like episode oli havaittavissa kahdessa (10 %) muuksi poikkeavaksi määritellyssä MRI:ssä.



Kaava 6 Epilepsian saaneiden kohtaustyyppi potilastietojärjestelmän tietojen mukaan. Jaottelu tehty Käypä hoito suosituksen "Epilepsiamääritelmät ja termit 2019" mukaan.

6 Johtopäätökset

VSSHP:n alueella epilepsiaa esiintyi mitokondriopotilailla 27 %:lla. Naiset saivat epileptisen kohtauksen useammin kuin miehet, 60 % epileptisen kohtauksen saaneista oli naisia. Tutkimusdatassa sukupuolijakauma oli kuitenkin suhteellisen tasainen, 49 % miehiä ja 51 % naisia. Epileptisen kohtauksen saaneista suurempi osuus oli kuolleita kuin koko aineistosta. Kuolleita epileptisen kohtauksen saaneita oli 45 % ja koko potilasaineistosta kuolleita oli 26 %. Voidaan päätellä, että epilepsian sairastaneiden mitokondriotautipotilaiden ennuste oli huonompi kuin niillä joilla epilepsiaa ei oltu havaittu lainkaan.

Epileptisen kohtauksen saaneiden keskiarvoikä oli 27 vuotta ensikohtauksen sattuessa. Koko aineiston keskiarvoikä oli 50 vuotta ja epileptisen kohtauksen saaneiden keskiarvoikä oli 44 vuotta. Epileptisen kohtauksen saaneet myös kuolivat aikaisemmin, epileptisen kohtauksen saaneet kuolivat keskimäärin 35 vuotiaana, kun taas koko aineistossa keskimääräinen kuolinikä oli 50 vuotta.

Aikaisempien tutkimusten kaltaisesti (28–29) myös VSSHP:n alueella *POLG*-tauti ennusti fulminantimpaa tautimuotoa kuin muilla mitokondriotautipotilailla. 80 % *POLG*-taudin todetuista epilepsioista oli saanut tutkimushetkellä status epilepticuksen, kun taas muut mtDNA, m.8344A>G ja mtDNA -ryhmissä ei yhdelläkään potilaalla oltu havaittu status epilepticusta. Potilailla, joilla oli yksittäinen mtDNA:n deleetio, epilepsia oli suhteellisen harvinaista. Muut nukleaariset geenidiagnoosit ja m.3243A>G molemmissa epilepsiaa sairastaneilla 11 %:lla havaittiin status epilepticus. Geenidiagnoosilla m.3243A>G status epilepticuksen sairastaneita oli 3 ja muiden nukleaaristen geenidiagnoosien joukossa 1 (*TWINK*, *IOSCA*-oireyhtymä). Levetirasetaami oli selvästi yleisin käytetty antiepilepti status epilepticus tapauksissa. 86 %:lla status epilepticus potilaista oli käytössään levetirasetaami.

VSSHP:n alueella mitokondriotautipotilaiden yleisin EEG-löydös oli yleishäiriö. Tämä vastaa aikaisemmissa tutkimuksissa (29) todettua, yleisin EEG-löydös mitokondriotautipotilailla on yleishäiriö (30 %). Aikaisemmissa tutkimuksissa todettiin, että toiseksi yleisin mitokondriotaudin epilepsian EEG-löydös olisi paikallisalkuinen epilepsia ja tämän jälkeen yleistyvä epilepsia. (29) Tässä aineistossa tulos EEG-löydösten yleisyydestä oli sama.

Yhteenvedona: Tämän tutkimuksen mukaan VSSHP:n alueella esiintyvän mitokondriotaudin liittyvän epilepsian esiintyminen oli hieman yleisempää naisilla kuin miehillä. Mitokondriotautipotilaista epilepsian saaneista suurempi osa oli tutkimushetkellä kuolleita verrattuna koko aineistoon. Epilepsian sairastaneet myös kuolivat nuorempina. Epilepsia oli yleisintä geenidiagnooseissa: m.3243A>G,

m.8344A>G ja *POLG* W748S homotsygootti. Yleisimmät epilepsiaan käytetyt lääkkeet olivat levetirasetami ja klonatsepaami, joista levetirasetami oli myös status epilepticus -tilanteissa yleisimmin käytetty lääke. Yleisin EEG-löydös epilepsian sairastaneilla oli yleishäiriö. Epilepsia liittyy siis huonompaan ennusteeseen ja lyhyempään elinikään. Mitokondriotauteihin liittyvä status epilepticus on myös usein vaikeahoitoinen ja huonoennusteinen, joten hoitoa täytyy siis edelleen kehittää.

Lähteet

1. Martikainen M. Mitochondrial Disease in Southwestern Finland Population-Based Molecular Genetic and Clinical Studies.; 2012. Viitattu 01.03. 2022.
<https://www.utupub.fi/bitstream/handle/10024/77467/Annales%20D%201021%20Martikainen%20DISS.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
2. Haataja L, Heikki R, Helena P, ReijaA. Lastenneurologia. Vol 1. Kustannus Oy Duodecim; 2014. Viitattu 01.03.2022. <https://www.oppiportti.fi/op/opk04615>
3. Rajantie J, Heikinheimo M, Renko M, Alapulli H. Lastentaudit. Vol 6. uudistettu painos. Kustannus Oy Duodecim; 2016. Viitattu 01.03.2022.
<https://www.oppiportti.fi/op/opk04498>
4. Beinert H, Holm RH, Münck E. Iron-sulfur clusters: nature's modular, multipurpose structures. *Science (New York, NY)*. 1997;277(5326):653-659. Viitattu 13.03.2022.
doi:[10.1126/science.277.5326.653](https://doi.org/10.1126/science.277.5326.653)
5. Lill R. Function and biogenesis of iron-sulphur proteins. *Nature*. 2009;460(7257):831-838. Viitattu 13.03.2022. doi:[10.1038/nature08301](https://doi.org/10.1038/nature08301)
6. Newmeyer DD, Ferguson-Miller S. Mitochondria. *Cell*. 2003;112(4):481-490. Viitattu 13.03.2022. doi:[10.1016/s0092-8674\(03\)00116-8](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(03)00116-8)
7. Pozzan T, Magalhães P, Rizzuto R. The comeback of mitochondria to calcium signalling. *Cell Calcium*. 2000;28(5-6):279-283. Viitattu 13.03.2022.
doi:[10.1054/ceca.2000.0166](https://doi.org/10.1054/ceca.2000.0166)
8. Ng YS, Turnbull DM. Mitochondrial disease: genetics and management. *Journal of Neurology*. 2016;263(1):179-191. Viitattu 10.03.2022. doi:[10.1007/s00415-015-7884-3](https://doi.org/10.1007/s00415-015-7884-3)
9. Zsurka G, Kunz WS. Mitochondrial dysfunction and seizures: the neuronal energy crisis. *The Lancet Neurology*. 2015;14(9):956-966. Viitattu 11.03.2022.
doi:[10.1016/s1474-4422\(15\)00148-9](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(15)00148-9)
10. Whittaker RG, Devine HE, Gorman GS, et al. Epilepsy in adults with mitochondrial disease: A cohort study. *Annals of Neurology*. 2015;78(6):949-957.
doi:[10.1002/ana.24525](https://doi.org/10.1002/ana.24525)
11. Aittomäki K, Moilanen J, Perola M, Aarnisalo A. Lääketieteellinen Genetiikka. 1. ed. Kustannus Oy Duodecim; 2016. Viitattu 01.03.2022.
<https://www.oppiportti.fi/op/opk04608>

12. Goto Y, Nonaka I, Horai S. A mutation in the tRNA Leu(UUR) gene associated with the MELAS subgroup of mitochondrial encephalomyopathies. *Nature*. 1990;348(6302):651-653. Viitattu 13.03.2022. doi:[10.1038/348651a0](https://doi.org/10.1038/348651a0)
13. Mäkinen M, Arola J, Leivo I, Paavonen T, Ristimäki A, Sironen R. *Patologia*. Kustannus Oy Duodecim; 2021. Viitattu 01.03.2022. <https://www.oppiportti.fi/op/opk04515>
14. Ng YS, Bindoff LA, Gorman GS, et al. Mitochondrial disease in adults: recent advances and future promise. *The Lancet Neurology*. 2021;20(7):573-584. Viitattu 13.03.2022. doi:[10.1016/s1474-4422\(21\)00098-3](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(21)00098-3)
15. Gorman GS, Chinnery PF, DiMauro S, et al. Mitochondrial diseases. *Nature Reviews Disease Primers*. 2016;2(1). Viitattu 13.03.2022. doi:[10.1038/nrdp.2016.80](https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.80)
16. Suomalainen A, Elo JM, Pietiläinen KH, et al. FGF-21 as a biomarker for muscle-manifesting mitochondrial respiratory chain deficiencies: a diagnostic study. *The Lancet Neurology*. 2011;10(9):806-818. Viitattu 18.03.2022. doi:[10.1016/S1474-4422\(11\)70155-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70155-7)
17. Bindoff LA, Engelsen BA. Mitochondrial diseases and epilepsy. *Epilepsia*. 2012;53(s4):92-97. Viitattu 18.03.2022. doi:[10.1111/j.1528-1167.2012.03618.x](https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2012.03618.x)
18. Tzoulis C, Engelsen BA, Telstad W, et al. The spectrum of clinical disease caused by the A467T and W748S POLG mutations: a study of 26 cases. *Brain: A Journal of Neurology*. 2006;129(Pt 7):1685-1692. Viitattu 18.03.2022. doi:[10.1093/brain/awl097](https://doi.org/10.1093/brain/awl097)
19. Engelsen BA, Tzoulis C, Karlsen B, et al. POLG1 mutations cause a syndromic epilepsy with occipital lobe predilection. *Brain: A Journal of Neurology*. 2008;131(Pt 3):818-828. Viitattu 13.03.2022. doi:[10.1093/brain/awn007](https://doi.org/10.1093/brain/awn007)
20. Chinnery P, Majamaa K, Turnbull D, Thorburn D. Treatment for mitochondrial disorders. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2006;1(1):CD004426. Viitattu 18.03.2022. doi:[10.1002/14651858.CD004426.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD004426.pub2)
21. Horvath R, Gorman G, Chinnery PF. How can we treat mitochondrial encephalomyopathies? approaches to therapy. *Neurotherapeutics*. 2008;5(4):558-568. Viitattu 19.03.2022. doi:[10.1016/j.nurt.2008.07.002](https://doi.org/10.1016/j.nurt.2008.07.002)
22. Hirano M, Garone C, Quinzii CM. CoQ10 deficiencies and MNGIE: Two treatable mitochondrial disorders. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects*. 2012;1820(5):625-631. Viitattu 19.03.2022. doi:[10.1016/j.bbagen.2012.01.006](https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2012.01.006)

23. Martikainen MH, Rönnemaa T, Majamaa K. Prevalence of mitochondrial diabetes in southwestern Finland: a molecular epidemiological study. *Acta Diabetologica*. 2012;50(5):737-741. Viitattu 01.03.2022. doi:[10.1007/s00592-012-0393-2](https://doi.org/10.1007/s00592-012-0393-2)
24. Martikainen MH, Hinttala R, Røyttä M, et al. Progressive External Ophthalmoplegia in Southwestern Finland: A Clinical and Genetic Study. *Neuroepidemiology*. 2012;38(2):114-119. Viitattu 18.03.2022. doi:[10.1159/000336112](https://doi.org/10.1159/000336112)
25. Martikainen MH, Hinttala R, Majamaa K. Novel POLG1 mutations in a patient with adult-onset progressive external ophthalmoplegia and encephalopathy. *Case Reports*. 2010;2010(sep23 1):bcr0120102604-bcr0120102604. Viitattu 18.03.2022. doi:[10.1136/bcr.01.2010.2604](https://doi.org/10.1136/bcr.01.2010.2604)
26. Fine AL, Liebo G, Gavrilova RH, Britton JW. Seizure Semiology, EEG, and Imaging Findings in Epilepsy Secondary to Mitochondrial Disease. *Frontiers in Neurology*. 2021;12(779052). Viitattu 13.03.2022. doi:[10.3389/fneur.2021.779052](https://doi.org/10.3389/fneur.2021.779052)
27. Hikmat O, Eichele T, Tzoulis C, Bindoff L. Understanding the Epilepsy in POLG Related Disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017;18(9):1845. Viitattu 19.03.2022. doi:[10.3390/ijms18091845](https://doi.org/10.3390/ijms18091845)
28. Ng YS, Lax NZ, Blain AP, et al. Forecasting stroke-like episodes and outcomes in mitochondrial disease [published online ahead of print, 2021 Dec 20]. *Brain*. 2021;awab353. Viitattu 13.03.2022. doi:[10.1093/brain/awab353](https://doi.org/10.1093/brain/awab353)
29. Chevallier JA, Von Allmen GK, Koenig MK. Seizure semiology and EEG findings in mitochondrial diseases. *Epilepsia*. 2014;55(5):707-712. Viitattu 13.03.2022. doi:[10.1111/epi.12570](https://doi.org/10.1111/epi.12570)
30. Hatefi Y. The Mitochondrial Electron Transport and Oxidative Phosphorylation System. *Annual Review of Biochemistry*. 1985;54(1):1015-1069. Viitattu 13.03.2022. doi:[10.1146/annurev.bi.54.070185.005055](https://doi.org/10.1146/annurev.bi.54.070185.005055)
31. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Neurologinen Yhdistys ry:n asettama työryhmä. Epilepsiamääritelmät ja termit 2019. www.kaypahoito.fi. Julkaistu 27.02.2020. Viitattu 01.03.2022. <https://www.kaypahoito.fi/nix02790>