

**POLYMERAASI GAMMA -GEENIN MUTAATIOIDEN FENOTYYPIT POHJOIS-
POHJANMAAN VÄESTÖSSÄ**

Kokkonen, Pyry
Syventävien opintojen tutkielma
Lääketieteen tutkinto-ohjelma
Lääketieteellinen tiedekunta
Oulun yliopisto
8/2021
Professori Kari Majamaa

OULUN YLIOPISTO

Lääketieteellinen tiedekunta

TIIVISTELMÄ

Kokkonen, Pyry: Polymeraasi gamma -geenin mutaatioiden fenotyypit Pohjois-Pohjanmaan väestössä

Syventävien opintojen tutkielma: 18 sivua, 4 liitettä

Polymeraasi gamma 1 -geeni (*POLG*) koodaa polymeraasi γ :a, joka on ainoa mitokondrion DNA:n polymeraasi ja näin ollen on välttämätön mitokondrion DNA:n replikaatiolle ja korjaamiselle. Geenin virheet johtavat mitokondrion hengitysketjun kompleksien häiriöihin, jotka aiheuttavat soluvaurioita, mitkä näkyvät parhaiten aerobiseen aineenvaihduntaan luottavissa kudoksissa, kuten hermoissa ja lihaksissa. Neuronivauriot johtavat erilaisiin oireyhtymiin, joissa löydöksinä ovat mm. ataksia, epilepsia, oftalmologiset ongelmat sekä sisäelinten toimintahäiriöt. Oulun yliopistollisessa sairaalassa on hoidettu 13 potilasta, joilla on *POLG*-geenin mutaatioon liittyvä mitokondriotauti. Tämän opinnäytetyön on tarkoitus tutkia, minkälaisina fenotyyppeinä Pohjois-Pohjanmaan väestössä *POLG*-geeniin liittyvät mitokondriotaudit esiintyvät ja tuottaa tietoa fenotyypeistä pohjoismaiseen yhteishankkeeseen. Aineistona on 13 potilasta, joiden sairaskertomuksista kerättiin kliinisinä tietoina oireet, kuvantamislöydökset ja mutaatiodiagnoosi, sairauden fenotyyppi ja käytetyt hoidot. Yleisin genotyyppi oli p.Trp748Ser homotsygootti. Yleisin oire oli ataksia, jota esiintyi kaikilla fenotyypeillä. Fenotyyppeinä havaittiin ataksia-neuropatiaspektrin häiriöitä, Alpers-Huttenlocherin oireyhtymää sekä progressiivista eksterniä oftalmoplegiaa. Lähes kaikilla potilailla todettiin aksonaalinen neuropatia ja poikkeavia löydöksiä pään magneettikuvantamisessa. Vaikeimmat taudinkuvat esiintyivät Alpers-Huttenlocherin oireyhtymää sairastavilla. Hoidossa keskityttiin epileptisten kohtausten estoon. Kohtaustyyppit olivat monimuotoisia eivätkä pääasiassa reagoineet lääkehoitoon. Pohjois-Pohjanmaan väestössä *POLG*-mutaatioihin liittyvät sairaudet alkavat teini-iässä tai nuorena aikuisena. Yleisin fenotyyppi on ataksia-neuropatiaspektrin häiriöt ja epileptiset kohtaukset ovat tavallisia ja vaste hoitoon heikko.

SISÄLLYSLUETTELO

1. JOHDANTO	3
2. MITOKONDRIOTAUDIT	3
3. TUTKIMUKSEN TARKOITUS	6
4. TUTKIMUSAINEISTO JA MENETELMÄT	6
5. TULOKSET	7
6. POHDINTA	8
7. JOHTOPÄÄTÖKSET JA YHTEENVETO	10
8. LÄHTEET	11

1. JOHDANTO

Mitokondrioissa voidaan havaita toimintahäiriöitä, jotka haittaavat hengitysketjun ATP-tuotantoa ja jotka johtavat vaikeasti hoidettaviin neurodegeneratiivisiin tauteihin. (Duchen, 2004) (Kaguni & Laurie, 2004) Mitokondriotaudit suurimmaksi osaksi ilmenevät kudoksissa, joissa aerobinen aineenvaihdunta on suurinta, kuten keskushermostossa, sydämessä ja lihaskudoksessa. Mitokondriaalinen DNA (mtDNA) on ihmisellä 16.5 kbp mittainen kaksijuosteinen ketju, joka sisältää 13 hengitysketjuun osallistuvien entsyymikompleksien alayksiköiden, kahden translaatioon osallistuvan ribosomaalisen RNA:n ja 22 siirtäjä-RNA:n geneettisen koodin. (Yasukawa & Kang, 2018) *POLG1*-geeni koodaa DNA-polymeraasi gammaa (pol γ), joka on ainoa mitokondrioissa vaikuttava DNA-polymeraasi, mikä tekee siitä välttämättömän mtDNA:n replikaatiossa ja korjauksessa. *POLG*-mutaatiot voivat johtaa biokemiallisiin poikkeavuuksiin hengitysketjun komplekseissa I, III, IV, V yksinään tai erilaisina yhdistelminä. *POLG*-mutaatiot voivat kliinisesti johtaa kehityksen häiriöihin, epileptisiin kohtauksiin, sisäelinten – erityisesti maksan - vaurioihin, oftalmologisiin ongelmiin sekä myopatioihin ja ataksiaoireisiin. (Rahman & Copeland, 2019)

2. MITOKONDRIOTAUDIT

Mitokondriaalisen DNA:n (mtDNA) mutaatioiden on osoitettu olevan monien sairaustilojen taustalla sekä ainakin eläinkokeissa on osoitettu yhteyttä ikääntymiseen sekä erilaisiin kasvaimiin. Polymeraasi gamman sekä twinkle mtDNA helicase (TWINKLE) osallistuvat mtDNA:n korjaamiseen sekä kopioimiseen. Mitokondrioissa toimii useita helikaaseja, mutta TWINK-geenin koodaama TWINKLE on näistä ainoa, joka vaaditaan mtDNA:n replikaatioon. (Peter & Falkenberg, 2020) Muita replikaatiossa tarvittavia tekijöitä ovat 1) mitokondrioiden yksijuosteista DNA:a sitova proteiini (mtSBB), joka auttaa TWINKLE:ä avaamaan DNA-juosteen, avaa malli-DNA:n sekundaarirakenteen sekä aktivoi polymeraasi gammaa (Korhonen et al., 2003) (Ciesielski et al., 2015) 2) mitokondrion RNA polymeraasi (Wanrooij et al., 2008) 3) mitokondriaalinen transkriptiotekijä A (TFAM), joka säätelee tarvittavaa määrää mitokondriaalista DNA:ta sekä auttaa RNA polymeraasin promoottoritunnistamisessa. (Rubio-Cosials et al., 2011) (Kasashima et al., 2012) MtDNA:n mutaatioiden tiedetään myös aiheuttavan häiriöitä mm. siirtäjä- ja lähetti-RNA:n transkriptiovaiheessa. Mitokondriaalisen DNA:n mutaatiot voivat

johtaa mm. Pearsonin ja Leighin oireyhtymään, MELAS-oireyhtymään sekä progressiiviseen eksterniin oftalmoplegiaan. (Taylor & Turnbull, 2005) (Duchen, 2004) Vuonna 2001 progressiivista eksterniä oftalmoplegiaa sairastavilta löydettiin erilaisia pistemutaatioita POLG1-geenissä. (Van Goethem et al., 2001) (McFarland et al., 2010) Ihmisellä DNA polymeeraasi gamma koostuu kahdesta yksiköstä (1) 140 kDa katalyyttinen yksikkö kromosomissa 15q25, joka sisältää polymeeraasi-, 3'-5' eksonukleaasi- sekä 5'dRP lyaasiaktiivisuutta. (2) 55 kDa lisäyksikkö POLG2-geenissä kromosomissa 17q23-24. (Gray & Wong, 1992) (Longley et al., 1998). POLG1-geenin mutaatiot johtavat yleensä eksonukleaasi- tai polymeeraasiaktiivisuuden laskuun. (Gray & Wong, 1992) (Wong et al., 2008)

POLG1:n p.Ala467Thr mutaation on osoitettu johtavan yli >90 % heikentymiseen polymeeraasiaktiivisuudessa sekä häiritsevän PolgB-alayksikön yhteistoimintaa. Eurooppalaisessa väestössä alleelin frekvenssi on 0.6–1 %. (Chan et al., 2005) (Hakonen et al., 2005) p.Trp748Ser yhdessä p.Glu1143Gly kanssa on osoitettu johtavan polymeeraasiheikkouteen, sekä DNA-juosteen kiinnittymishäiriöön polymeeraasissa, kuitenkin PolgA- ja PolgB-alayksiköiden välinen toiminta tästä ei ilmeisesti häiriinny. p.Trp748Ser on yleisin mutaatio ataksia-neuropatiaspektrin häiriöitä sairastavilla potilailla. p.Trp748Ser esiintyy lähes 1 %:lla Euroopan väestöstä, p.Glu1143Gly puolestaan lähes 3 %:lla. Suomessa p.Trp748Ser esiintyvyydeksi on arvioitu 0.8 %. (Chan et al., 2006) (Palin et al., 2010) (Hakonen et al., 2005) (Hakonen et al., 2007) *POLG*-tautien fenotyypeistä tunnetuimmat ovat

- (1) lapsuuden myocerebrohepatopatia spektrin (MCHS) ilmentymät, joissa oireilu ilmaantuu jo neonataali/imeväisiässä. Sairastuneille kehittyy vaikea hypotonia, kehityksen jälkeensä jääneisyys sekä maksan vajaatoiminta. Potilaat kuolevat yleensä ensimmäisten elinvuosien aikana maksan vajaatoiminnan johdosta, mikä yleensä selittää, ettei epileptisiä kohtauksia kerkeä ilmaantua. Lisäksi fenotyyppiin voi kuulua munuaisten vajaatoiminta, kuulonalenema, pankreatiitti, kasvun hidastuminen sekä harmaakaihi.
- (2) Alpers-Huttenlocherin oireyhtymän (AHS) pääasiallinen oiretriadi on hermoston kehitykselliset ongelmat, vaikeahoitoiset epileptiset kohtaukset ja maksan vajaatoiminta. AHS kehittyy yleensä teini-iässä tai nuorena aikuisena. Tauti ilmenee yleensä toistuvina status epileptikuksina, joiden välit lyhenevät ja lopulta johtavat menehtymiseen.

- (3) Progressiivinen eksterni oftalmoplegia (PEO) on yleensä aikuisuudessa alkava muoto, jolle on ominaista silmälihasten heikkous ja ptoosi. Myopatiaa esiintyy varsinkin hartia-lantion alueella. Muita oireita voivat olla sensorineuraalinen kuulonlasku, parkinsonismi, ataksia sekä munasarjojen toimintahäiriöt.
- (4) Ataksiasyndroomia karakterisoivat epileptiset kohtaukset, oftalmoplegia ja perifeerinen neuropatia. Ataksiasyndroomat alkavat yleensä murrosiässä/aikuisiällä.
- (5) Myoklooninen epilepsia, myopatia, sensorinen ataksia –oireyhtymässä (MEMSA) havaitaan epileptisiä kohtauksia, myopatiaa, ja sensorista koordinaatiohäiriötä kuitenkin pääasiassa ilman oftalmoplegiaa. Tämäkin tautimuoto ilmenee yleensä murros- tai aikuisiällä.
- (6) Mitokondriaalista neurogastrointestinaalista enkefalopatiaa (MNGIE-like) muistuttava *POLG*-sairaus alkaa 7 ja 50 ikävuoden välillä ja johtaa kakeksiaan suolen motiliteettiongelmien vuoksi. Myös sensorista neuropatiaa ja proksimaalista myopatiaa voi esiintyä. MNGIE, joka johtuu tymidiinifosforylaasin puutteesta, voidaan nykytiedon mukaan erottaa *POLG*-versiosta siitä, että tässä ilmenee huomattavia valkoisen aineen muutoksia aivoissa. (Rahman & Copeland, 2019) (Cohen et al., 2010)

Mitokondriotaudin diagnoosi perustuu mutaation osoittamiseen silloin, kun kliininen epäily on vahva. (McFarland et al., 2010) Mitokondriotautien diagnosointiin voidaan käyttää kudoksen histokemiallisia ja biokemiallisia tutkimuksia, jonka vuoksi lihasbiopsia on aiheellinen, mikäli klassisia mitokondriotautien oireita ei ilmene. Tyypilliset muutokset ovat repalesyyt ja sytokromioksidaasinegatiiviset syyt, joita voidaan tarkastella sukkiinaattidehydrogenaasin ja sytokromioksidaasin entsyymihistokemiallisessa tutkimuksessa. Repalesyyt ovat saaneet nimensä mitokondriokasautumista, joita voidaan nähdä trikromivärjäyksessä. Hengitysketjun toiminta voidaan määrittää lihasbiopsiasta. (Molnar & Kovacs, 2018) (Hameed & Tadi, 2021) Mitokondriotautien etenemiseen vaikuttavia interventioita ei ole löydetty, mutta hoitojen on havaittu vaikuttavan joihinkin biomarkkereihin sekä aivojen kuvantamismuutoksiin. (Pfeffer et al., 2012) *POLG*-tautien hoidossa tavoitteena on oireiden lievitys. Vaikeimmin hoidettavia ovat epileptiset kohtaukset, sillä niiden ilmaantumistiheys ja vaikeus kasvavat ajan funktiona. Antikonvulsanttimonoterapia on näissä standardi. (Cohen et al., 2010) *POLG*-geenin mutaatiot altistavat maksavauriolle valproaattilääkitystä käytettäessä erityisesti AHS-fenotyypissä, joten valproaattia ei suositella näissä tapauksissa. (Stewart et al., 2010) Kestävyysharjoittelun on hiirikokeissa havaittu vähentävän *POLG*-tautien suorituskykyä laskevia vaikutuksia. Tämän on oletettu johtuvan siitä, että harjoittelu lisää

mitokondrioiden määrää PGC-1 α välitteisellä mekanismilla. Ihmisillä kuitenkin on havaittu, että kestävyysharjoittelulla saadut hyödyt oksidatiiviseen fosforylaatioon ja kudosten hapettumiseen eivät sairauden etenemisnopeuden vuoksi aina johda parempaan suorituskykyyn. (Safdar et al., 2011) (McFarland et al., 2010) Koentsyymi Q-puutoksen on myös todettu olevan yhteydessä mitokondrioiden hengitysketjun kompleksien toimintahäiriöissä. Oraalista koentsyymi Q-lisää on tämän vuoksi ehdotettu lääkitykseksi moniin mitokondriotauteihin. (Fragaki et al., 2016)

3. TUTKIMUKSEN TARKOITUS

POLGI-geenin mutaatioiden synnyttämät taudinkuvat ovat monimuotoisia. Tämän tutkielman tarkoituksena on kuvata, minkälaisina fenotyyppeinä *POLG*-geenin mutaatioiden aiheuttamat mitokondriotaudit esiintyvät Pohjois-Pohjanmaan väestössä ja miten tauti todettiin ja hoidettiin. Opinnäytetyö on osa pohjoismaisena yhteistyönä suoritettavaa selvitystä fenotyyppien esiintyvyydestä suuressa potilasaineistossa.

4. TUTKIMUSAINEISTO JA MENETELMÄT

Tutkimuksessa on 13 potilasta, joilla vuoden 2004 jälkeen on todettu *POLGI*-geenin mutaatio Oulun yliopistollisessa sairaalassa. Tiedot on kerätty ESKO-sairauskertomusjärjestelmästä ja paperisista potilastiedoista. Potilaista kerättiin tiedot väestötilastollisiin kysymyksiin, sukuhistoriaan, diagnostisiin testeihin ja genetiikkaan, taudin alkun, kliiniseen sairauden ilmentymään, taudin kulkuun, selviytymiseen, laboratoriotuloksiin, kuvantamiseen ja hoitoon.

Sairauskertomuksista kerättiin tiedot epileptisistä kohtauksista, cerebrovaskulaarisista häiriöistä, motorisista oireista, psykomotorisista kehittymisongelmista, neuropsykiatrisista ja kognitiivisista ongelmista, oftalmologisista häiriöistä, kardiologisista ongelmista, endokrinologisista häiriöistä, gastrointestinaalisista ongelmista sekä hematologisista ongelmista.

Diagnostiikasta kerättiin tiedot pään magneetti- ja tietokonetomografiakuvauksista, elektroenkefalogrammeista ja ääreishermoston johtumisnopeustutkimuksista (ENMG). Epilepsialääkityksen tarvetta ja vastetta arvioitiin. Lisäksi arvioitiin lisäravinteiden sekä ketogeenisen dieetin tehoa.

5. TULOKSET

Aineistossa oli 13 potilasta (miehiä, 5; naisia, 8), joista viisi oli elossa tutkimuksen hetkellä. Elossa olevien potilaiden ikäjakautuma oli 35–56 vuotta. Oireiden alkamisikä oli 15–45 vuotta (keskiarvo 30, mediaani 31). Kuusi potilasta oli menehtynyt, mutta vain kahden potilaan kuolinsyy oli selvillä. Kaksi potilaista olivat siirtyneet seurannoissa muihin sairaanhoitopiireihin. Nuorempi Alpers-Huttenlocher (AHS)-potilas menehtyi akuuttiin maksavaurioon sekä toinen AHS-potilaan menehtyi status epileptikukseen. Neljä potilasta, AHS-potilaat mukaan lukien, olivat ennen menehtymistään olleet sairaalahoitossa status epileptikuksen johdosta.

POLGI-geenin p.Trp748Ser-alleeli oli 11 potilaalla ja p.Ala467Thr kahdella sekä p.Asn468Asp, p.Ala1105Thr ja p.Glu1143Gly kukin yhdellä potilaalla. p.Trp748Ser löydettiin homotsygootteina kaikilla paitsi kolmella potilaalla, joilla kahdella löydettiin p.Trp748Ser ja p.Ala467Thr yhdistelmäheterotsygoottina ja yhdellä p.Asn468Asp ja p.Ala1105Thr yhdistelmäheterotsygoottina.

Tavallisimpia oireita olivat ataktiset ilmentymät, joita havaittiin 11 potilaalla (Taulukko 1). Lisäksi oftalmologiset ongelmat olivat erittäin yleisiä, sillä nystagmusta esiintyi seitsemällä sekä ptoosia kolmella potilaalla. Epileptiset kohtaukset olivat joko fokaalisia tai yleistyneitä ja johtivat lähes jokaisella potilaalla status epileptikukseen. Alpers-Huttenlocherin oireyhtymän diagnoosi tehtiin ensimmäisten epileptisten kohtausten jälkeen. ENMG-tutkimus oli tehty yhdeksälle potilaalle, joista jokaisella oli aksonaalinen neuropatia. Anemia ja leukopenia todettiin kahdella potilaalla.

Kardiologisia ongelmia ei potilailla ollut havaittu, joskin yhdellä potilaalla oli korkeita verenpainearvoja mutta ei verenpainetaudin diagnoosia. Gastrointestinaaliset ongelmat keskittyivät riittämättömään ravitsemuksen saantiin. Kuitenkaan tähän selvää syytä ei löydetty kuin yhdeltä, jolla oli nielemisvaikeutta. Muita sairauksia olivat hypereosinofiilinen oireyhtymä, Crohnin tauti sekä Basedowin taudin eksoftalmus. Oireet on esitetty taulukoissa 2a ja 2b.

Pään magneettikuvissa ataksia-neuropatiaspektrin (ANS) potilaiden muutokset painottuivat pikkuaivojen alueelle. Kuudella potilaalla kahdeksasta jotain löydöksiä sekä pään tietokonetomografiakuvissa kolmella viidestä jotain poikkeavaa. Pään magneettitutkimus oli tehty vähintään kaksi kertaa kuudelta potilaalta, joista kahdella potilaalla muutoksissa oli progressiota. Toistettujen kuvantamisten väli oli 1 viikko, 2 kk,

2.5 kk, 3 v ja 12 v. Yhden potilaan kuvantamisen väli ei ollut tiedossa (ka 3.1 v) (Taulukko 3).

Epilepsialääkkeenä oli käytetty okskarbatsepiiniä, klonatsepaamia, valproaattia sekä karbamatsepiiniä monoterapiana. Lisäksi oli kokeiltu lääkeyhdistelmiä, joissa kombinaatioina oli 1) klonatsepaamia, levetirasetamia, topiramaattia, perampaneelia ja lakosamidia tai 2) karbamatsepiinia ja lamotrigiinia tai 3) topiramaattia, midatsolaamia, gabapentiinia, fosfenytoiinia, ja klotsapiinia. Objektiivinen vaste antikonsvulsanttiterapiaan saatiin vain kahdella potilaalla. Kaikilla antiepileptit jäivät pysyväksi lääkitykseksi.

Muita hoitomuotoja olivat ketogeeninen dieetti, koentsyymi Q, tiamiini, amitriptyliini sekä arginiinisupplementaatio (Taulukko 4). Millään näistä ei objektiivisesti ollut havaittu vaikutusta potilaiden oireisiin, mutta yhden koentsyymi Q-lisää käyttävän potilaan subjektiivinen arvio oli positiivinen.

6. POHDINTA

Pohjois-Pohjanmaan väestöstä löydetty *POLG1*-geenin mutaatioita kantavat henkilöt ilmensivät lähes kaikki ataksiaoireita. Hermoratatutkimuksissa heiltä löytyi perifeerinen neuropatia sekä pään kuvantamistutkimuksissa todettiin löydöksiä; varsinkin ANS potilailla pikkuaivojen alueella. Epilepsialääkityksen teho oli heikko.

Ataksia todettiin 11 potilaalla. Aiemmassa *POLG*-mitokondriosairauksia käsittelevässä tutkimuksessa, jossa oli 372 potilasta, ataksiaoireita oli raportoitu 87/138 (61 %) sekä ravitsemuksen vaikeuksia 75/145 (52 %) potilaalla. Perifeerinen neuropatia todettiin 65/123 (53 %) potilaista. (Anagnostou et al., 2016) Vastaavat luvut Pohjois-Pohjanmaan aineistossa olivat ataksiaoireissa 11/13 (85 %), ravitsemuksen ongelmassa 5/13 (38 %) ja perifeerisen neuropatian osalta 9/10 (90 %). Ataksiaoireet olivat tässä aineistossa runsaasti esillä. Myöskin hermoratatutkimuksissa löytyi yhtä tapausta lukuun ottamatta neuropatialöydökset kaikilta tutkituilta. Ravitsemuksen ongelmia esiintyi vain lievästi vähemmällä osalla Anagnostoun tutkimukseen verrattuna. Muita tavallisia löydöksiä isommissa aineistoissa ovat olleet epilepsia, lihasheikkous, maksavaurio sekä dysfagia. (Anagnostou et al., 2016) (Hikmat et al., 2020)

Ataksiaspektrin oireet liittyvät tasapainoon ja liikkeiden ohjaukseen sekä vahvasti neuropatialöydöksiin. Ataksia aiheuttaa myös ruokailuun vaikeuksia, erityisesti dysfagiaa. (Van Goethem et al., 2003) (Rahman & Copeland, 2019) Tämän tutkielman

viidellä potilaalla oli raportoitu riittävän ravitsemuksen saannissa ongelmia, mutta vain yhdellä tämä todetusti liittyi dysfagiaan.

Tässä tutkielmassa thalamuksen alueella havaittiin muutoksia kuudella kuvatuista ja kolmella pikkuaivojen alueella. Anagnostoun tai Hikmatin tutkimuksissa ei ollut otettu kantaa, monellako potilaalla oli jotain löydöksiä ja ei. Anagnostoun tutkimuksessa pään magneettikuvaus oli tehty 136 potilaalle. Kuvantamislöydöksinä havaittiin 43 % infarktin kaltaisia vaurioalueita, thalamuksen alueella muutoksia 37 % sekä atrofiaa (28 %) ja vauriota (17 %) pikkuaivojen alueella. (Anagnostou et al., 2016) 2020 tehdyssä 155 potilasta käsittävässä tutkimuksessa vastaavasti 59 %:lla havaittiin yleistynyttä aivoatrofiaa, kortikaalisia fokaalisia leesioita 54 %:lla ja 49 %:lla thalamuksen muutoksia. (Hikmat et al., 2020)

Kahdeksalla potilaalla oli epilepsialääkitys, joista kahdella (25 %) havaittiin mahdollinen vaste. Haittavaikutuksia ei ollut raportoitu. Anagnostoun tutkimuksessa epilepsialääkitystä oli kokeiltu 51 potilaalla. Näistä 21 (41 %) lääkityksellä ei ollut havaittavaa vaikutusta, 12 (24 %) ei ollut otettu kantaa tai tiedetty oliko vaikutuksia. 17 (33 %) jonkintasoista vastetta oli havaittu, mutta näillä oli myös useita haittoja kuten valproaatin aiheuttama hepatoenkefalopatia. Yksi potilas oli hyötynyt ketogeenisestä dieetistä, eikä ollut tarvinnut antikonvulsanttiterapiaa erikseen. Anagnostoun tutkimuksessa ei erikseen ollut huomioitu, mitä lääkityksiä oli yritetty monoterapiana, ellei monoterapia ollut ainoa mitä oli yritetty. Kuitenkin lamotrigiinillä sekä fenobarbitaalilla oli havaittu monoterapiana vastetta. Myös valproaattista vaste oli saatu, mutta tämä tarvitsi karnitiinisupplementaation hepatoenkefalopatian lievittämiseksi. (Anagnostou et al., 2016)

Eurooppalaisessa väestössä kaksi yleisintä POLG-geenin mutaatiota ovat p.Ala467Thr sekä p.Trp748Ser. p.Ala467Thr mutaation tunnetaan aiheuttavan vaikeimmat fenotyypit. (Chan et al., 2005) (Chan et al., 2006) Pohjois-Pohjanmaan väestössä p.Trp748Ser oli yleisempi; homotsygootteja 8 (61 %), sekä kahdella (15 %) yhdistelmäheterotsygoottina p. Ala467Thr kanssa. Ainakin toisella taudinkuva oli AHS. Hikmatin tutkimuksessa p.Trp748Ser esiintyi 25 %:lla 155 potilaasta homotsygoottina, p.Ala467Thr 9 %:lla homotsygoottina ja p.Trp748Ser + p.Ala467Thr yhdistelmäheterotsygootti 12 %:lla potilaista. Anagnostoun 372 käsittävän potilaan aineistossa vastaavat luvut olivat 10 %, 19 % sekä kaikkia p.Trp748Ser yhdistelmäheterotsygootteja 9 % ja p.Ala467Thr yhdistelmäheterotsygootteja 39 %. (Anagnostou et al., 2016) (Hikmat et al., 2020) Homotsygoottina p.Trp748Ser oli Pohjois-Pohjanmaalla selvästi suuremmassa osassa tapauksia kuin Anagnostoun tai Hikmatin

tutkimuksissa. Tässä aineistossa ei löytynyt yhtään p.Ala467Thr homotsygoottia. Kuitenkin p.Trp748Ser + Ala467Thr heterotsygoottien edustus oli Hikmatin tutkimuksen kanssa samaa luokkaa. Pohjois-Pohjanmaan väestössä oli 13 POLG-mitokondriotautia sairastavaa potilasta. Pohjois-Pohjanmaan väkiluku v. 2017 oli 411 887 ja koko Suomen 5 516 224. (Tilastokeskus, 2017) Tämä tarkoittaisi Suomessa 174 potilasta.

Alpers-Huttenlocherin oireyhtymä on kliinisenä kokonaisuutena kuvattu jo ennen geneettisen taustan selvittämistä. AHS on vaikeimpia tautimuotoja epileptisten kohtausten sekä maksan vajaatoiminnan vuoksi. (Harding, 1990) (Harding et al., 1986) (Naviaux et al., 1999) Toinen aineiston AHS-potilas oli saanut akuutin maksavaurion viimeisimmän sairaalajaksonsa aikana, joka johti maksakoomaan ja kuolemaan.

p.Ala1105Thr on aiemmin löydetty perheessä, jossa oli parkinsonismia ja jossa kolmella jäsenellä oli PEO. (Luoma et al., 2004) Lisäksi tämä on havaittu 2020 vuoden kohorttitutkimuksessa. Sitä arvellaan esiintyvän vain 2/10 000 väestöstä maailmanlaajuisesti. (Hikmat et al., 2020) (Genome Aggregation Database) p.Asn468Asp on havaittu samassa kohorttitutkimuksessa sekä epilepsiaa aiheuttavien geneettisten varianttien tutkimuksessa, jossa oli 22676 potilasta. Kuitenkin aiempia mainintoja tästä löytyy jo 2004 lähtien. Kantajuutta mutaatiolla on 0.4 %:lla väestöstä. (Hikmat et al., 2020) (SoRelle et al., 2020) (Wanrooij et al., 2004)

p.Glu1143Gly esiintyy usein p.Trp748Ser variantin yhteydessä (Palin et al., 2010). Tämän mutaation vaikutusta mahdollisiin maksatapahtumiin on tutkittu. (Hynynen et al., 2018) Tutkielman aineistossa oli yksi potilas, jolla tämä mutaatio havaittiin ja joka menehtyi akuuttiin maksavaurioon.

7. JOHTOPÄÄTÖKSET JA YHTEENVETO

Pohjois-Pohjanmaan väestössä *POLG*-mutaatioihin liittyvät mitokondriosairaudet alkavat teini-iässä tai nuorena aikuisena. Yleisin genotyyppi on p.Trp748Ser homotsygootti ja yleisimpänä fenotyyppinä ovat ataksia-neuropatiaspektrin häiriöt. Ataksia-neuropatiaspektrin häiriöt voivat myös alkaa hieman myöhemmällä aikuisiällä. Epilepsia on tavallinen ja se reagoi huonosti lääkehoidolle. Vaikein taudinkuva oli Alpers-Huttenlocherin oireyhtymä, joka todettiin kahdella potilaalla.

8. LÄHTEET

References

- Anagnostou, M. E., Ng, Y. S., Taylor, R. W., & McFarland, R. (2016). Epilepsy due to mutations in the mitochondrial polymerase gamma (POLG) gene: A clinical and molecular genetic review. *Epilepsia*, *57*(10), 1531-1545. 10.1111/epi.13508 [doi]
- Chan, S. S., Longley, M. J., & Copeland, W. C. (2005). The common A467T mutation in the human mitochondrial DNA polymerase (POLG) compromises catalytic efficiency and interaction with the accessory subunit. *The Journal of Biological Chemistry*, *280*(36), 31341-6. 10.1074/jbc.M506762200
- Chan, S. S., Longley, M. J., & Copeland, W. C. (2006). Modulation of the W748S mutation in DNA polymerase gamma by the E1143G polymorphism in mitochondrial disorders. *Human Molecular Genetics*, *15*(23), 3473-3483. 1424 [pii]
- Ciesielski, G. L., Bermek, O., Rosado-Ruiz, F. A., Hovde, S. L., Neitzke, O. J., Griffith, J. D., & Kaguni, L. S. (2015). Mitochondrial Single-stranded DNA-binding Proteins Stimulate the Activity of DNA Polymerase γ by Organization of the Template DNA. *The Journal of Biological Chemistry*, *290*(48), 28697-28707. 10.1074/jbc.M115.673707 [doi]
- Cohen, B. H., Chinnery, P. F., & Copeland, W. C. (2010). POLG-Related Disorders. In M. P. Adam, H. H. Ardinger & R. A. Pagon (Eds.), *GeneReviews*® [Internet] ()
- Duchen, M. R. (2004). Mitochondria in health and disease: perspectives on a new mitochondrial biology. *Molecular Aspects of Medicine*, *25*(4), 365-451. [https://doi-org.pc124152.oulu.fi:9443/10.1016/j.mam.2004.03.001](https://doi.org/pc124152.oulu.fi:9443/10.1016/j.mam.2004.03.001)

Fragaki, K., Chaussonot, A., Benoist, J., Ait-El-Mkadem, S., Bannwarth, S., Rouzier, C., Cochaud, C., & Paquis-Flucklinger, V. (2016). Coenzyme Q10 defects may be associated with a deficiency of Q10-independent mitochondrial respiratory chain complexes. *Biological Research*, 49, 4. 10.1186/s40659-015-0065-0

Genome Aggregation Database.gnomAD. <https://gnomad.broadinstitute.org/>.

Gray, H., & Wong, T. W. (1992). Purification and identification of subunit structure of the human mitochondrial DNA polymerase. *The Journal of Biological Chemistry*, 267(9), 5835-41.

Hakonen, A. H., Davidzon, G., Salemi, R., Bindoff, L. A., Van Goethem, G., Dimauro, S., Thorburn, D. R., & Suomalainen, A. (2007). Abundance of the POLG disease mutations in Europe, Australia, New Zealand, and the United States explained by single ancient European founders. *European Journal of Human Genetics : EJHG*, 15(7), 779-783. 5201831 [pii]

Hakonen, A. H., Heiskanen, S., Juvonen, V., Lappalainen, I., Luoma, P. T., Rantamaki, M., Goethem, G. V., Lofgren, A., Hackman, P., Paetau, A., Kaakkola, S., Majamaa, K., Varilo, T., Udd, B., Kaariainen, H., Bindoff, L. A., & Suomalainen, A. (2005). Mitochondrial DNA polymerase W748S mutation: a common cause of autosomal recessive ataxia with ancient European origin. *American Journal of Human Genetics*, 77(3), 430-441. S0002-9297(07)63023-7 [pii]

Hameed, S., & Tadi, P. (2021). Myoclonic Epilepsy and Ragged Red Fibers. *StatPearls* (). StatPearls Publishing LLC. NBK555923 [bookaccession]

- Harding, B. N. (1990). Progressive neuronal degeneration of childhood with liver disease (Alpers-Huttenlocher syndrome): a personal review. *Journal of Child Neurology*, 5(4), 273-287. 10.1177/088307389000500402 [doi]
- Harding, B. N., Egger, J., Portmann, B., & Erdohazi, M. (1986). Progressive neuronal degeneration of childhood with liver disease. A pathological study. *Brain : A Journal of Neurology*, 109 (Pt 1)(Pt 1), 181-206. 10.1093/brain/109.1.181 [doi]
- Hikmat, O., Naess, K., Engvall, M., Klingenberg, C., Rasmussen, M., Tallaksen, C. M. E., Brodtkorb, E., Ostergaard, E., de Coo, I. F., M., Pias-Peleiteiro, L., Isohanni, P., Uusimaa, J., Darin, N., Rahman, S., & Bindoff, L. A. (2020). Simplifying the clinical classification of polymerase gamma (POLG) disease based on age of onset; studies using a cohort of 155 cases. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 43(4), 726-736. <https://doi.org/10.1002/jimd.12211>
- Hynynen, J., Pokka, T., Komulainen-Ebrahim, J., Myllynen, P., Kärppä, M., Pylvänen, L., Kälviäinen, R., Sokka, A., Jyrkilä, A., Lähdetie, J., Haataja, L., Mäkitalo, A., Ylikotila, P., Eriksson, K., Haapala, P., Ansakorpi, H., Hinttala, R., Vieira, P., Majamaa, K., . . . Uusimaa, J. (2018). Variants p.Q1236H and p.E1143G in mitochondrial DNA polymerase gamma POLG1 are not associated with increased risk for valproate-induced hepatotoxicity or pancreatic toxicity: A retrospective cohort study of patients with epilepsy. *Epilepsia*, 59(11), 2125-2136. 10.1111/epi.14568 [doi]
- Kaguni, & Laurie, S. (2004). DNA Polymerase γ , The Mitochondrial Replicase. *Annual Review of Biochemistry*, 73(1), 293-320. 10.1146/annurev.biochem.72.121801.161455

- Kasashima, K., Sumitani, M., & Endo, H. (2012). Maintenance of mitochondrial genome distribution by mitochondrial AAA+ protein ClpX. *Experimental Cell Research*, 318(18), 2335-2343. 10.1016/j.yexcr.2012.07.012 [doi]
- Korhonen, J. A., Gaspari, M., & Falkenberg, M. (2003). TWINKLE Has 5' -> 3' DNA helicase activity and is specifically stimulated by mitochondrial single-stranded DNA-binding protein. *The Journal of Biological Chemistry*, 278(49), 48627-48632. S0021-9258(20)75624-3 [pii]
- Longley, M. J., Prasad, R., Srivastava, D. K., Wilson, S. H., & Copeland, W. C. (1998). Identification of 5'-deoxyribose phosphate lyase activity in human DNA polymerase gamma and its role in mitochondrial base excision repair in vitro. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 95(21), 12244-48. 10.1073/pnas.95.21.12244
- Luoma, P., Melberg, A., Rinne, J. O., Kaukonen, J. A., Nupponen, N. N., Chalmers, R. M., Oldfors, A., Rautakorpi, I., Peltonen, L., Majamaa, K., Somer, H., & Suomalainen, A. (2004). Parkinsonism, premature menopause, and mitochondrial DNA polymerase gamma mutations: clinical and molecular genetic study. *Lancet (London, England)*, 364(9437), 875-882. S0140-6736(04)16983-3 [pii]
- McFarland, R., Taylor, R. W., & Turnbull, D. M. (2010). A neurological perspective on mitochondrial disease. *The Lancet Neurology*, 9(8), 829-840. [https://doi-org.pc124152.oulu.fi:9443/10.1016/S1474-4422\(10\)70116-2](https://doi.org/pc124152.oulu.fi:9443/10.1016/S1474-4422(10)70116-2)
- Molnar, M. J., & Kovacs, G. G. (2018). Chapter 10 - Mitochondrial diseases. In G. G. Kovacs, & I. Alafuzoff (Eds.), *Handbook of Clinical Neurology* (pp. 147-155). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802395-2.00010-9>

- Naviaux, R. K., Nyhan, W. L., Barshop, B. A., Poulton, J., Markusic, D., Karpinski, N. C., & Haas, R. H. (1999). Mitochondrial DNA polymerase gamma deficiency and mtDNA depletion in a child with Alpers' syndrome. *Annals of Neurology*, *45*(1), 54-58. 10.1002/1531-8249(199901)45:13.0.co;2-b [doi]
- Palin, E. J., Lesonen, A., Farr, C. L., Euro, L., Suomalainen, A., & Kaguni, L. S. (2010). Functional analysis of H. sapiens DNA polymerase gamma spacer mutation W748S with and without common variant E1143G. *Biochimica Et Biophysica Acta*, *1802*(6), 545-551. 10.1016/j.bbadis.2010.02.003 [doi]
- Peter, B., & Falkenberg, M. (2020). TWINKLE and Other Human Mitochondrial DNA Helicases: Structure, Function and Disease. *Genes*, *11*(4), 408. 10.3390/genes11040408
- Pfeffer, G., Majamaa, K., Turnbull, D. M., Thorburn, D., & Chinnery, P. F. (2012). Treatment for mitochondrial disorders. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (4)10.1002/14651858.CD004426.pub3
- Rahman, S., & Copeland, W. C. (2019). POLG-related disorders and their neurological manifestations. *Nature Reviews Neurology*, *15*, 40-52. <https://doi.org/10.1038/s41582-018-0101-0>
- Rubio-Cosials, A., Sidow, J. F., Jiménez-Menéndez, N., Fernández-Millán, P., Montoya, J., Jacobs, H. T., Coll, M., Bernadó, P., & Solà, M. (2011). Human mitochondrial transcription factor A induces a U-turn structure in the light strand promoter. *Nature Structural & Molecular Biology*, *18*(11), 1281-1289. 10.1038/nsmb.2160 [doi]

- Safdar, A., Bourgeois, J. M., Ogborn, D. I., Little, J. P., Hettinga, B. P., Akhtar, M., Thompson, J. E., Melov, S., Mocellin, N. J., Kujoth, G. C., Prolla, T. A., & Tarnopolsky, M. A. (2011). Endurance exercise rescues progeroid aging and induces systemic mitochondrial rejuvenation in mtDNA mutator mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *108*(10), 4135-40. 10.1073/pnas.1019581108.
- SoRelle, J. A., Pascual, J. M., Gotway, G., & Park, J. Y. (2020). Assessment of Interlaboratory Variation in the Interpretation of Genomic Test Results in Patients With Epilepsy. *JAMA Network Open*, *3*(4), e203812. 10.1001/jamanetworkopen.2020.3812
- Stewart, J. D., Horvath, R., Baruffini, E., Ferrero, I., Bulst, S., Watkins, P. B., Fontana, R. J., Day, C. P., & Chinnery, P. F. (2010). *POLG* determines the risk of sodium valproate induced liver toxicity. *Hepatology*, *52*(5), 1791-6. 10.1002/hep.23891
- Taylor, R. W., & Turnbull, D. M. (2005). Mitochondrial DNA mutations in human disease. *Nature Reviews Genetics*, *6*(5), 389-402. 10.1038/nrg1606
- Tilastokeskus. (2017). *Suomen virallinen tilasto (SVT): Väestön ennakkotilasto [verkkójulkaisu]*. http://www.stat.fi/til/vamuu/2017/12/vamuu_2017_12_2018-02-15_tau_001_fi.html
- Van Goethem, G., Martin, J. J., Dermaut, B., Löfgren, A., Wibail, A., Ververken, D., Tack, P., Dehaene, I., Van Zandijcke, M., Moonen, M., Ceuterick, C., De Jonghe, P., & Van Broeckhoven, C. (2003). Recessive *POLG* mutations presenting with sensory and ataxic neuropathy in compound heterozygote patients with progressive external

ophthalmoplegia. *Neuromuscular Disorders : NMD*, 13(2), 133-142.

S096089660200216X [pii]

Van Goethem, G., Dermaut, B., Löfgren, A., Martin, J., & Broeckhoven, C. (2001).

Mutation of *POLG* is associated with progressive external ophthalmoplegia characterized by mtDNA deletions. *Nature Genetics*, 28(3), 211-12.

Wanrooij, S., Fusté, J. M., Farge, G., Shi, Y., Gustafsson, C. M., & Falkenberg, M. (2008).

Human mitochondrial RNA polymerase primes lagging-strand DNA synthesis in vitro. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 105(32), 11122-11127. 10.1073/pnas.0805399105 [doi]

Wanrooij, S., Luoma, P., van Goethem, G., van Broeckhoven, C., Suomalainen, A., &

Spelbrink, J. N. (2004). Twinkle and POLG defects enhance age-dependent accumulation of mutations in the control region of mtDNA. *Nucleic Acids Research*, 32(10), 3053-3064. 32/10/3053 [pii]

Wong, L. J., Naviaux, R. K., Brunetti-Pierri, N., Zhang, Q., Schmitt, E. S., Truong, C.,

Milone, M., Cohen, B. H., Wical, B., Ganesh, J., Basinger, A. A., Burton, B. K., Swoboda, K., Gilbert, D. L., Vanderver, A., Saneto, R. P., Maranda, B., Arnold, G., Abdenur, J. E., . . . Copeland, W. C. (2008). Molecular and clinical genetics of mitochondrial diseases due to POLG mutations. *Human Mutation*, 29(9), 150. 10.1002/humu.20824.

Yasukawa, T., & Kang, D. (2018). An overview of mammalian mitochondrial DNA

replication mechanisms. *Journal of Biochemistry*, 164(3), 183-193.

10.1093/jb/mvy058

Taulukko 1. Potilaiden kliiniset tiedot.

Potilas	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Sukupuoli	F	F	M	M	F	F	M	F	F	M	F	M	F
Oireiden alkamisikä	35	ND	26	35	28	23	45	ND	ND	44	17	31	15
Taudinkuva	ANS	ANS	ANS	ANS	ANS	AHS	ANS	ND	ANS	PEO	Uc	PEO	AHS
W748S/W748S	K	K	K	K	K	E	K	E	K	K	E	E	K
Muu genotyyppi						W748S/A467T		W748S/A467T				N468AD/A1105T	E1143G/E1143G
Sukulaisella POLG-fenotyyppi	E	ND	ANS, veli	ANS, veli	E	ND	E	ND	ND	PEO	ND	PEO, veli, sisko	E
Taudin alkua	PP, PM, GR	PP, PM	PM	PP	PP, PM	PP, PM	PP	ND	ND	PP	PE, PM, PP	PP	PE, PM
Hoitoa vaatineita pahenemisvaiheita	E	Hosp	E	Hosp	E	ICU	ND	ND	ICU	Hosp	Hosp	ND	ICU
Tupakointi	E	K	E	K	K	E	E	E	E	E	E	E	E
Elossa	K	K	K	E	K	E	ND	ND	E	E	K	E	E

F = nainen, M, mies, E = ei, K = kyllä, ND = ei tiedossa, PP = puberteetin jälkeen, PM = menarchen jälkeen, PE = epileptisen kohtauksen jälkeen, GR = raskauden aikana, Hosp = sairaalahoitoa vaativa, ICU = tehohoitoa vaativa, ANS = ataksia neuropatiaspektrin häiriö, AHS = Alpers-Huttenlocherin syndrooma, PEO = progressiivinen eksterni oftalmoplegia, Uc = määrittämätön tautityyppi

Taulukko 2. Potilaiden oireet.

Potilas	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Epileptiset kohtaukset	E	K	K	SE	E	MC, SE	E	ND	G, F, SE	G, F, SE	G, MC, SE	ND	G, F, MC, SE
Motoriset oireet	A, Ni	A	A	A, MA, Sp, D	A	A	A	ND	A	A, B, D, H, LW, MA, Sp,	A, LW	A, D, MA	ND
Neuropsykiatriset ja kognitiiviset ongelmat	E	VH	De	De	E	E	E	ND	ND	P	VH	ND	E
Oftalmologiset ongelmat	Ny	C, Ny, VI, BE	VI, SS, Ko	Ny	E	Ny	bPt	ND	ND	Ny, bPt, bPEO	Ny	Ny, bPt, bPEO,	VI
Kardiologiset ongelmat	Hy	E	E	E	E	E	E	ND	ND	E	E	ND	ND
Endokrinologiset ongelmat	2 x SB*	Ba	E	E	E	E	E	ND	ND	E	E	ND	ND
Gastrointestinaaliset häiriöt	E	DU	Fe, Cr	Fe	Fe	Fe, Gr	E	ND	ND	D, Gr	V**	ND	ND
Hematologiset häiriöt	E	E	E	HES	E	An, L	E	ND	ND	E	An	ND	ND
Muut häiriöt	PN	SHI, PN	PN	PN	PN, Mg	Mg	PN, As	ND	PN	SHI, PN, Fa, MP	Mg	PN	LI, Mg

E = Ei, K = kyllä, ND = ei tiedossa, A = ataksia, An = anemia, As = astma, B = bradykinesia, Ba = Basedowin tauti, BE = Basedowin taudin eksoftalmus, C = kaihi, Cr = Crohnin tauti, D = dysfagia, DU = Duodenaalinen ulcus, Fa = fatiikki, Fe = Ravitsemuksen vaikeus, Gr = kasvun vaikeudet, Hy = hypertensio, L = leukopenia, LI = maksavaurio, SE = Status epilepticus, G = yleistyneet kohtaukset, Gr = kasvun häiriöt, F = fokaaliset kohtaukset, MC = myoklooniset kohtaukset, Mg = migreeni, MP = lievänkin rasituksen lihaskivut, Ni = nilkan toiminnan häiriö, MA = lihasatrofia, Sp = spastisiteetti, D = dystonia, H = hypertonia, LW = raajaheikkous, VH = visuaaliset hallusinaatiot, De = masennus, P = psykoosi, Ny = nystagmus, VI = näön heikkous, SS = hitaat sakkadit, Ko = konvergenssiongelmat, bPt = bilateraalinen ptoosi, bPEO = bilateraalinen progressiivinen eksterni oftalmoplegia, HES = hypereosinofiilinen syndrooma, SB = keskenmeno, SHI = sensorineuraalinen kuulon heikkous, V = oksentaminen, PN = perifeerinen neuropatia, * = epäilty endokrinologista syytä, ** = liittyminen tautiin ei varmaa

Taulukko 3. Tutkimusten löydökset.

Potilas	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
ENMG	AN	AN	AN	AN	AN	-	AN	ND	K	AN	E	K	ND
MRI	1. Th sd, bi 2. WM, sd, bi 3. Ce, sd, bi	1. Ce, si, bi	E	1. Th, si, bi 2. Me, si, bi 3. WM, si, bi 4. Ce, si, bi	1. Th, si	1. Th, si, uni	ND	ND	ND	ND	1. Th, si, bi 2. Hi, si, uni	ND	ND
TT	-	K	-	Ce, LA	Ce, LA	E	ND	ND	ND	ND	E	ND	ND

ENMG = ääreishermoston johtumisnopeustutkimus, MRI = pään magneettikuvaus, TT = pään tietokonetomografiakuvaus, E = ei löydöksiä, K = löydöksiä, ei määritelty, ND = ei tiedossa, - = ei tehty, AN = aksonaalinen neuropatia, sd = signaaliheikkous, si = signaalilisiä, bi = bilateraalinen, uni = unilateraalinen, LA = matalan tiheyden muutos, Th = thalamus, WM = valkoinen aine, Ce = pikkuaivot, Hi = hippocampus

Taulukko 4. Potilaiden hoidot.

Potilas	1	2	3	4	6	10	11	12	13
Antikonvulsantit		(O +)	(O -)	(O -)	Kln -, Le -, T -, P -, Lak -,	(Kln -)	(V -), Ka +, Lam +	(Ka -)	(O -), T -, M -, G -, F -
Muut hoidot	Am -		Q -		Arg -, Q -, K -		Ti -	Q -	Klt -

+ = ilmeinen oireita lievittävä vaikutus, - = ei selvästi osoitettavaa vaikutusta. () = yritetty monoterapiana, Am = amitriptyliini, Arg = arginiinisupplementaatio, F = fosfenytoiini, G = gabapentiini, K = ketogeeninen dieetti, Ka = karbamatsepiini, Kln = klonatsepaami, Klt = klotsapiini, Lak = lakosamidi, Lam = lamotrigiini, Le = levetirasetami, M = midatsolaami, O = Okskarbatsepiini, P = perampaneeli, T = topiramaatti, Ti = tiamiini, Q = Koentsyymi Q-supplementaatio