

**HEMIPLEGISEN MIGREENIN KLIINiset ILMENEMISMuODOT JA YHTEYS
EPILEPSIAAN SEKÄ VASTAAVIIN KOHTAUSOIREISIIN**

Elisa Häppölä

Opinnäytetyö

Lääketieteen koulutusohjelma

Itä-Suomen yliopisto

Neurologia

Syyskuu 2012

ITÄ-SUOMEN YLIOPISTO

Terveystieteiden tiedekunta

Lääketieteen koulutusohjelma

Häppölä, Elisa:

Hemiplegisen migreenin kliiniset ilmenemismuodot ja yhteys epilepsiaan sekä vastaaviin kohtausoireisiin. Familial Hemiplegic Migraine in Finland: Clinical characteristics and comorbidity with epilepsy and other paroxysmal symptoms.

Opinnäytetyö, 58 sivua ja 1 liite (4 sivua)

Ohjaajat: dosentti, neurologian erikoislääkäri Mikko Kallela ja FT Mari Kaunisto

Syyskuu 2012

Avainsanat: hemipleginen migreeni, epilepsia, geneettinen variaatio, eksomisekvensointi

Hemipleginen migreeni on mendelistisesti periytyvä, aurallisen migreenin harvinainen alamuoto, jossa toispuoleinen halvausoire joko edeltää migreenikohtausta tai kestää migreenikohtauksen ajan.

Tutkimuksen päätavoitteena oli kuvata hemiplegisen migreenin kliininen kuva suomalaisissa migreenisuvuissa ja samalla selvittää, kuinka hyvin jo aiemmin molekyylogeneettiseen jatkotutkimukseen eli eksomisekvensointiin valitut potilaat (n = 203) edustavat tällä hetkellä käytössä olevaa hemiplegistä kokonaisuainestoa (n = 457). Potilaiden kliinisessä kuvassa erityishuomio kiinnitettiin potilaiden itse raportoimiin neurologisiin kohtausoireisiin (epilepsia, kuumeouristukset, tajunnantason häiriöt ja kouristuskohtaukset). Eksomisekvensoinnin suhteen erityistarkkailussa olivat jo aikaisemmissa julkaisuissa todetut hemiplegisen migreenin aiheuttajageenit (*CACNA1A*, *ATP1A2* ja *SCN1A*) ja kohtausoireiset potilaat.

Familiaalista hemiplegistä migreeniä sairastavien potilaiden kliininen taudinkuva oli sekä auraoireiden että päänsäryn osalta vaikeampi kuin auratonta ja aurallista migreeniä sairastavien verrokkihenkilöiden taudinkuva. Myös neurologisia kohtausoireita esiintyi merkitsevästi enemmän FHM- kuin vertailuryhmissä. Eksomisekvensoitu potilasaineisto vastasi oirekuvaltaan hyvin koko migreenisukuaineiston FHM-potilaita.

Proteiinin toimintaan todennäköisesti haitallisesti vaikuttavia mutaatioita löydettiin seitsemän, neljä *CACNA1A*- ja kolme *ATP1A*-geenistä. Lisäksi havaittiin joukko toistaiseksi tuntemattomia mutaatioita, joiden kliinisestä merkityksestä ei tässä vaiheessa ole tietoa. Haitallista mutaatiota kantavien potilaiden kliininen taudinkuva ei juuri poikennut muusta HM-aineistosta eikä kohtausoireitakaan esiintynyt näillä potilailla muuta HM-ryhmää enemmän. Tulokset ovat samansuuntaisia kuin aikaisemmin tehdyissä tutkimuksissa kolmen FHM-geenin osalta. Tutkimuksissa aikaisemmin todetuista mutaatioista löysin omasta aineistostani vain *CACNA1A*-geenin mutaation rs121908212 (Thr665Met), joka on yhdistetty lukuisissa tutkimuksissa hemiplegiseen migreeniin. Nämä alustavat molekyylogeneettiset

tulokset ovat ensimmäiset julkaistut eksomisekvensointihavainnot hemiplegisestä migreenistä Suomessa ja toimivat perustana, jolle jatkotutkimukset rakennetaan.

Kaiken kaikkiaan tutkimukseni johtopäätöksenä voidaan pitää sitä, että suomalaisissa migreenisuvuissa hemipleginen migreeni edustaa migreenijatkumon tyypillisintä ja vahvaoireisinta osaa.

SISÄLLYSLUETTELO

1. JOHDANTO	6
1.1 TUTKIMUKSEN KULKU JA TAVOITTEET	7
2. YLEISTÄ MIGREENISTÄ	8
2.1 MIGREENIN KLIININEN KUVA JA DIAGNOSTIIKKA	8
2.2 ETIOLOGIA JA PATOGENEESI	12
2.3 MIGREENIN PERIYTYMINEN	13
2.4 FAMILIAALINEN HEMIPLEGINEN MIGREENI.....	14
2.5 MIGREENIN KOMORBIDITEETTI	18
2.5.1 MIGREENI JA EPILEPSIA	18
3. AINEISTO JA MENETELMÄT	20
3.1 MIGREENIAINEISTO	20
3.2 HEMIPLEGISEN MIGREENIN JA KOHTAUSOIREIDEN MÄÄRITTELY.....	21
3.3 VERROKKIHENKILÖT.....	21
3.4 SUKUPUIDEN PIIRTÄMINEN	21
3.5 TILASTOLLISET MENETELMÄT	22
3.6 EKSOMISEKVENSOINTI	22
3.6.1 EKSOMISEKVENSOINNIN TAUSTAA	22
3.6.2 EKSOMISEKVENSOINNIN TOTEUTUS JA SEKVENSOINTIIN VALITTU POTILASJOUKKO	23
3.6.3. VARIANTTIEN SEULONTA	23
4. TULOKSET	24
4.1 HEMIPLEGINEN MIGREENI, AURALLISEN MIGREENIN VAIKEAOIREINEN MUOTO?	24

4.2 PÄÄNSÄRKYOIREET HEMIPLEGISTÄ JA AURATONTA MIGREENIÄ SAIRASTAVISSA POTILASRYHMISSÄ	28
4.3 KOHTAUSOIREET	30
4.4 EKSOMISEKVENSOINTIIN VALITTU POTILASJOUKKO EDUSTAMASSA KOKO HEMIPLEGISTÄ MIGREENIÄ SAIRASTAVAA POTILASJOUKKOA.....	30
4.5 <i>CACNA1A</i> , <i>ATP1A2</i> ja <i>SCN1A</i> –GEENIEN VARIAATIO HEMIPLEGISTÄ MIGREENIÄ SAIRASTAVILLA POTILAILLA.....	31
4.6 HAITALLISET MUTAATIOT JA KLIININEN TAUDINKUVA	35
4.7 MUTAATIOIDEN YHTEYS KOHTAUSOIREISIIN	36
5. POHDINTA.....	38

LÄHDELUETTELO

LIITE 1. SUKUPUUT

1. JOHDANTO

Migreeni on kohtauksittainen ja varsin yleinen sairaus. Sen esiintyvyys Euroopan aikuisväestössä on noin 14 % ja naisilla migreeni on noin kolme kertaa yleisempää kuin miehillä (Launer ym. 1999, Hagen ym. 2000, Stovner ym. 2006, Manzoni ym. 2010). Migreenin taudinkuvaan kuuluvat toistuvat päänsärkykohtaukset, pahoinvointi sekä migreeniauraan liittyvät näkö- ja puhehäiriöt. Osalla potilaista oireet lievittyvät ajan myötä tai jopa häviävät kokonaan, toisilla sairaus voi kroonistua vuosikymmenien ajaksi. Noin 10 % migreenipotilaista kärsii viikottaisista kohtauksista. WHO onkin luokitellut migreenin yhdeksi 2000-luvun invalidisoivimmista ja eniten elämänlaatua heikentävistä sairauksista (Menken ym. 2000, Olesen ym. 2012).

Migreenillä tiedetään lukuisien perhe- ja kaksostutkimusten perusteella olevan vahva perinnöllinen osatekijä (Russell ja Olesen 1993 ja 1995, Honkasalo ym. 1995, Stewart ym. 1997, Mulder ym. 2003, Schürks ym. 2012), mutta taudin laaja oirekuva ja suuri esiintyvyys väestössä ovat vaikeuttaneet migreenin periytymismallin määrittystä ja heikentäneet aihetta käsittelevien tutkimusten luotettavuutta.

Familiaalinen hemipleginen migreeni (FHM) on harvinainen autosomaalisesti dominantisti periytyvä aurallisen migreenin alamuoto, jossa aurooireeseen sisältyy tyypillisesti hetkellinen hemipareesi eli toispuolinen osittainen halvaus. Toistaiseksi on löydetty kolme FHM:n aiheuttajageeniä: *CACNA1A*, *ATP1A2* ja *SCN1A* (Ophoff ym. 1996, De Fusco ym. 2003, Dichgans ym. 2005), jotka aiheuttavat hemiplegisen migreenin muodot FHM1, FHM2 ja FHM3. FHM-geenien löytymisen jälkeen on alettu ajatella myös yleisempien migreenin muotojen olevan ionikanavasairauksia. Tähänastiset tutkimustulokset eivät kuitenkaan toistaiseksi ole paljastaneet mutaatioita ionikanavissa yleisempien migreenimuotojen osalta (Nyholt ym. 2008).

Epilepsian ajatellaan samoin olevan ionikanavasairaus, ja migreenin esiintyminen epilepsiaa sairastavilla potilailla onkin yleisempää kuin muussa väestössä (Ottman ym. 1994). Tämän vuoksi syventävien opintojen opinnäytetyöni tavoitteena on selvittää muun oirekuvan lisäksi epilepsian ja kouristustaipumuksen esiintymistä omassa tutkimusaineistossani.

1.1 TUTKIMUKSEN KULKU JA TAVOITTEET

Syventävien opintojen opinnäytetyöksi tarkoitettu tutkimukseni on osa laajaa suomalaista migreenitutkimusta, joka on Helsingin yliopistollisen keskussairaalan eettisen toimikunnan hyväksymä (no. 622/E0/02). Kaikki tutkimukseen osallistuvat henkilöt ovat allekirjoittaneet suostumuksensa tietojen käyttämiseen tutkimuksessa saatuaan ensin kirjallista informaatiota tutkimuksen kulusta. Tutkimustyö suoritetaan Helsingissä, Folkhälsanin tutkimuskeskuksessa ja Suomen molekyyli lääketieteen instituutti FIMM:ssä (Institute for Molecular Medicine Finland). Koska osa tutkimusaineistostani on kerätty jo aikaisemmin, on oletettavaa, että sekä kliinisen että geneettisen aineiston analyysit ja niiden tulosten raportointi opinnäytetyönä valmistuvat suunnitellun aikataulun mukaisesti (noin kolmen kuukauden aikana).

Tutkimukseni ensimmäisenä tavoitteena oli analysoida hemiplegistä migreeniä sairastavien tutkimuspotilaiden kliinistä taudinkuvaa ja verrata tätä ryhmää aurallista ja auratonta migreeniä sairastaviin verrokkihenkilöihin. Toisena tavoitteenani oli selvittää hemiplegisen migreenin mahdollista komorbiditeettia epilepsian, kouristustaipumuksen ja kohtausoireiden kanssa yleisesti. Kolmanneksi tarkastelin, kuinka hyvin sellaiset hemiplegistä migreeniä sairastavat potilaat, jotka on valittu DNA:n eksomisekvensointiin, edustavat koko hemiplegistä migreeniä sairastavaa potilasjoukkoa. Neljäntenä tavoitteenani oli kartoittaa, minkälaista geneettistä variaatiota kolmesta tunnetusta FHM-geenistä, *CACNA1A*, *ATP1A2* ja *SCN1A*, ilmenee DNA:n eksomisekvensointiin valikoiduilla FHM-potilailla.

Tärkeimpänä päämääränä on kaiken kaikkiaan oppia tätä kautta ymmärtämään migreenin solutason tautimekanismeja ja periytymistä paremmin; lisääntynyt tieto tautimekanismeista voi tulevaisuudessa auttaa uusien hoitomuotojen kehittämisessä migreenipotilaille.

2. YLEISTÄ MIGREENISTÄ

2.1 MIGREENIN KLIININEN KUVA JA DIAGNOSTIIKKA

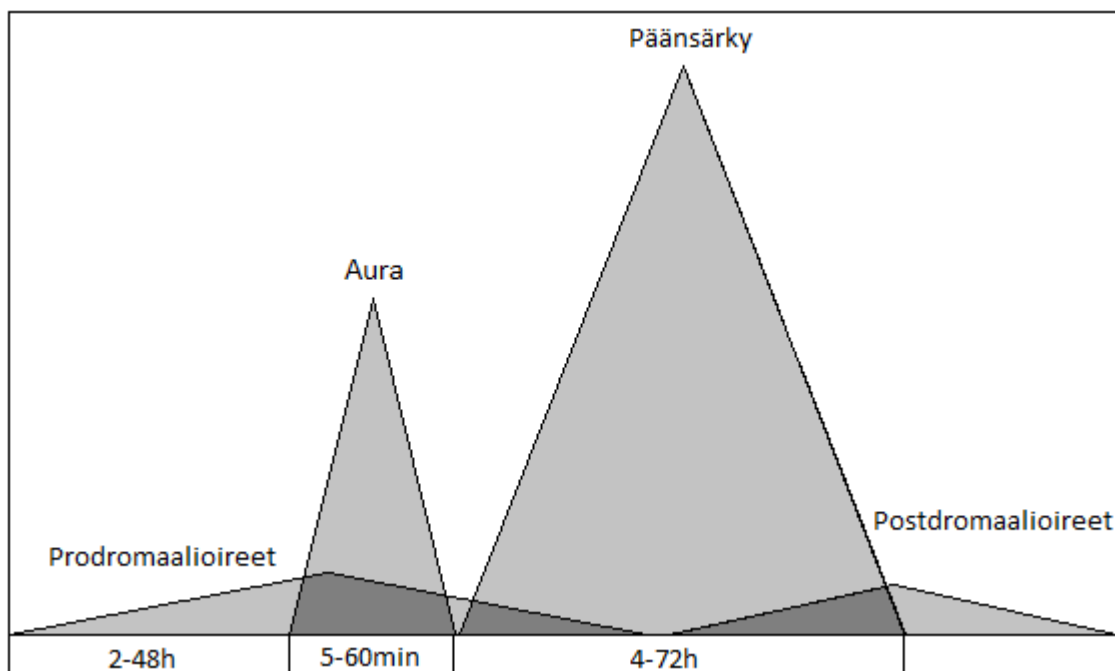
Migreeni jaetaan IHS:n kriteeristön (Headache Classification Committee of the International Headache Society, IHS 2004) mukaan kahteen päätyyppiin: auralliseen (MwA) ja aurattomaan (MwoA) migreeniin. MwA puolestaan voidaan edelleen jakaa kuuteen eri alatyypin, joista yleisimpiä, mutta silti harvinaisia ovat familiaalinen hemipleginen migreeni (FHM, aihetta käsitellään tarkemmin jatkossa) ja basilaarinen migreeni. Aurattoman ja aurallisen migreenin sekä familiaalisen hemiplegisen migreenin diagnostiset kriteerit on esitetty *Taulukossa 1*.

Aivojen tai aivorungon toimintahäiriöön viittaavia auraoireita kokee noin 1/3 migreenipotilaista; oireiden kesto on yleensä noin 20–60 minuuttia ja ne edeltävät päänsärkyä. Tyypillisin auraoire on näköhäiriö, mutta mukana voi olla myös sensorisia ja motorisia oireita tai puheentuoton hankaluutta. Kullakin migreenipotilaalla voi olla elämänsä aikana sekä aurallisia että aurattomia migreenikohtauksia. Yksi migreenin alaluokista on myös pelkkä auraoire ilman päänsärkyä (Headache Classification Committee of the International Headache Society, IHS 2004).

Migreenikohtauksen kulku jaetaan neljään vaiheeseen, joita ovat ennakko- eli prodromaalioireet, auraoireet, päänsärkyvaihe ja viimeisenä toipumis- eli postdromaalivaihe (*ks. Kuva 1*). Prodromaalioireet edeltävät varsinaista migreenipäänsärkyä, ja ne voivat kestää tunneista vuorokausiin. Oireet voivat olla moninaisia, kuten poikkeavaa väsymystä, haukottelua tai makean himoa. Auralliseen migreeniin liittyvät auraoireet voivat esiintyä migreenipäänsärkyä edeltävästi tai samanaikaisesti päänsärryn kanssa, mutta harvoin päänsärkyvaiheen jälkeen. Migreeniaura kehittyy tyypillisesti 5–20 minuutin kuluessa ja kestää alle 60 minuuttia. Varsinainen migreenipäänsärky kehittyy tavallisesti asteittain, se on toispuoleista, luonteeltaan sykkivää ja kestoltaan noin 4–72 tuntia. Toipumisvaiheessa päänsärryn loputtua potilas voi jälleen kokea voimakasta väsymystä ja mielialan muutoksia.

Sellaista yksittäistä diagnostista testiä, jolla migreenin voisi varmuudella todentaa, ei ole toistaiseksi keksitty, vaan diagnostiikka perustuu IHS:n kriteeristön (International Headache

Society, 2004) vaatimukset täyttävään oirekuvaan sekä muiden syiden poissulkuun oireiden taustalla.



Kuva 1. Migreenikohtauksen eteneminen aika-akselilla.

TAULUKKO 1. *Kansainvälisen Päänsärkyliiton (Headache Classification Committee of the International Headache Society, IHS 2004) mukaiset diagnoosikriteerit aurattomalle, auralliselle sekä aurallisen migreenin luokkaan kuuluvalla familiaalisella hemiplegiselle migreenille.*

AURATON MIGREENI, G43.0

- A. Potilaalla on ollut ≥ 5 päänsärkykohtausta, jotka täyttävät kriteerit kohdissa B–D
- B. Päänsärky kestää 4–72 h (hoitamattomana tai lääkehoidon epäonnistuessa)
- C. Ainakin kaksi seuraavista:
 - 1. Toispuoleinen kipu
 - 2. Päänsärky on luonteeltaan sykkivää
 - 3. Kipu on voimakkuudeltaan kohtalaista tai kovaa
 - 4. Fyysinen aktiivisuus pahentaa kipua
- D. Kohtauksen aikana ainakin yksi seuraavista:
 - 1. Pahoinvointi tai oksentelu
 - 2. Valo- tai ääniyliherkkyys
- E. Muut päänsärryn aiheuttajat poissuljettu

Otsikoiden perässä ICD-10-luokituksen mukaiset diagnoosikoodit.

AURALLINEN MIGREENI, G43.1

- A. Ainakin kaksi kohtausta, jotka täyttävät kriteerit kohdissa B–D
- B. Aura koostuu vähintään yhdestä seuraavista eikä siihen liity motorista heikkoutta:
1. Ohimenevä positiivinen näköoire (esim. valoja, pisteitä, viivoja) tai negatiivinen näköoire (esim. hetkellinen näön menetys)
 2. Ohimenevä sensorinen positiivinen oire (esim. pistely) tai negatiivinen oire (esim. puutuminen)
 3. Hetkellinen puheen tuoton häiriö
- C. Ainakin yksi seuraavista:
1. Homonyymi hemianopia tai toispuoleinen sensorinen oire
 2. Ainakin yksi auraoireista kehittyä asteittain ≥ 5 minuutin kuluessa tai erilaiset auraoireet esiintyvät ≥ 5 minuutin peräkkäisenä sarjana
 3. Kukin yksittäinen oire kestää ≥ 5 minuuttia ja ≤ 60 minuuttia
- D. Aurattoman migreenin kriteerit B–D täyttävä päänsärky alkaa auraoireen aikana tai 60 minuutin kuluessa auraoireen alusta
- E. Muut sairaudet oireiden aiheuttajana poissuljettu

FAMILIAALINEN HEMIPLEGINEN MIGREENI, G43.1

- A. Ainakin kaksi kriteereistä B–C täyttyy
- B. Aura, johon liittyy palautuva motorinen puutosoire ja ainakin yksi seuraavista
1. Ohimenevä näköhäiriö positiivisin oirein (esim. vilkkuvia valoja, pisteitä tai viivoja) tai negatiivisin oirein (näönmenetys)
 2. Palautuvat positiiviset sensoriset oireet (pistely) tai negatiiviset oireet (puutuminen)
 3. Palautuva puheen tuoton häiriö
- C. Ainakin kaksi seuraavista
1. Yksi tai useampi auraoire kehittyä asteittain ≥ 5 minuutin kuluessa tai erilaiset auraoireet esiintyvät ≥ 5 minuutin peräkkäisenä sarjana
 2. Kukin auraoire kestää ≥ 5 minuuttia ja < 24 tuntia
 3. Aurattoman migreenin kriteerit B–D täyttävä päänsärky alkaa auraoireen

aikana tai 60 minuutin kuluessa auroireen alusta

- D. Ainakin yhdellä 1. tai 2. asteen sukulaisella on ollut kriteerit A–E täyttävä hemipleginen migreenikohtaus
- E. Muut syyt oireiden taustalla poissuljettu

2.2 ETIOLOGIA JA PATOGENEESI

Migreenin tarkkaa patogeneesia ei ole vielä varmuudella selvitetty. Nykyinen käsitys on yhdistelmä neurovaskulaarista, molekyylibiologista ja geneettistä näkökantaa migreenikohtausten aiheuttajana (Goadsby 2007). Päänsäryn taustalla ajatellaan olevan trigeminovaskulaarisen järjestelmän aktivoituminen ja sitä seuraava kortikaalisten suonten vasodilataatio. Trigemini-vaskulaarisen järjestelmän aktivoituminen heijastuu myös aivorungon nucleus caudalukseen ja edelleen aivojen kipua tuottaville alueille aiheuttaen päänsäryn.

Migreeniauran puolestaan ajatellaan kehittyvän hermosolujen ja hermotukisolujen aktivaatiolama-aallon seurauksena (Cortical Spreading Depression, CSD) (Leão 1944, Lauritzen 1994). CSD etenee hitaana aaltona aivokuorella; ilmeisesti geneettisesti ohjelmoitu alttius aiheuttaa tietyn ärsykkeen myötä solukalvojen ionikanavissa funktionaalisia muutoksia. Tämän seurauksena solukalvot depolarisoituvat, jolloin ne eivät voi enää vastaanottaa uusia ärsykeitä ja hermosolut inaktivoituvat (Somjen 2002). Depolarisaatioaalto kulkee solusta toiseen soluväliliitosten ja neurotransmitterien välityksellä (Largo ym. 1996, Somjen 2004).

CSD:n aikana ATP:n ja edelleen hapen tarve kasvaa aivokudoksessa, jolloin fysiologinen reaktio on jälleen kortikaalisten suonten vasodilataatio. Aurattoman migreenin aiheuttajana ei CSD-komponenttia ole vielä varmuudella osoitettu.

2.3 MIGREENIN PERIYTYMINEN

Lukuisien perhe- ja kaksostutkimusten perusteella migreenillä tiedetään olevan vahva perinnöllinen komponentti. Perhetutkimukset tarkoittavat tutkittavan 1. ja 2. asteen sukulaisten sairastavuuden kartoitusta. Taudin perinnöllisyyteen viittaa tällöin se, että sairaan henkilön sukulaisista on sairaita suurempi osa kuin väestöstä keskimäärin. Kaksostutkimuksissa puolestaan vertaillaan mono- ja ditsygoottisten kaksosten samankaltaisuutta eli konkordanssia kunkin sairauden suhteen. Migreenin konkordanssi on noin 1,5–2 kertaa suurempi monotsygoottisilla kaksosilla kuin ditsygoottisilla kaksosilla sekä aurallisessa (34 % vs 12 %) että aurattomassa migreenissä (28 % vs 18 %) (Gervil ym. 1999, Ulrich ym. 1999).

On olemassa eriäviä näkemyksiä siitä, tulisiko geneettisissä tutkimuksissa käsitellä aurallista ja auratonta migreeniä erillisinä, eri mekanismein periytyvinä sairauksina (Russell ja Olesen 1995, Russell 1996, Russell 2002) vai saman sairauden erilaisina ilmenemismuotoina (Kallela ym. 2001, Nyholt ym. 2004, Lighthart ym. 2006).

Yleisimpien migreenimuotojen (MwoA ja Mwa) periytymistä perheissä on tutkittu kytkentäanalyysillä, joissa selvitetään geenimerkkien kytkeytymistä migreeniin koko genomien laajuisesti. Suomalaisesta migreeniaineistosta on näissä tutkimuksissa paljastunut jo useita alttiuslokuksia (Wessman ym. 2002, Anttila ym. 2006 ja 2008, Tikka-Kleemola ym. 2010, Polvi ym. 2012), joskaan kytkentäpiikkien alla sijaitsevia alttiusgeenejä ei vielä ole tunnistettu. Ehdokasgeenitutkimuksia, joissa verrataan tietyn toiminnaltaan tunnetun geenin varianttien esiintyvyyttä migreenipotilailla eli tapauksilla verrokkihenkilöihin, joilla ei ole migreeniä, on myös julkaistu lukuisia (Chasman 2011, Lighthart ym. 2011, Maher ym. 2011, Sintas ym. 2012). Tapaus-verrokkitutkimuksissa joko tulokset ovat olleet pääosin negatiivisia tai havaittuja positiivisia löydöksiä ei ole pystytty toistamaan muissa potilasaineistoissa. Monissa tutkimuksissa potilasaineisto on ollut pieni, mikä osaltaan selittänee ristiriitaiset löydökset.

Geneettisten markkereiden lisääntynyt määrä ja suurten markkerimäärien analysoinnissa käytettävien laskentamenetelmien kehitys on viime aikoina mahdollistanut satojen tuhansien yhden nukleotidin variaatioiden eli SNP-markkereiden (SNP, single nucleotide polymorphisms) analysoinnin koko genomien laajuisesti. Kansainvälinen yhteistyö puolestaan on tehnyt suurten potilasmäärien tutkimisen mahdolliseksi. Genominlaajuiset assosiaatiotutkimukset (GWAS = Genome-Wide Association Study) ovat johtaneet lukuisiin lupaaviin löydöksiin sekä aurallisen että aurattoman migreenin osalta. Aurallisen migreenin geneettiseksi riskitekijäksi paljastui ensimmäisessä migreeni GWAS:ssa (Anttila ym. 2010) yleinen variantti lokuksessa 8q22.1. Löydetty variantti säätelee astrocyte elevated gene-1:n (*AEG-1*) ilmentymistä. *AEG-1*:n on osoitettu myös liittyvän karsinogeneesiin ja glutamaattireseptorien ilmentymisen säätelyyn (Emdad ym. 2007, Emdad ym. 2009, Noch ja Khalili 2009), mikä saattaisi johtaa muutoksiin CSD-herkkyydessä. *MEF2D* ja *TGFBR* -geneistä löydettiin aurattomalle migreenille altistavat variantit (Freilinger ym. 2012). Samassa tutkimuksessa pystyttiin myös toistamaan aikaisempi havainto *TRPM8* ja *LRP1* -geenien assosioitumisesta migreeniin (Chasman ym. 2011).

2.4 FAMILIAALINEN HEMIPLEGINEN MIGREENI

Familiaalinen hemipleginen migreeni on harvinainen, autosomaalisesti dominantisti periytyvä aurallisen migreenin alamuoto. Jotta kyseinen diagnoosi voidaan asettaa, on potilaalla oltava ainakin yksi 1. tai 2. asteen sukulainen, jolla myös on hemipleginen migreeni (Headache Classification Committee of the International Headache Society, IHS 2004) -tämä erotuksena sporadisesta hemiplegisestä migreenistä, jossa suvun muilla jäsenillä ei ole todettu hemiplegistä migreenioireistoa.

FHM-oireiden laukaisijana saattaa olla esimerkiksi suhteellisen pienen pään trauma (Kors ym. 2001, Curtain ym. 2006, Stam ym. 2009). Migreenikohtaukset ovat FHM-potilailla moninaisia kohtausoireiden vaihdella pelkästä päänsärystä pitkittyneeseen auroireeseen ja tajunnantason häiriöihin, mutta tyypillisenä oireena on ainakin osassa kohtauksia oltava ohimenevä raajan tai raajaparin pareesi.

FHM:n aiheuttajageenejä on useita. Tuntemattomia FHM-geenejä on vielä löytämättä, mistä osoituksena on se, ettei joitakin FHM-perheitä ole toistaiseksi kyetty yhdistämään yhteenkään jo löydettyyn FHM-geeniin (Gallanti ym. 2011).

Kolmesta jo tunnetusta aiheuttajageenistä (ks. *Taulukko 2.*) ensimmäisenä on löydetty *CACNA1A* (FHM1) kromosomissa 19p13. Se ohjaa kalsiumkanavan alayksikön rakentumista (Ophoff ym. 1996). Koska kyseisiä kalsiumkanavia esiintyy koko keskushermoston alueella ja etenkin pikkuaivoissa, osalla FHM1-potilaista esiintyy pikkuaivojen rappeumamuutoksia ja pysyvää kömpelyyttä (Elliott ym. 1996, Ophoff ym. 1996, Ducros ym. 1999, Ducros ym. 2001, Kors ym. 2004, Freilinger ym. 2011).

ATP1A2 (FHM2) on toinen löydetty FHM-geeni kromosomissa 1q23. *ATP1A2* ohjaa hermosolujen natrium–kalium–pumpun alayksikön rakentumista (De Fusco ym. 2003). FHM2-mutaatioita on nykyisin löydetty yli 60. Joillakin FHM2-potilaista on todettu pikkuaivo-oireita (Spadaro ym. 2004), epilepsiaa (Jurkat-Rott ym. 2004, Deprez ym. 2008) ja kehitysvammaisuutta (Jurkat-Rott ym. 2004, Vanmolkot ym. 2006). Osa FHM2-mutaatioista on yhdistetty basilaarimigreenin, jossa migreenikohtaus alkaa aivorungon tai molempien takaraivolohkojen toimintahäiriöstä (Ambrosini ym. 2005), *MwA:n* ja *MwoA:n* esiintyvyyteen (Todt ym. 2005).

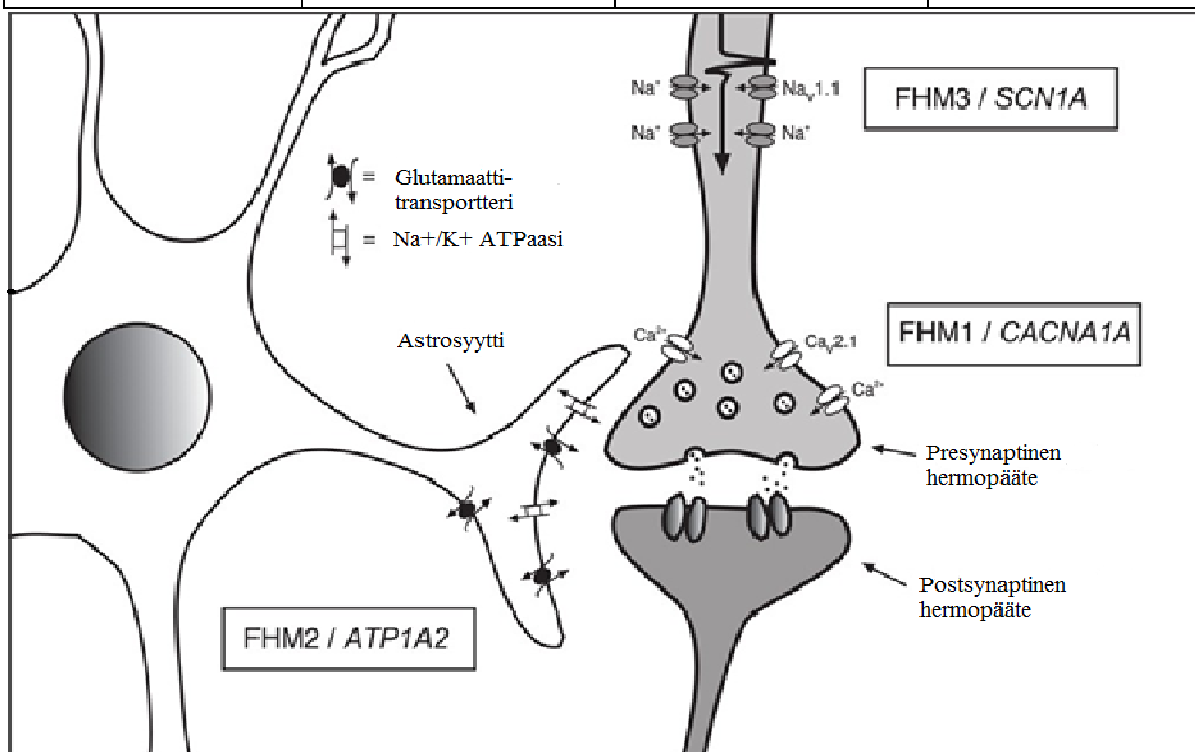
Viimeisin löydetty FHM-geeni on *SCN1A* (FHM3) kromosomissa 2q24 (Dichgans ym. 2005). Se ohjaa jänniteherkän natriumkanavan alayksikön rakentumista. *SCN1A* on tunnettu epilepsiaa aiheuttava geeni, jonka mutaatioita tunnetaan yli 100. Hemiplegistä migreeniä aiheuttavia mutaatioita on tästä geenistä kuitenkin löydetty vain viisi (Dichgans ym. 2005, Vanmolkot ym. 2007, Castro ym. 2009, Vahedi ym. 2009). Kuvassa 2 on kertauksen vuoksi esitettyä vielä kaikkien kolmen tunnetun FHM-geenin koodittamien proteiinien vaikutusmekanismit solussa.

Perhetutkimuksissa on todettu, että noin 15 %:lla FHM-potilaista on myös aurallisia migreenikohtauksia ilman halvausoireita ja noin 34%:lla auratonta migreeni-päänsärkyä (Haan 1994, Marchioni 1995). On kuitenkin kyseenalaista, onko yleisten ja harvinaisten migreenimuotojen periytyvyydessä yhtäläisyyksiä. *MwA:n* ja *MwoA:n* taustalta ei ole toistaiseksi löydetty geneettisiä muutoksia FHM-geeneistä (Nyholt ym. 2008).

TAULUKKO 2. Tunnetut FHM-geenit ja hemipleginen migreeni. Muokattu versio taulukosta (Russell ym. 2011).

	FHM1	FHM2	FHM3
Sijainti kromosomissa	19p13	1q23	2q24
Geeni	<i>CACNA1A</i>	<i>ATP1A2</i>	<i>SCN1A</i>
Geenin koodittama proteiini	Hermosolun Ca ²⁺ -ionikanavan α 1-alayksikkö	Gliasolujen ja hermosolujen Na ⁺ -K ⁺ -pumpun α 2-alayksikkö	Hermosolun jänniteherkän Na ⁺ -kanavan α 1-alayksikkö
Mutaation tyyppi	Yli 30 erilaista pistemutaatiota, deleetiot, viiden emäsparin deleetio 5' pään	Yli 60 erilaista pistemutaatiota	Viisi erilaista pistemutaatiota

	promoottorijaksolla		
Penetranssi	67–89 % (Bjørn-Russell ym. 2011)	63–87 %	100 %
Kliiniset ilmenemismuodot	FHM, pikkuaivojen rappeumamuutokset, pysyvä kömpelyys	FHM, muut migreenin muodot, pikkuaivo-oireet, epilepsia, kehitysvammaisuus	FHM, epilepsia, ERDB (=elicited repetitive daily blindness) (Le Fort ym. 2004)



Kuva 2. FHM-geenien koodittamien proteiinien vaikutusmekanismit synapsissa. Muokattu versio kuvasta (Wessman ym. 2007). Aktiopotentialin saapuessa presynaptiseen hermopäätteeseen jänniteherkkä kalsiumkanava avautuu mahdollistaen kalsiumin sisäänvirtauksen hermosoluun. Tämä puolestaan aiheuttaa glutamaatin vapautumisen synapsirakoon. *CACNA1A* (FHM1) -geeni koodittaa hermosolukalvon $Ca_v2.1$ -kanavan $\alpha 1$ -alayksikköä. Geenin mutaatiot muuttavat kanavan toimintaa siten, että glutamaatin vapautuminen synapsirakoon lisääntyy. *ATP1A2* (FHM2) -geeni puolestaan koodittaa astrosyyttien Na^+/K^+ ATPaasin $\alpha 2$ -alayksikköä. Kyseinen ionipumppu siirtää kaliumia solunulkoisesta tilasta solun sisään ja natriumin virtaus solun ulkoiseen tilaan auttaa poistamaan ylimääräistä glutamaattia synapsiraosta. *ATP1A2*-geenin mutaatioiden

seurauksena glutamaatin ja kaliumin poistuminen synapsiraosta ja solun ulkoisesta tilasta hidastuu. *SCN1A* (FHM3) –geeni koodittaa hermosolun jänniteherkän $Na_v1.1$ -kanavan $\alpha 1$ -alayksikköä. $Na_v1.1$ -kanava on tärkeä osatekijä aktiopotentialin synnyssä ja etenemisessä. FHM3-mutaatiot aiheuttavat kanavan toiminnan tavallista nopeamman uudelleenaktivoitumisen aktiopotentialin jälkeen, jolloin hermosolut voivat lähettää impulsseja tavallista tiheämmin.

2.5 MIGREENIN KOMORBIDITEETTI

Komorbiditeetilla tarkoitetaan kahden tai useamman sairauden samanaikaista esiintymistä. Migreenin komorbiditeetin tutkiminen voi avata geneettiseen tutkimukseen uusia näkökulmia. Aiheeseen liittyen onkin tehty laajoja katsausartikkeleita, joissa migreeni on yhdistetty allergioiden, mitraaliläppäinsuffisienssin, epilepsian, hypertension, aivohalvauksien, masennuksen ja ahdistuneisuushäiriöiden samanaikaiseen esiintyvyyteen tutkimushenkilöillä (Merikangas ym. 2000, Breslau ym. 2001).

Suomessa on tutkittu migreenin komorbiditeettia (Arto ym. 2006) mm. edellä mainitut sairaudet huomioonottaen ja verrattu sitten tuloksia perheenjäseniin, joilla ei migreenidiagnoosia ole. Komorbiditeettia esiintyi etenkin naisilla. Aurallinen migreeni oli auratonta migreeniä useammin yhteydessä muiden sairauksien samanaikaiseen esiintyvyyteen. FHM yhdistettiin mm. allergioihin, matalaan verenpaineeseen ja psykiatriisiin sairauksiin. Miehillä havaittiin tilastollinen yhteys aurallisen migreenin, aivohalvauksien ja epilepsian välillä.

Mainituissa migreenin komorbiditeettia käsittelevissä tutkimuksissa potilasjoukko on kuitenkin ollut migreenidiagnoosin suhteen heterogeenistä, mikä hankaloittaa tulosten tulkintaa. Sen vuoksi komorbiditeetin tutkiminen diagnoosin suhteen rajatussa potilasaineistossa on jatkossa suositeltavaa.

2.5.1 MIGREENI JA EPILEPSIA

Sekä migreeni että epilepsia ovat kohtauksittaisia sairauksia, joiden yleisimmät tautimuodot ovat varsin monitekijäisiä. Migreenin on todettu olevan kaksi kertaa yleisempi epilepsiaa sairastavilla potilailla kuin muulla väestöllä (Ottman ym. 1994). Migreeni ja epilepsia esiintyvät lähes poikkeuksetta samanaikaisesti tiettyjen harvinaisten sairauksien ja

oireyhtymien yhteydessä. Näitä ovat esimerkiksi MELAS (mitochondrial encephalopathy with stroke-like episodes) ja MIRAS (mitochondrial recessive ataxia syndrome) sekä monet lapsuusiän epilepsiat (Bigal ym. 2003, Caraballo ym. 2008, Hakonen ym. 2010).

Epilepsian ja migreenin kliinisessä kuvassa on paljon yhtäläisyyksiä ja päällekkäisyyksiä: migreenikohtauksen ja epileptisen kohtauksen kulussa voidaan kummassakin havaita prodromaalivaihe, varsinainen kohtaus sekä postdromaalivaihe. Epileptistä kohtausta voi edeltää migreeniauran kaltainen auraoire. Epilepsiakohtauksen jälkeen potilailla esiintyy usein migreenin kaltaista, voimakasta päänsärkyä (Laplante ym. 1983, Young ym. 1983, Schon ym. 1987, Ito ym. 2004, Yankovsky ym. 2005). Vaikeaoireinen aurallinen migreenikohtaus puolestaan voi johtaa tajunnanmenetykseen ja kouristeluun (Bickerstaff 1962, Lees ym. 1963, Ehrenberg 1991, Marks ym. 1993, Velioğlu ym. 1999, Milligan ym. 2005). Toistuvien kohtausten on todettu joissakin tapauksissa aiheuttavan migreenin kroonistumista ja lyhentävän kohtausväliä, samoin toistuvien epileptisten kohtausten on todettu alentavan kohtauskynnystä entisestään (Burstein ym. 2000, De Simone ym. 2007). Epilepsian ja migreenin samanaikaisen esiintyvyyden ajatellaan merkitsevän vaikeampaa taudinkuvaa ja olevan haaste lääkehoidon onnistumiselle (Velioğlu ym. 2005).

Kummankin sairauden patofysiologia perustuu ainakin osittain solukalvon ionikanavien toiminnan ja hermosolujen aktivaation väliaikaiseen häiriintymiseen (Welch 2005, Dainese ym. 2009). Migreenikohtauksen aikana tämä häiriö on subkortikaalinen, kun taas epilepsiassa häiriö etenee pitkin aivokuorta. Ionikanavien poikkeava toiminta voisi selittää kummankin sairauden taustalta löydettyä hermosolujen solukalvon poikkeavaa sähköistä toimintaa.

Kaikkien kolmen löydetyn FHM-geenin mutaatioiden on eläinmalleissa todettu aiheuttavan myös epilepsian harvinaisia alamuotoja (Ayata ym. 2000, Kearney ym. 2001, van den Maagdenberg ym. 2004, Bergerot ym. 2006, Yu FH ym. 2006, Calabresi ym. 2007, Ogiwara ym. 2007, Tokuda ym. 2007). Tämä on tärkein syy sille, miksi migreenin ja epilepsian patogeenesisin välillä uskotaan olevan yhtäläisyyksiä; FHM-suvuissa epilepsiaa esiintyykin enemmän kuin muussa väestössä. Kromosomeihin 9, 12 ja 14 näyttää paikantuvan sekä epilepsialle että migreenille altistavia geenialueita (Baykan ym. 2004, Deprez ym. 2007, Tikka-Kleemola ym. 2010, Polvi ym. 2012).

3. AINEISTO JA MENETELMÄT

3.1 MIGREENIAINEISTO

Opinnäytetyöni on osa neurologien Mikko Kallela ja Markus Färkkilä vuonna 1992 aloittamaa laajaa tutkimusta, jonka tarkoituksena on selvittää migreenin kliinisiä piirteitä ja periytymistä. Tutkimukseen osallistuvia potilaita on pyydetty täyttämään laaja kyselylomake sekä antamaan verinäyte geneettisiä tutkimuksia varten.

Kyselylomake validoitiin diagnosoimalla ensin sata migreenipotilasta lomakkeessa annettuihin tietoihin perustuen, minkä jälkeen neurologit tekivät uudelleen diagnoosin haastatteleamalla potilaita (Kallela ym. 2001). Kyselylomakkeen käyttö geneettisissä tutkimuksissa todettiin perustelluksi (Hagen ym. 2000, Kallela ym. 2001).

Kyselylomakkeisiin perustuen on vastauksista eritelty yli 200 muuttujaa, esimerkiksi päänsäryn oirekuva yksityiskohtaisesti, sairastumisikä, mahdolliset muut sairaudet ja syntymäkuunta. Neurologi Mikko Kallela on määrittänyt kunkin migreenipotilaan diagnoosin kyselylomakkeiden perusteella, IHS:n kriteeristön (Headache Classification Committee of the International Headache Society, IHS 2004) mukaisesti. Lisäksi neurologi (useimmiten Ville Arto, Markus Färkkilä, Mikko Kallela tai Salli Vepsäläinen) on tehnyt kliinisen tutkimuksen kunkin migreenisuvun yhteyshenkilölle ja tarvittaessa myös suvun muille jäsenille.

Tutkimukseen on syyskuuhun 2012 mennessä osallistunut jo lähes 2000 sukua: yhteensä 9 134 osallistujaa, joista migreenipotilaita on 5 600. Suurin osa tutkittavista on rekrytoitu mukaan tutkimukseen päänsärkyklinikoilta Helsingistä, Turusta, Tampereelta, Jyväskylästä ja Kemistä.

3.2 HEMIPLEGISEN MIGREENIN JA KOHTAUSOIREIDEN MÄÄRITTELY

Migreeniaineistosta valitsin tutkimukseeni ne migreenipotilaat, jotka lomakkeen tietojen perusteella täyttävät IHS-kriteeristön vaatimukset (Headache Classification Committee of the International Headache Society, IHS 2004) sporadisen tai familiaalisen hemiplegisen migreenin suhteen. Nämä potilaat analysoitiin yhtenä HM (hemipleginen migreeni) -ryhmänä. Kyselylomakkeeseen vastanneista 9 134 ihmisestä hemiplegisen migreenin diagnoosikriteerit täytti 457 potilasta yhteensä 353 suvusta.

Neurologisiksi kohtausoireiksi rajasin tutkimuksessani potilaiden kaikki anamnestiset tiedot epileptisistä tai muista tajuttomuus- tai kouristuskohtauksista sekä lapsuusiän kuume-kouristuksista. Nämä tiedot on luvussa 3.1 esiteltyjen neurologien toimesta jo suodatettu siten, ettei esimerkiksi tavallisia synkopekohtauksia ole aineistossa mukana.

3.3 VERROKKIHENKILÖT

Verrokkihenkilöiksi valittiin puolestaan suomalaisen migreenitutkimusaineiston muut kuin hemiplegistä migreeniä sairastavat migreenipotilaat. Aurallista migreeniä tai aurallisen ja aurattoman migreenin yhdistelmää sairasti tutkimuksen tekovaiheessa 2 661 henkilöä koko 5 600 migreenipotilaan joukosta ja auratonta migreeniä 5 188 henkilöä. Esitetyissä luvuissa on päällekkäisyyksiä, koska aineistossa 2 249 potilasta sairasti sekä auratonta että aurallista migreeniä. Eri potilasjoukkojen ominaisuuksia esitellään tarkemmin jatkossa Tulokset-osiossa (luku 4).

3.4 SUKUPUIDEN PIIRTÄMINEN

Eri migreenimuotojen esiintymistä suvuittain havainnollistettiin sukupuiden avulla. Sukupuiden piirtämiseen käytin Cranefoot-ohjelmaa (Mäkinen ym. 2005). Liitteessä 1. esitellään esimerkinomaisesti neljän FHM-suvun sukupuut Cranefoot-ohjelmalla piirrettyinä. Punaisella on merkitty migreenipotilaat ja näistä edelleen FHM-potilaat punaisella pystyviivoitetulla kuviolla. Harmaalla merkityillä suvun jäsenillä esiintyy ajoittaista päänsärkyä tai mahdollisesti diagnosoimatonta migreeniä. Valkoinen väritys tarkoittaa tervettä sukulaista tai sukulaista, jonka päänsärkyhistoriasta ei ole tietoa. Naiset on ilmoitettu

ympyränä, miehet neliökuviona ja kuvioiden alle on kirjoitettu potilaiden syntymävuodet. Kuolleet suvun jäsenet on yliviivattu vinoviivalla.

3.5 TILASTOLLISET MENETELMÄT

Tilastollisen analyysin suorittamiseen käytin SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, IBM) –ohjelman versiota 19.0. Nollahypoteesin paikkansapitävyyden selvittämiseksi ja muuttujien riippuvuuden testaamiseksi valitsin χ^2 -testin nominaalimuuttujia ja luokkamuuttujien jakauman eroavaisuutta analysoitaessa ja varianssianalyysin (ANOVA) jatkuvia muuttujia analysoitaessa. Tulosten merkityksellisyyttä tarkasteltaessa käytin testiharhan poissulkemiseksi Fisherin nelikenttätestiä (2-suuntainen testaus). Merkityksellisen pieneksi riskitasoksi sille, että 0-hypoteesi pitää paikkansa eli muuttujien välillä ei ole riippuvuutta, asetin yleisen käytännön mukaan 0,05. P-arvo kuvaa analyysissä siis siitä, kuinka merkittävästi vertailtavat potilasjoukot eroavat tutkittavan oireen esiintyvyyden suhteen. Ne yksilöt, jotka olivat jättäneet vastaamatta kutakin muuttujaa koskevaan kysymykseen kyselylomakkeessa, poissuljettiin kyseistä muuttujaa käsittelevästä tilastollisesta analyysistä.

3.6 EKSOMISEKVENSOINTI

3.6.1 EKSOMISEKVENSOINNIN TAUSTAA

Eksomisekvensointi tarkoittaa vain genomien koodaavan osan sekvensointia. Se on uusi menetelmä, jonka käyttö eri sairauksien geneettisissä tutkimuksissa on yleistynyt jatkuvasti. Oletuksena on, että harvinaiset geneettiset variantit eksomissa tai geenin säätelyalueilla vaikuttavat sairauksien, tässä tapauksessa migreenin tai epilepsian, periytymiseen ja eksomisekvensointi nopeuttaa ja yksinkertaistaa kyseisten varianttien paikantamista koko genomien sekvensointiin verrattuna. Sekvensoitavia näytteitä tarvitaan suuri joukko, koska sekä migreeni että epilepsia ovat perimältään monitekijäisiä sairauksia ja sekvensoinnissa näiden taustalta oletetaan löytyvän useita eri aiheuttajageenejä. Jokaisella ihmisyksilöllä on keskimäärin 20 000–25 000 genomien koodaavalla alueella sijaitsevaa varianttia, joista hieman alle puolet on aminohappoa vaihtavia (Gonzaga-Jauregui ym. 2012).

3.6.2 EKSMISEKVENSOINNIN TOTEUTUS JA SEKVENSOINTIIN VALITTU POTILASJOUKKO

Tutkittavan potilasjoukon eksomisekvensointi on suoritettu Wellcome Trust Sanger Instituutissa Iso-Britanniassa käyttäen Illuminan valmistamia uuden sukupolven sekvensointilaitteita. Koodaavien alueiden erottaminen koko genomista (ns. target capture) on tehty käyttäen Agilentin ja NimbleGenin valmistamia reagensseja. Sanger Instituutin bioinformaattikoryhmän kehittämien tietokonealgoritmien avulla sekvensaattorin tuottamat noin sadan emäksen pituiset sekvenssipätkät järjestetään siten, että lyhyistä sekvenssipätkistä saadaan luettua kokonaisten eksonien sekvenssi, minkä jälkeen niitä verrataan ihmisen referenssigenomiin (hg37). Lopputulokseksi saadaan VCF (variant call format) -muotoinen tiedosto, joka sisältää tiedon kaikista niistä nukleotideista, joissa yksilö eroaa referenssigenomista (Danecek ym. 2011).

Suomalaisessa migreenitutkimuksessa pyritään sekvensoimaan jokaisesta suvusta ainakin kahden sellaisen henkilön eksomit, joilla on joko hemipleginen migreeni tai epilepsia. Joistakin suvuista, joissa tutkimukseen osallistujia on yli neljän sukupolven ajalta, sekvensoidaan useamman kuin kahden tutkimushenkilön eksomit ja joistakin suvuista eksomisekvensointidataa on saatu vain yhdeltä henkilöltä.

Koko 457 hemiplegistä migreeniä sairastavan potilaan joukosta on toistaiseksi 202 potilaan DNA-näyte lähetetty eksomisekvensoitavaksi Wellcome Trust Sanger Instituuttiin (Iso-Britannia) ja näistä 144 henkilön eksomisekvensontidata on valmistunut ja oli tutkimukseni tekohetkellä käytettävissä analysointiin.

3.6.3. VARIANTTIEN SEULONTA

Tässä työssä keskityin pelkästään jo aikaisemmin tunnettuihin FHM-geeneihin (*CACNA1A*, *ATP1A2* ja *SCN1A*). Kiinnostavien varianttien hakemiseksi eksomisekvensointidatan joukosta (VCF-tiedostot) käytin Riku Kataisen sekvensointidatan visualisointiin ja seulomiseen kehittämää ohjelmaa RikuRator (Katainen R, julkaisematon tieto). Varianttien suodattamisessa käytin ohjelman oletusasetuksia: jos kyseessä on heterotsygootti, vähintään 20 %:ssa alueelle osuvista sekvenssijonoista pitäisi näkyä vaihtoehtoinen nukleotidi (Calls <

20 %), kukin nukleotidi on tullut katetuksi vähintään 2 sekvenssin pätkällä (Lukupeitto = Coverage > 2) ja laatu (Quality) > 40.

Tämän jälkeen kaikkien tunnistettujen varianttien joukosta seulottiin esiin sijaintinsa ja merkityksensä perusteella proteiinin toimintaan mahdollisesti haitallisesti vaikuttavat muutokset. VCF-tiedostoihin oli jo valmiiksi liitetty kunkin variantin tai mutaation toiminnallinen merkitys arvioituna PolyPhen- (Azhubei ym. 2010), SIFT- (Kumar ym. 2009) ja Condel -laskentaohjelmistoilla (González-Pérez ym. 2011). Lisäksi tiedostoissa oli tieto useimpien varianttien frekvensseistä 1000 genomia -projektin aineistossa (1000 Genomes Project Consortium, 2010). Niissä tapauksissa, joissa sitä ei ollut valmiina, tieto haettiin dbSNP-tietokannasta (www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/).

4. TULOKSET

4.1 HEMIPLEGINEN MIGREENI, AURALLISEN MIGREENIN VAIKEAOIREINEN MUOTO?

Taulukossa 3 on ensin kuvattuna koko hemiplegistä migreeniä sairastavan potilasjoukon (n = 457) oirekuva ja sen eroavaisuudet sukupuolten välillä. Miesten ja naisten välillä oirekuva erosi merkittävästi päänsärkykohtausten lukumäärän (p = 0,007), kohtausten keston (p = 0,036), päänsäryn toispuoleisuuden (p = 0,001), päänsäryn pahenemisen fyysisen rasituksen myötä (p = 0,034), pahoinvoinnin (p = 0,026) ja prodromaalioireista makeanhimon (p = 0,007) osalta. Naisilla oireet olivat kaikkiaan vaikeammat kuin miehillä.

Tilastollisessa analyysissä etsin yhtäläisyyksiä ja eroavaisuuksia hemiplegistä migreeniä (N = 457) ja muunlaisin oirein ilmenevää aurallista (N = 2661) migreeniä sairastavien potilasjoukkojen välillä. *Taulukoissa 4 ja 5* on eroteltuna myös omana ryhmänään eksomisekvensoidut HM-potilaat, joihin palataan tarkemmin luvussa 4.4.

HM- ja MwA-potilasjoukkojen oirekuvat poikkesivat odotusten mukaisesti merkitsevästi toisistaan (ks. *Taulukko 4*). HM-ryhmän oirekuva on kaiken kaikkiaan MwA-ryhmää vaikeampi prodromaalioireet mukaanlukien. Vain päänsäryn sykkivyydessä ja kohtausoireiden yleisyydessä ei potilasjoukkojen välillä todettu merkittäviä eroavaisuuksia.

Sahalaita-aura poikkesi muista oireista siinä, että sitä esiintyi enemmän MwA- kuin HM-

Muuttuja	HM (kaikki)	HM, nainen	HM, mies
----------	-------------	------------	----------

ryhmässä (77,2 % vs. 62,2 %, $p < 10^{-6}$).

Kiinnostavana yksityiskohtana todettiin merkitsevä ero potilasjoukkojen välillä valkosormisuus-oireen kohdalla: oire ilmeni joko migreenikohtauksen yhteydessä tai siitä erillään ja sitä esiintyi enemmän HM- kuin MwA-ryhmässä (42,2 % vs. 32,5 %, $p < 10^{-4}$).

län keskiarvo (ikäjakauma)	41,89 (4 - 88)	42,29 (11 - 88)	39,23 (4 - 77)	
	% (N)	% (N)	% (N)	
Päänsärky				
Kohtausten lukumäärä elämän aikana yht.				**
<5	0,5 (440)	0,3 (384)	1,8 (56)	
5-10	4,3	3,6	8,9	
10-50	10,5	9,4	17,9	
50-100	16,4	15,6	21,4	
>100	68,4	71,1	50,0	
Kohtausten kesto ilman lääkitystä				*
<4h	8,6 (453)	7,4 (392)	16,4 (61)	
4-72h	74,8	75,0	73,8	
>72h	16,6	17,6	9,8	
Päänsärlyn intensiteetti				
Lievää	2,9 (455)	2,5 (394)	4,9 (61)	
Kohtalaista	21,5	21,6	21,3	
Kovaa	45,1	45,7	41,0	
Sietämätöntä	30,5	30,2	32,8	
Toispuoleisuus	82,6 (454)	85,0 (394)	66,7 (60)	**
Sykkivyyss	63,6 (448)	64,2 (388)	60,0 (60)	
Rasitus pahentaa	91,3 (412)	92,5 (359)	83,0 (53)	*
Pahoinvointi	93,0 (456)	94,2 (395)	85,2 (61)	*
Oksentelu	71,2 (452)	72,2 (392)	65,0 (60)	
Valonarkuus	97,6 (456)	98,0 (395)	95,1 (61)	
Ääniarkuus	90,3 (454)	91,4 (395)	83,1 (59)	
Aura				
Aurallisten kohtausten lukumäärä elämän aikana yht.				
≤1	4,8 (396)	4,5 (353)	7,0 (43)	
2-5	6,6	6,5	7,0	
5-10	8,1	7,9	9,3	
10-50	26,5	27,2	20,9	
50-100	21,0	21,2	18,6	
>100	33,1	32,6	37,2	
Sahalaita	62,2 (455)	63,5 (395)	53,3 (60)	
Näkökenttäpuutos	64,4 (455)	65,1 (395)	60,0 (60)	
Tähtiä	49,7 (455)	50,1 (395)	46,7 (60)	
Sumentumista	51,0 (455)	50,1 (395)	56,7 (60)	
Prodromaalioireet (ainakin yksi)	92,6 (445)	93,3 (388)	87,7 (57)	
Makeanhimo	31,5 (454)	33,8 (394)	16,7 (60)	**
Haukottelu	45,7 (455)	47,3 (395)	35,0 (60)	
Muut				
Kohtausoireet	7,1 (411)	7,3 (358)	5,7 (53)	
Valkosormisuus	42,2 (443)	43,5 (384)	33,9 (59)	

TAULUKKO 3. *Hemiplegisen migreenin oirekuva (N = 457) ja sukupuolten väliset erot.*

HM = hemipleginen migreeni. Kunkin muuttujan kohdalla on esitetty prosenttiluvun jälkeen sulussa niiden potilaiden lukumäärä, jotka ovat vastanneet kyseiseen kohtaan kyselylomakkeessa. * = $p < 0,05$, kun Mwa- ja HM-ryhmiä verrataan ja ** = $p < 0,01$, kun Mwa- ja HM-ryhmiä verrataan. Kohtausten lukumäärän, päänsärlyn intensiteetin sekä kohtausten keston osalta p-arvo kertoo jakaumien samankaltaisuudesta ryhmien välillä.

TAULUKKO 4. Auraoireen kliininen kuva verrattuna hemiplegistä migreeniä ja muuta aurallista migreeniä sairastavien potilasryhmien välillä.

Muuttuja	HM (koko aineisto), N=457	Eksomisekvensoitu HM, N=203	MwA (koko aineisto), N=2661	
Iän keskiarvo (ikäjakauma)	41,89 (4 - 88)	41,48 (8 - 88)	47,06 (5 - 96)	**
	% (N)	% (N)	% (N)	
Sukupuolijakauma (M/N)	13,3 / 86,7 (457)	13,3 / 86,7 (203)	24,8/74,9 (2661)	**
Näköaura				
Aurallisten kohtausten lukumäärä elämän aikana yht.				**
	≤1 4,8 (396)	2,3 (179)	1,7 (1880)	
	2-5 6,6	8,4	16,6	
	5-10 8,1	7,8	15,2	
	10-50 26,5	27,4	29,3	
	50-100 21,0	20,7	17,9	
	>100 33,1	33,5	19,3	
Sahalaita	62,2 (455)	67,5 (203)	77,2 (2628)	**
Näkökenttäpuutos	64,4 (455)	67,0 (203)	51,5 (2618)	**
Tähtiä	49,7 (455)	52,2 (203)	38,8 (2623)	**
Sumentumista	51,0 (455)	52,7 (203)	34,8 (2624)	**
Puheaura	81,9 (452)	83,3 (203)	29,8 (2426)	**
Tuntoaura	94,4 (449)	93,6 (203)	31,5 (2471)	**
Prodromaalioireet (ainakin yksi)	92,6 (445)	94,0 (200)	83,5 (2296)	**
Makean himo	31,5 (454)	29,2 (202)	16,0 (2523)	**
Haukottelu	45,7 (455)	43,8 (203)	32,0 (2525)	**
Kohtausoireet	7,1 (411)	6,5 (199)	3,9 (2263)	**

HM = hemipleginen migreeni ja MwA = aurallinen migreeni. Kunkin muuttujan kohdalla on esitelty prosenttiluvun jälkeen suluihin niiden potilaiden lukumäärä, jotka ovat vastanneet kyseiseen kohtaan kyselylomakkeessa. * = $p < 0,05$, kun MwA- ja HM-ryhmiä verrataan ja ** = $p < 0,01$, kun MwA- ja HM-ryhmiä verrataan. Kohtausten lukumäärän, päänsäryn intensiteetin sekä kohtausten keston osalta p-arvo kertoo jakaumien samankaltaisuudesta ryhmien välillä.

4.2 PÄÄNSÄRKYOIREET HEMIPLEGISTÄ JA AURATONTA MIGREENIÄ SAIRASTAVISSA POTILASRYHMISSÄ

Seuraavaksi vertailin auratonta migreeniä sairastavaa potilasjoukkoa ($n = 5188$) HM-ryhmän oirekuvaan ja ominaisuuksiin (ks. *Taulukko 5*). Odotusten mukaisesti totesin jälleen merkittäviä eroja potilasryhmien välillä siten, että HM-ryhmän oirekuva oli merkitsevästi vaikeampi kaikilla muilla osa-alueilla, paitsi päänsäryn sykkivyyden kohdalla.

TAULUKKO 5. Päänsärlyn oirekuvan vertailua hemiplegistä migreeniä ja auratonta migreeniä sairastavien potilasryhmien välillä.

Muuttuja	HM (koko aineisto), N=457	Eksomisekvensoitu HM, N=203	MwoA (koko aineisto), N=5188	
Iän keskiarvo (ikäjakauma)	41,89 (4 - 88)	41,48 (8 - 88)	43,67 (5 - 96)	*
	% (N)	% (N)	% (N)	
Sukupuolijakauma (M/N)	13,3 / 86,7 (457)	13,3 / 86,7 (203)	25,5 / 74,5 (5145)	**
Päänsärky				
Kohtausten lukumäärä elämän aikana yht.				**
<5	0,5 (440)	0,0 (199)	2,1 (4484)	
5-10	4,3	4,0	5,3	
10-50	10,5	11,6	17,5	
50-100	16,4	18,1	20,0	
>100	68,4	66,3	55,0	
Kohtausten kesto ilman lääkitystä				**
<4h	8,6 (453)	7,4 (203)	18,1 (4966)	
4-72h	74,8	78,3	74,5	
>72h	16,6	14,3	7,3	
Päänsärlyn intensiiteetti				**
Lievää	2,9 (455)	2,0 (203)	4,3 (5041)	
Kohtalaista	21,5	21,7	32,9	
Kovaa	45,1	48,3	46,0	
Sietämätöntä	30,5	28,1	17,9	
Toispuoleisuus	82,6 (454)	81,3 (203)	63,8 (5010)	**
Sykkivyyys	63,6 (448)	61,4 (202)	62,9 (4990)	
Rasitus pahentaa	91,3 (412)	92,0 (188)	86,0 (4441)	**
Pahoinvointi	93,0 (456)	94,1 (203)	86,4 (5054)	**
Oksentelu	71,2 (452)	74,9 (203)	56,1 (5010)	**
Valonarkuus	97,6 (456)	98,0 (203)	90,1 (5050)	**
Ääniarkuus	90,3 (454)	93,6 (203)	76,4 (5014)	**
Kohtausoireet	7,1 (411)	6,5 (199)	3,5 (4343)	**

HM = hemipleginen migreeni ja MwoA = auraton migreeni. Kunkin muuttujan kohdalla on esitetty prosenttiluvun jälkeen suluissa niiden potilaiden lukumäärä, jotka ovat vastanneet kyseiseen kohtaan kyselylomakkeessa. * = $p < 0,05$, kun MwoA- ja HM-ryhmiä verrataan ja ** = $p < 0,01$, kun MwoA- ja HM-ryhmiä verrataan. Kohtausten lukumäärän, päänsärlyn intensiteetin sekä kohtausten keston osalta p-arvo kertoo jakaumien samankaltaisuudesta ryhmien välillä.

4.3 KOHTAUSOIREET

Kohtausoireita (epilepsia, lapsuuden kuume-kouristukset, tajuttomuus- ja kouristuskohtaukset) ilmeni merkitsevästi enemmän HM- kuin MwA-ryhmässä (7,1 % vs. 3,9 %, $p = 0,006$) näitä kahta ryhmää vertailtaessa (ks. Taulukko 3)

Kun HM- ja MwA-ryhmiä vertailtiin, kohtausoireita oli edelleen merkitsevästi enemmän HM- kuin MwA-ryhmän potilailla (7,1 % vs. 3,5 %, $p = 0,001$). Kun MwA-ryhmästä poistettiin kaikki aurallisen migreenin diagnoosin saaneet potilaat, luvut eivät kohtausoireiden vertailussa juurikaan muuttuneet edellisestä (7,1 % vs 3,0 %, $p < 10^{-3}$) (ks. Taulukko 4).

4.4 EKSMISEKVENSOINTIIN VALITTU POTILASJOUKKO EDUSTAMASSA KOKO HEMIPLEGISTÄ MIGREENIÄ SAIRASTAVAA POTILASJOUKKOA

Eräänä tämän työn tavoitteena oli myös selvittää, kuinka hyvin se potilasjoukko, joka on valikoitu DNA:n eksomisekvensointiin ($n = 203$), edustaa muuta hemiplegistä migreeniä sairastavaa potilasjoukkoa ($n = 254$).

Ryhmien todettiin vastaavan toisiaan sekä päänsäryn että auran oirekuvan osalta. Vain ääniarkuuden (93,6 % vs. 87,6 %, $p = 0,038$) ja sahalaita-auran (67,5 % vs. 57,9 %, $p = 0,041$) osalta, joita eksomisekvensointiin valitulla joukolla esiintyi enemmän kuin muilla hemiplegistä migreeniä sairastavilla, ilmeni ryhmien välillä tilastollisesti merkittäviä eroavaisuuksia. Iän (keskiarvo 41,5 vuotta vs. 42,3 vuotta, $p = 0,560$) ja sukupuolijakauman (naisia 86,7 % vs. 86,6 %, $p = 1,000$) osalta ryhmät vastasivat toisiaan.

4.5 CACNA1A, ATP1A2 ja SCN1A –GEENIEN VARIAATIO HEMIPLEGISTÄ MIGREENIÄ SAIRASTAVILLA POTILAILLA

Kaikkien eksomisekvensointiin lähetettyjen DNA-näytteiden tuloksia ei tutkimusdatan analysointivaiheessa vielä ollut saatavilla, joten tutkimuksessani analysoin 144 jo sekvensoidun näytteen geneettistä variaatiota kolmen tunnetun FHM-geenin osalta. Tulokset on jaoteltu kunkin geenin osalta erikseen. *Taulukoissa 6, 7 ja 8* on esitelty aminohappoa vaihtavien tai muuten mahdollisesti haitallisten varianttien frekvenssi omassa aineistossani, vastaava frekvenssi 1000 genomia -projektin aineistossa (1000 Genomes Project Consortium, 2010) ja kunkin variantin tai mutaation toiminnallinen merkitys arvioituna PolyPhen- (Azhubei ym. 2010), SIFT- (Kumar ym. 2009) ja Condel-laskentaohjelmistoilla (González-Pérez ym. 2011).

CACNA1A-geenin osalta löytyi 87 varianttia, joista 63 oli intronisia, 14 synonyymisiä, joissa aminohappo ei vaihdu, ja 10 aminohappoa vaihtavia. Proteiinin toimintaan mahdollisesti haitallisesti vaikuttavista mutaatioista pistemutaatio T→G rs-koodilla rs16019 (Glu731Ala) esiintyi kahdessa suvussa kahdella eksomisekvensoidulla henkilöllä (frekvenssi 0,042 vs. 1000G alleelifrekvenssi 0,00919) ja G→A rs-koodilla rs121908212 (Thr665Met) esiintyi yhdessä suvussa kahdella eksomisekvensoidulla henkilöllä (frekvenssi 0,014). Pistemutaatio C→T rs-koodilla 41276886 (Ala453Thr) esiintyi neljällä henkilöllä neljästä eri suvusta ja mutaatio C→T (Arg1626His) yhdellä henkilöllä. Lukuraamin muutoksista Fshift6 (kuuden emäksen deleetio CTGCTG) esiintyi neljällä henkilöllä ja Fshift3 (kolmen emäksen deleetio CTT) kolmella henkilöllä, joista kaksi oli sukulaisia. Näiden muutosten merkityksestä proteiinin toimintaan ei ole julkaistua tietoa, mutta ne saattavat olla hyvänlaatuisia, sillä ne johtavat yhden tai kahden aminohapon poisjäämiseen proteiinista muuttamatta koko loppuproteiinin rakennetta.

TAULUKKO 6. *CACNA1A*-geenin variaatio 144 suomalaisen hemiplegistä migreeniä sairastavan potilaan aineistossa.

Sijainti	rs-koodi	Nukleotidin muutos	Aminohapon muutos	1000G AF	PolyPhen	SIFT	Condel	n	AF Pot	N suvut
13318672	.	DEL CTGCTG	Fshift6	NA	NA	NA	NA	4	0,028	4
13356069	.	C->T	Arg1626His	NA	oletettavasti haitallinen	siedetty	tuhoisa	1	0,007	1
13395967	.	DEL CTT	Fshift3	NA	NA	NA	NA	3	0,021	2
13397560	rs 16027	C->T	Gly1104Ser	0,0714	hyvän-laatuinen	siedetty	tuhoisa	12	0,083	11
13397643	.	G->A	Ala1077Val	NA	hyvän-laatuinen	siedetty	tuhoisa	1	0,007	1
13409472	rs 16023	T->A	Glu992Val	0,1161	hyvän-laatuinen	tuhoisa	tuhoisa	16	0,111	16
13409696	rs 16022	C->G	Glu917Asp	0,1293	hyvän-laatuinen	siedetty	tuhoisa	5	0,035	5
13411451	rs 16019	T->G	Glu731Ala	0,00919	oletettavasti haitallinen	tuhoisa	tuhoisa	6	0,042	4
13414691	rs 121908212	G->A	Thr665Met	NA	oletettavasti haitallinen	tuhoisa	tuhoisa	2	0,014	1
13428124	rs 41276886	C->T	Ala453Thr	0,00095	oletettavasti haitallinen	siedetty	tuhoisa	4	0,028	4

NA = ei tiedossa. 1000G AF = 1000 genomia -projektissa ilmoitettu alleelifrekvenssi ja AF Pot = frekvenssi tämän työn 144 eksomisekvensoidun potilaan aineistossa. N suvut ilmoittaa, kuinka monessa suvussa kutakin varianttia esiintyi. Piste (·) rs-koodin kohdalla tarkoittaa, että variantti on aikaisemmin tuntematon, eli sille ei ole olemassa rs-koodia eikä frekvenssiä 1000 genomia -projektissa siksi tunnetta.

ATPIA2-geenin kohdalla variantteja todettiin 144 potilaan aineistossa yhteensä 32. Varianteista 25 oli intronisia, kolme synonyymisiä ja neljä aminohappoa vaihtavia. *ATPIA2*-geenin osalta kukin aminohapon muutos esiintyi suvuissa vain yhdellä eksomisekvensoidulla henkilöllä kahdesta ja näistä muutoksista kaksi oli proteiinin toimintaan haitallisesti vaikuttavia. Lukuraamin muutos Fshift 1 (yhden emäksen insertio G) esiintyi samoin tutkituista yhdellä henkilöllä. Tosin kyseisen insertion voidaan olettaa olevan haitallinen, koska koko loppuproteiinin rakenne muuttuu.

TAULUKKO 7. *ATPIA2*-geenissä havaitut mutaatiot 144 eksomisekvensoidun potilaan osalta.

Sijainti	rs-koodi	Nukleotidin muutos	Aminohapon muutos	1000G AF	PolyPhen	SIFT	Condel	n	AF Pot	Suvussa eksomisekvensoituja
160093778	.	INS G	Fshift1	NA	NA	NA	NA	1	0,007	2
160098572	.	G->A	Arg383His	NA	oletettavasti haitallinen	tuhoisa	tuhoisa	1	0,007	2
160100376	.	G->A	Ala606Thr	NA	oletettavasti haitallinen	tuhoisa	tuhoisa	1	0,007	2
160106802	.	G->A	Val941Ile	NA	hyvän-laatuinen	siedetty	ei määritettävissä	1	0,007	2

NA = ei tiedossa. 1000G AF = 1000 genomia -projektissa ilmoitettu alleelifrekvenssi ja AF Pot = frekvenssi tämän työn 144 eksomisekvensoidun potilaan aineistossa. Piste (·) rs-koodin kohdalla tarkoittaa, että variantti on aikaisemmin tuntematon, eli sille ei ole olemassa rs-koodia eikä frekvenssiä 1000 genomien -projektissa siksi tunnetta.

Kolmannen FHM-geenin, *SCN1A*, osalta löytyi 50 varianttia. Näistä 38 oli intronisia, 4 synonyymisiä ja 8 aminohappoa vaihtavia. Pistemutaatio G→T rs-koodilla rs 78391141 esiintyi kahdessa suvussa kahdella eksomisekvensoidulla henkilöllä. Proteiinin toimintaan jo tunnetuilla mutaatioilla ei juurikaan näyttäisi olevan merkitystä, vaan ne ovat hyvin siedettyjä (ks. *Taulukko 8*). Silmukointikohdan muutoksia (spl = splice site, esim. spl7 on silmukointikohdan 7. nukleotidi, eksonin rajasta laskettuna) esiintyi tutkimuksessa aineistossa kolme: spl 7 INS A 29 henkilöllä, spl9 DEL AA 7 henkilöllä, joista kaksi oli sukulaisia, ja spl3 G→A yhdellä tutkimushenkilöllä. Näistä viimeksi mainittu on niin lähellä eksonin rajaa, että se saattaa häiritä geenin normaalia silmukointia. Mutaatio Tyr362Stop esiintyi 13 henkilöllä tutkituista. Se voisi olla proteiinin toimintaan haitallisesti vaikuttava mutaatio, mutta on jo todettu alustavissa segregaatio- ja validaatiotutkimuksissa eksomisekvensoinnin virhelöydökseksi.

TAULUKKO 8. *SCN1A*-geenin variaatio 144 HM-potilaan aineistossa.

Sijainti	rs-koodi	Nukleo- tidin muutos	Aminohapon muutos/ Silmukointi- kohta	1000G AF	PolyPhen	SIFT	Condel	n	AF Pot	N suvut
166848003	rs121917956	G->C	Arg1928Gly	0,00272	hyvän- laatuinen	siedetty	tuhoisa	1	0,007	1
166850929	.	G->A	spl3	NA	NA	NA	NA	1	0,007	1
166866307	rs121917910	T->A	Glu1308Asp	0,001	hyvän- laatuinen	siedetty	neut- raali	1	0,007	1
166872146	rs121918799	G->C	Thr1174Ser	NA	hyvän- laatuinen	siedetty	neut- raali	1	0,007	1
166892788	rs2298771	C->T	Ala1067Thr	0,69259	hyvän- laatuinen	siedetty	neut- raali	128	0,889	82
166897986	.	INS->A	spl7 INS	NA	NA	NA	NA	29	0,201	26
166903494	rs9333574	DEL->AA	spl9 DEL	NA	NA	NA	NA	7	0,049	6
166904221	rs78391141	G->T	Tyr362Stop	NA	NA	NA	NA	13	0,090	11

NA = ei tiedossa. 1000G AF = 1000 genomia -projektissa ilmoitettu alleelifrekvenssi ja AF Pot = frekvenssi tämän työn 144 potilaan aineistossa. N suvut kertoo, kuinka monessa suvussa kutakin varianttia esiintyi. Kursiivilla kirjoitettu 1000G AF-luku on haettu db SNP -tietokannasta (www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP). Piste (·) rs-koodin kohdalla tarkoittaa, että variantti on aikaisemmin tuntematon, eli sille ei ole olemassa rs-koodia eikä frekvenssiä 1000 genomia -projektissa siksi tunnetta.

4.6 HAITALLISET MUTAATIOT JA KLIININEN TAUDINKUVA

CACNA1A-geenin kohdalla ennustusohjelmien perusteella oletettavasti haitallisia mutaatioita havaittiin eksomisekvensointiaineistossa yhteensä neljä (ks. *Taulukko 7*): rs16019, rs121908212, rs41276886 ja Arg1626His. Tämä mutaatio esiintyi yhdellä hemiplegistä migreeniä sairastavalla naispotilaalla, jolla oli myös hemisensorinen auraoire, muttei kohtausoireita.

Mutaatio rs16019 (Glu731Ala) ilmeni kuudella HM-potilaalla neljästä eri suvusta. Potilaista neljä oli naisia ja kaksi miehiä, veljekset, joista toinen menehtyi tammikuussa 2007. Myös naispotilaiden joukossa oli kaksi sukulaista, äiti ja tytär samasta perheestä. Potilaista kaikilla oli hemipleginen migreeni ja hemisensorinen auraoire, eikä potilaista yksikään ilmoittanut kohtausoireista. Toisaalta on huomattava, että kyseinen aminohappo esiintyy 1000 genomia-projektin datan perusteella n. 1 %:lla väestöstä.

Mutaatio rs121908212 (Thr655Met) oli todettavissa kahdella naispotilaalla samasta suvusta, äidillä ja tyttärellä. Kummallakin oli hemipleginen migreeni, mutta vain toisella hemisensorinen oire. Kummallakaan ei ollut esiintynyt kohtausoireita.

Rs41276886 (Ala453Thr) *CACNA1A*-geenin mutaatio esiintyi neljällä potilaalla, jotka eivät olleet sukua keskenään. Potilaista kaksi oli miehiä ja kaksi naisia. Kolmella potilaalla oli todettu hemipleginen migreeni ja yhdellä naispotilaalla epilepsia, mutta ei HM-diagnoosia. Kaikilla neljällä potilaalla ilmeni hemisensorisia auraoireita, mutta kohtausoireita esiintyi vain mainitulla epilepsiapotilaalla.

ATPIA2-geenin osalta haitallisia mutaatioita löytyi eksomisekvensointiaineistosta kolmelta henkilöltä (ks. *Taulukko 6*). Kyseessä olivat kolme eri mutaatiota (Arg383His, Ala606Thr ja Fshift1 INS→G), joilla ei toistaiseksi ole määritettyjä rs-koodeja. Edellä mainituista kolmesta henkilöstä kaikilla oli diagnosoitu hemipleginen migreeni. Kaikki kolme potilasta olivat miehiä, joilla ilmeni hemipareesioireen lisäksi myös hemisensorista auraa, mutta yhdelläkään näistä potilaista ei esiintynyt kohtausoireita.

SCN1A-geenin osalta ei proteiinin toimintaan varmasti haitallisesti vaikuttavia mutaatioita ollut eksomisekvensointiaineistossa havaittavissa, tosin silmukointikohdan muutokset spl3

G→A, spl7 INS A ja spl9 DEL AA voisivat mahdollisesti osoittautua tällaisiksi, ja niiden frekvenssi omassa aineistossani on melko suuri. Kuten mainitsin luvussa 4.5, mutaatio rs78391141 Tyr362Stop on jo alustavissa jatkotutkimuksissa todettu virhelöydökseksi.

4.7 MUTAATIOIDEN YHTEYS KOHTAUSOIREISIIN

Tilastollisen analyysin helpottamiseksi ja kokonais kuvan hahmottamiseksi olen yhdistänyt neurologiset kohtausoireet epilepsian, lapsuusiän kuume kouristukset, tajuttomuus- ja kouristuskohtaukset yhdeksi muuttujaksi.

Koko 9 134 tutkimushenkilön aineistossa neurologisia kohtausoireita ja kouristustaipumusta esiintyy 264 henkilöllä, joista 192:lla on diagnosoitu migreeni ja näistä 29:llä hemipleginen migreeni. Kohtausoireisista 264 henkilöstä 14:sta DNA on eksomisekvensoitu. Sellaisia sukuja, joissa ajoittaisia kohtausoireita on esiintynyt useammalla kuin kahdella henkilöllä, on koko aineistossa 33.

Taulukko 9 kuvaa geneettistä variaatiota sellaisilla hemiplegistä migreeniä sairastavilla potilailla, joiden DNA on eksomisekvensoitu ja joilla on tai on ollut aikaisemmin kohtausoireita. Taulukkoon on otettu mukaan mielenkiinnon vuoksi myös näiden henkilöiden kohtausoireista kärsivät sukulaiset.

Vain kahdella DNA:n eksomisekvensointiin valitulla potilaalla, jolla on myös kohtausoireita, tunnistettiin proteiinin rakenteeseen todennäköisesti vaikuttava variaatio FHM1-3-geenin osalta. Sellaisissakaan suvuissa, joissa kohtausoireita on usealla henkilöllä, ei yhdistävää geneettistä variaatiota ole löytynyt.

TAULUKKO 9. Kohtausoireet, hemipleginen migreeni ja eksomisekvensoinnin tulokset.

Suku nro	ID	Kohtausoire	HM	Eksomisekvensoitu	ATP1A2	CACNA1A	SCN1A
320	1062	Kuume-kouristus	x	x			
	1063	Kuume-kouristus	x	x			
102	1643	Epilepsia	x	x			
	1650		x	x		rs41276886	
	7116	Kuume-kouristus					
438	1673	Epilepsia	x	x			rs121917956
	1676		x	x		rs16019	
	4238	Epilepsia					
	5939	Epilepsia					
	4221	Epilepsia					
424	3461	Kuume-kouristus	x	x			
	6154	Epilepsia					
744	3889	Epilepsia	x	x			
	3765	Epilepsia					
845	3193	Epilepsia	x	x		rs16025 ja rs16023	
726	3776	Epilepsia	x	x			
780	4136	Epilepsia	x	x			
F1	7087	Epilepsia	x	x			rs78391141
1645	7593	Kuume-kouristus	x	x			
1720	7801	Kuume-kouristus	x	x			

HM = hemipleginen migreeni. Taulukossa kuvattuna kunkin suvun jäsenet allekkain. X = kyllä. Tarkemmat tiedot esitettyjen rs-koodien merkityksellisyydestä kliinisen kuvan kannalta on luettavissa *taulukoista* 6, 7 ja 8. Potilas sukunumerolla F1 on otettu mukaan migreenitutkimukseen suomalaisesta epilepsiatutkimusaineistosta (Prof. A-E Lehesjoki).

5. POHDINTA

Tutkimukseni päätavoitteena oli kuvata hemiplegisen migreenin kliininen kuva suomalaisissa migreenisuvuissa. Kliinisessä taudinkuvassa erityishuomio kiinnitettiin potilaiden itse raportoimiin neurologisiin kohtausoireisiin (epilepsia, kuumekouristukset, tajunnanhäiriö ja kouristuskohtaukset). Samalla tavoitteena oli selvittää, kuinka hyvin jo aiemmin molekyylogeneettiseen jatkotutkimukseen, eksomisekvensointiin, valitut potilaat (n = 144) edustavat tällä hetkellä käytössä olevaa hemiplegistä kokonaisaineistoa (n = 457). Eksomisekvensoinnin tulosten tarkkailussa keskityin jo tunnettuihin kolmeen hemiplegisen migreenin aiheuttajageeniin ja kohtausoireisiin potilaisiin.

Hemiplegisten migreenipotilaiden kliininen kuva on tutkimukseni perusteella hyvin tyypillinen koko migreenikaskadin kolmen päävaiheen, esioireiden eli prodromin, migreeniauran ja päänsäryn ajan. Esioireita on merkittävästi useammin kuin tavallisessa aurallisessa migreenissä, samoin puhe- ja tuntohäiriöitä auravaiheen aikana. Päänsärky on luonteeltaan voimakkaampaa ja pidempikestoista, se pahenee rasituksessa ja siihen liittyy enemmän pahoinvointia ja aistiarkuutta verrattuna auratonta migreeniä sairastaviin verrokkihenkilöihin. Tutkimuksen kiinnostavana yksityiskohtana löytyi yhteys valkosormisuuden ja hemiplegisen migreenin väliltä. Tavallisen migreenin yhteys Raynaud'n oireeseen on hyvin tunnettu jo aiemmassa kirjallisuudessa (Zahavi ym. 1984, O'Keefe ym. 1993). Ilmiön mekanismina on esitetty poikkeavaa vasospasmitaipumusta, joka ilmenee sekä kylmänaltistuksen että CSD:n yhteydessä (Dreier 2011). Tulosten perusteella ilmiö on poikkeuksellisen vahva nimenomaan hemiplegisillä potilailla.

Kohtausoireet olivat tutkimuksessa erityisen huomion kohteena migreenin ja epilepsian kliinisten yhtäläisyyksien, mm. kummankin sairauden kohtauksellisen luonteen, takia. Kukin tutkimukseen osallistunut potilas täytti migreenin kyselylomakkeen, jossa myös kohtausoireiden esiintymistä tiedusteltiin. Kohtausoireiden osalta kysymyksen vastattiin ”kyllä” tai ”ei”, oireiden tarkempaan analyysiin ei tutkimuksen tässä vaiheessa edes pyritty. Tarkoituksena oli yksinkertaisesti löytää ne suvut, joissa migreenikohtausten lisäksi mahdollisesti esiintyi neurologisia kohtausoireita; kohtausoireiston tarkempaan analyysiin paneudutaan henkilökohtaisella puhelinhaastattelulla tutkimuksen myöhemmissä vaiheissa. Kaiken kaikkiaan kohtausoireet olivat migreenisuvuissa suhteellisen harvinaisia eikä pitkälle

meneviä johtopäätöksiä tämän perusteella pystytään tekemään. On kuitenkin selvää, että ne suvut, joissa esiintyy migreenin ohella myös muuntotyypisiä ”kohtauksia”, ovat erityisen mielenkiintoisia etsittäessä selitystä epilepsian ja migreenin komorbiditeettiin tai valittaessa sukuja ionikanavamutaatioiden seulontaan. Näissä suvuissa migreeniin liittyvät hemiplegiset oireet ovat ylliedustettuina.

Eksomisekvenssoitujen potilaiden kliininen kuva ei eroa merkittävästi aineiston muista hemiplegiapotilaista. Aiemmin suoritettua valikoinnin voidaan siis katsoa onnistuneen hyvin ja eksomisekvenssoitu ryhmä edustaa riittävällä tarkkuudella koko hemiplegistä migreenijoukkoa. Voidaan siis olettaa, että saadut molekyylogeneettiset tulokset ovat yleistettävissä koko potilasjoukkoon. Tätä tietoa käytetään hyväksi nimenomaan tehtäessä päätöksiä siitä, ketkä ja kuinka monta potilaista tutkitaan tulevaisuudessa ja mitä molekyylogeneettistä menetelmää tullaan käyttämään, esimerkiksi tutkitaanko potilasaineistoa pelkästään ionikanavien toimintaan vaikuttavien geenien osalta vai laajemmin.

Sukuaineiston perusteella potilaiden jako familiariseen ja sporadiseen hemiplegiseen migreeniin vaikuttaa jossain määrin keinotekoiselta ja kliininen kuva on sama, olipa suvussa useita hemiplegisiä potilaita tai ei. Tämän takia kaikki hemiplegian raportoineet potilaat on analysoitu yhtenä ryhmänä. Tanskassa 2006 tehty tutkimus soveltuu hyvin tulosteni vertailuaineistoksi. Tanskalaisten kuvaama HM-potilaiden oirekuva eroaa monilta osin oman tutkimukseni tuloksista (ks. Taulukko 10). Kuitenkin oireiden frekvenssit ja perussanoma ovat samansuuntaisia sekä päänsäryn että auran suhteen: oirekuva on FHM-ryhmällä vaikeampi. Poikkeuksen muodostaa sahalaitainen näköhäiriö, jota tavallisessa aurallisessa migreenissä esiintyy useammin kuin hemiplegisessä migreenissä. Sahalaita lieneekin ominainen oire nimenomaan tavalliselle auralliselle migreenille.

TAULUKKO 10. Hemiplegisen migreenin oirekuvan vertailua oman tutkimusaineistoni ja tanskalaisen (Eriksen ym. 2006) tutkimusaineiston välillä.

	Oma tutkimusaineisto (% FHM/MwA, n=457/2661)	Eriksen ym. 2006 (% FHM/MwA, n=147/525)
Päänsäryn sykkivyyys	64/60	81/78
Päänsäryn toispuoleisuus	82/65	53/59
Pahoinvointi	92/83	84/76
Oksentelu	71/54	61/40
Puheaura	82/30	96/72
Sahalaitakuvio	70/77	50/81
Näkökenttäpuutos	72/51	79/50
Kipinöinti	50/39	89/87
Valonarkuus	98/90	87/87
Ääniarkuus	90/75	86/71

FHM = familiarinen hemipleginen migreeni, MwA = aurallinen migreeni (migraine with aura)

Tutkimuksen molekyylogeneettisessä osassa tarkastelin eksomisekvenssoinnin tuloksia kolmen jo tunnetun FHM-geenin osalta. Selkeä havainto oli, että tunnetut ja aiemmin julkaistut mutaatiot selittävät vain pienen osan suomalaisesta hemiplegisestä migreenistä. Proteiinin toimintaan todennäköisesti haitallisesti vaikuttavia mutaatioita löytyi kuusi, neljä CACNA1A- ja kolme ATP1A-geenistä. Lisäksi havaittiin joukko toistaiseksi tuntemattomia mutaatioita, joiden kliinisestä merkityksestä ei tässä vaiheessa ole tietoa. Haitallista mutaatiota kantavien potilaiden kliininen taudinkuva ei juuri poikennut muusta HM-aineistosta eikä kohtausoireitakaan esiintynyt näillä potilailla muuta HM-ryhmää enemmän. Tulokset ovat samansuuntaisia kuin aikaisemmin tehdyissä tutkimuksissa kolmen FHM-geenin osalta (Ducros ym. 2001, Riant ym. 2005, Thomsen ym. 2007 ja 2008, Gallanti ym. 2011, de Vies ym. 2012). Tutkimuksissa aikaisemmin todetuista mutaatioista löysin omasta aineistostani vain CACNA1A-geenissä esiintyvän mutaation rs121908212 (Thr665Met), joka ilmeni samassa suvussa kahdella henkilöllä, äidillä ja tyttärellä. Thr665Met-mutaatio CACNA1A-geenin alueella on yhdistetty hemiplegiseen migreeniin lukuisissa tutkimuksissa (Ophoff ym.

1996, Ducros ym. 1999 ja 2001, Friend ym. 1999, Takahashi ym. 2002, Terwindt ym. 2002, Wada ym. 2002, Kors ym. 2003, Jen ym. 2004), joissa se on merkattuna mutaationa Thr666Met. Tutkimuksessani käytössä olleet tiukat luotettavuuskriteerit eksomisekvensointidatan seulonnassa saattavat aiheuttaa sen, että myös jokin merkittävä variantti on jäänyt analyysin ulkopuolelle.

Tutkimusaineisto perustuu kyselylomakkeeseen, mikä on syytä ottaa huomioon tuloksia tarkasteltaessa. Lääkärin vastaanotolla tai puhelinhaastattelussa kerätty tieto saattaa olla täydellisempää ja puuttuvia tietoja saattaa olla vähemmän; tällainen tilanne oli mm. edellä mainitussa tanskalaisessa tutkimuksessa (Eriksen ym. 2006). Kyselylomaketutkimuksessa vastaaja ei läheskään aina täytä pitkää lomaketta täydellisesti. Kuitenkin kokonaisuus ja aineiston laajuus huomioiden nyt saatuja tutkimuslöydöksiä voidaan pitää hyvinkin luotettavina ja ne antavat kattavan kuvan potilaiden migreenistä. Kuten sanottu, lomake ei ole riittävän tarkka muiden neurologisten kohtausoireiden kuin migreenin tarkkaan analysointiin, ja tämä tutkimuksen osa vaatii tulevaisuudessa henkilökohtaista yhteydenottoa kuhunkin potilaaseen.

Kaiken kaikkiaan tutkimukseni johtopäätöksenä voidaan pitää sitä, että suomalaisissa migreenisuvuissa hemipleginen migreeni edustaa migreenijatkumon tyypillisintä ja vahvaoireisinta osaa. Potilaiden auravaiheeseen liittyy hemiplegian lisäksi tavallista aurallista migreeniä useammin näköhäiriöitä, puhehäiriöitä ja tuntehäiriöitä, ja hemiplegisen migreenin päänsärkyvaihekin on kuin suoraan oppikirjan kuvauksen mukainen. HM-potilaiden päänsärky täyttää migreenipäänsärlyn kriteerit jopa paremmin kuin aurattomasta migreenistä kärsivien potilaiden päänsärky. Tämä on ilmeistä, vaikka auraton migreeni on puhdas päänsärkydiagnoosi, joka tehdään yksinomaan päänsärlyn tyypillisten piirteiden perusteella. Muita neurologisia kohtausoireita (epilepsia, kuume-kouristukset, tajunnanhäiriö- ja kouristuskohtaukset) esiintyy migreenisuvuissa nimenomaan niillä potilailla, joilla on myös hemiplegiaoire. Tutkimustuloksiini perustuen geneettisiin jatkoanalyysiin tullaan valitsemaan potilaat ja suvut hemiplegia- ja kohtausoireistoa painottaen. Aikaisemmin eksomisekvensointiin valittu potilasryhmä edustaa kliiniseltä kavaltaan hyvin koko sukuaineiston hemiplegisiä migreenipotilaita. Tämän ryhmän alustavat molekyyli-geneettiset

tulokset ovat ensimmäiset julkaistut eksomisekvensointihavainnot hemiplegisestä migreenistä Suomessa ja toimivat perustana, jolle jatkotutkimukset rakennetaan.

LÄHDELUETTELO

Ambrosini A, D'Onofrio M, Grieco GS ym. Familial basilar migraine associated with a new mutation in the ATP1A2 gene. *Neurology*. 2005 Dec 13;65(11):1826-8.

Anttila V, Kallela M, Oswell G, Kaunisto MA ym. Trait components provide tools to dissect the genetic susceptibility of migraine. *Am J Hum Genet*. 2006 Jul;79(1):85-99.

Anttila V, Nyholt DR, Kallela M ym. Consistently replicating locus linked to migraine on 10q22-q23. *Am J Hum Genet*. 2008 May;82(5):1051-63.

Anttila V, Stefansson H, Kallela M ym. Genome-wide association study of migraine implicates a common susceptibility variant on 8q22.1. *Nat Genet*. 2010 Oct;42(10):869-73.

Arto V, Wessman M, Nissilä M ym. Comorbidity in Finnish migraine families. *J Headache Pain*. 2006 Oct;7(5):324-30. Epub 2006 Oct 25.

Ayata C, Shimizu-Sasamata M, Lo EH, Noebels JL, Moskowitz MA. Impaired neurotransmitter release and elevated threshold for cortical spreading depression in mice with mutations in the alpha1A subunit of P/Q type calcium channels. *Neuroscience*. 2000;95(3):639-45.

Adzhubei IA, Schmidt S, Peshkin L ym. A method and server for predicting damaging missense mutations. *Nat Methods*. 2010 Apr;7(4):248-9.

Baykan B, Madia F, Bebek N ym. Autosomal recessive idiopathic epilepsy in an inbred family from Turkey: identification of a putative locus on chromosome 9q32-33. *Epilepsia*. 2004 May;45(5):479-87.

Bergerot A, Holland PR, Akerman S ym. Animal models of migraine: looking at the component parts of a complex disorder. *Eur J Neurosci*. 2006 Sep;24(6):1517-34.

Bickerstaff ER. The basilar artery and the migraine-epilepsy syndrome. *Proc R Soc Med*. 1962 Mar;55:167-9.

Bigal ME, Lipton RB, Cohen J, Silberstein SD. Epilepsy and migraine. *Epilepsy Behav*. 2003 Oct;4 Suppl 2:S13-24. Review.

Breslau N, Rasmussen BK. The impact of migraine: Epidemiology, risk factors, and comorbidities. *Neurology*. 2001;56(6 Suppl 1):S4-12. Review.

Burstein R, Yarnitsky D, Goor-Aryeh I, Ransil BJ, Bajwa ZH. An association between migraine and cutaneous allodynia. *Ann Neurol*. 2000 May;47(5):614-24.

Calabresi P, Galletti F, Rossi C, Sarchielli P, Cupini LM. Antiepileptic drugs in migraine: from clinical aspects to cellular mechanisms. *Trends Pharmacol Sci*. 2007 Apr;28(4):188-95. Epub 2007 Mar 6. Review.

Caraballo RH, Cersósimo RO, Fejerman N. Childhood occipital epilepsy of Gastaut: a study of 33 patients. *Epilepsia*. 2008 Feb;49(2):288-97. Epub 2007 Sep 19.

Castro MJ, Stam AH, Lemos C ym. First mutation in the voltage-gated Nav1.1 subunit gene SCN1A with co-occurring familial hemiplegic migraine and epilepsy. *Cephalalgia*. 2009 Mar;29(3):308-13.

Chasman DI, Schürks M, Anttila V ym. Genome-wide association study reveals three susceptibility loci for common migraine in the general population. *Nat Genet.* 2011 Jun 12;43(7):695-8.

Curtain RP, Smith RL, Ovcacic M, Griffiths LR. Minor head trauma-induced sporadic hemiplegic migraine coma. *Pediatr Neurol.* 2006 Apr;34(4):329-32.

Dainese F, Paladin F. Genetic determinants of the migraine-epilepsy association. In: Avanzini G, Noebels J (eds) *Genetics of epilepsy and genetic epilepsies*. John Libbey Eurotext, Montrouge, pp 89-98.

Danecek P, Auton A, Abecasis G ym. ; 1000 Genomes Project Analysis Group. The variant call format and VCFtools. *Bioinformatics.* 2011 Aug 1;27(15):2156-8.

De Fusco M, Marconi R, Silvestri L ym. Haploinsufficiency of ATP1A2 encoding the Na⁺/K⁺ pump alpha2 subunit associated with familial hemiplegic migraine type 2. *Nat Genet.* 2003 Feb;33(2):192-6. Epub 2003 Jan 21.

Deprez L, Peeters K, Van Paesschen W ym. Familial occipitotemporal lobe epilepsy and migraine with visual aura: linkage to chromosome 9q. *Neurology.* 2007 Jun 5;68(23):1995-2002.

Deprez L, Weckhuysen S, Peeters K ym. Epilepsy as part of the phenotype associated with ATP1A2 mutations. *Epilepsia.* 2008 Mar;49(3):500-8.

De Simone R, Ranieri A, Marano E ym. Migraine and epilepsy: clinical and pathophysiological relations. *Neurol Sci.* 2007 May;28 Suppl 2:S150-5. Review.

De Vries B, Freilinger T, Vanmolkot KR ym. Systematic analysis of three FHM genes in 39 sporadic patients with hemiplegic migraine. *Neurology*. 2007 Dec 4;69(23):2170-6.

Dichgans M, Freilinger T, Eckstein G ym. Mutation in the neuronal voltage-gated sodium channel SCN1A in familial hemiplegic migraine. *Lancet*. 2005 Jul 30-Aug 5;366(9483):371-7.

Dreier JP. The role of spreading depression, spreading depolarization and spreading ischemia in neurological disease. *Nat Med*. 2011 Apr;17(4):439-47.

Ducros A, Denier C, Joutel A ym. Recurrence of the T666M calcium channel CACNA1A gene mutation in familial hemiplegic migraine with progressive cerebellar ataxia. *Am J Hum Genet*. 1999 Jan;64(1):89-98.

Ducros A, Denier C, Joutel A, Cecillon M, Lescoat C, Vahedi K ym. The clinical spectrum of familial hemiplegic migraine associated with mutations in a neuronal calcium channel. *N Engl J Med*. 2001 Jul 5;345(1):17-24.

Ducros A, Denier C, Joutel A ym. The clinical spectrum of familial hemiplegic migraine associated with mutations in a neuronal calcium channel. *N Engl J Med*. 2001 Jul 5;345(1):17-24.

Ehrenberg BL. Unusual clinical manifestations of migraine and "the borderland of epilepsy"--reexplored. *Semin Neurol*. 1991 Jun;11(2):118-27. Review.

Elliott MA, Peroutka SJ, Welch S, May EF. Familial hemiplegic migraine, nystagmus, and cerebellar atrophy. *Ann Neurol*. 1996 Jan;39(1):100-6.

Emdad L, Sarkar D, Su ZZ, Lee SG, Kang DC, Bruce JN, Volsky DJ, Fisher PB. Astrocyte elevated gene-1: recent insights into a novel gene involved in tumor progression, metastasis and neurodegeneration. *Pharmacol Ther*. 2007 Jul;115(1):176.

Emdad L, Lee SG, Su ZZ ym. Astrocyte elevated gene-1 (AEG-1) functions as an oncogene and regulates angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009 Dec 15;106(50):21300-5.

Freilinger T, Ackl N, Ebert A ym. A novel mutation in CACNA1A associated with hemiplegic migraine, cerebellar dysfunction and late-onset cognitive decline. *J Neurol Sci*. 2011 Jan 15;300(1-2):160-3.

Freilinger T, Anttila V, de Vries B ym. Genome-wide association analysis identifies susceptibility loci for migraine without aura. *Nat Genet*. 2012 Jun 10;44(7):777-82.

Friend KL, Crimmins D, Phan TG ym. Detection of a novel missense mutation and second recurrent mutation in the CACNA1A gene in individuals with EA-2 and FHM. *Hum Genet*. 1999 Sep;105(3):261-5.

Gallanti A, Cardin V, Tonelli A ym. The genetic features of 24 patients affected by familial and sporadic hemiplegic migraine. *Neurol Sci*. 2011 May;32 Suppl 1:S141-2.

Gervil M, Ulrich V, Kyvik KO, Olesen J, Russell MB. Migraine without aura: a population-based twin study. *Ann Neurol*. 1999 Oct;46(4):606-11.

Goadsby PJ. Recent advances in understanding migraine mechanisms, molecules and therapeutics. *Trends Mol Med*. 2007 Jan;13(1):39-44. Epub 2006 Dec 1.

Gonzaga-Jauregui C, Lupski JR, Gibbs RA. Human genome sequencing in health and disease. *Annu Rev Med.* 2012;63:35-61. Review.

González-Pérez A, López-Bigas N. Improving the Assessment of the Outcome of Nonsynonymous SNVs with a Consensus Deleteriousness Score, *Condel* (2011). *American Journal of Human Genetics* 2011 Apr 8;88(4):440-9.

Haan J, Terwindt GM, Bos PL, Ophoff RA, Frants RR, Ferrari MD. Familial hemiplegic migraine in The Netherlands. Dutch Migraine Genetics Research Group. *Clin Neurol Neurosurg.* 1994 Aug;96(3):244-9.

Haan J, Terwindt GM, van den Maagdenberg AM, Stam AH, Ferrari MD. A review of the genetic relation between migraine and epilepsy. *Cephalalgia.* 2008 Feb;28(2):105-13. Review

Hagen K, Zwart JA, Vatten L, Stovner LJ, Bovim G. Head-HUNT: validity and reliability of a headache questionnaire in a large population-based study in Norway. *Cephalalgia.* 2000 May;20(4):244-51.

Hagen K, Zwart JA, Vatten L, Stovner LJ, Bovim G. Prevalence of migraine and non-migrainous headache--head-HUNT, a large population-based study. *Cephalalgia.* 2000 Dec;20(10):900-6.

Hakonen AH, Isohanni P, Rantamäki M, Kälviäinen R, Nordin A, Uusimaa J, Paetau A, Udd B, Pihko H, Wartiovaara A. Mitokondriaalinen resessiivinen ataksiasyndrooma ja valproaattihoidon toksisuus. *Duodecim* 2010;126(13):1552-9.

Headache Classification Committee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders. *Cephalalgia* 2004;24:1-160.

Honkasalo ML, Kaprio J, Winter T, Heikkilä K, Sillanpää M, Koskenvuo M. Migraine and concomitant symptoms among 8167 adult twin pairs. *Headache*. 1995 Feb;35(2):70-8.

Ito M, Adachi N, Nakamura F ym. Characteristics of postictal headache in patients with partial epilepsy. *Cephalalgia*. 2004 Jan;24(1):23-8.

Jen J, Kim GW, Baloh RW. Clinical spectrum of episodic ataxia type 2. *Neurology*. 2004 Jan 13;62(1):17-22.

Jurkat-Rott K, Freilinger T, Dreier JP, Herzog J, Göbel H, Petzold GC, Montagna P, Gasser T, Lehmann-Horn F, Dichgans M. Variability of familial hemiplegic migraine with novel A1A2 Na⁺/K⁺-ATPase variants. *Neurology*. 2004 May 25;62(10):1857-61.

Kallela M, Wessman M, Havanka H, Palotie A, Färkkilä M. Familial migraine with and without aura: clinical characteristics and co-occurrence. *Eur J Neurol*. 2001 Sep;8(5):441-9.

Kallela M., Wessman M., Färkkilä M. Validation of a migraine-specific questionnaire for use in family studies. *European Journal of Neurology* 2001, 8:61-66.

Kearney JA, Plummer NW, Smith MR ym. A gain-of-function mutation in the sodium channel gene *Scn2a* results in seizures and behavioral abnormalities. *Neuroscience*. 2001;102(2):307-17.

Kors EE, Terwindt GM, Vermeulen FL ym. Delayed cerebral edema and fatal coma after minor head trauma: role of the *CACNA1A* calcium channel subunit gene and relationship with familial hemiplegic migraine. *Ann Neurol*. 2001 Jun;49(6):753-60.

Kors EE, Haan J, Giffin NJ, Pazdera L ym. Expanding the phenotypic spectrum of the CACNA1A gene T666M mutation: a description of 5 families with familial hemiplegic migraine. *Arch Neurol*. 2003 May;60(5):684-8.

Kors EE, Melberg A, Vanmolkot KR ym. Childhood epilepsy, familial hemiplegic migraine, cerebellar ataxia, and a new CACNA1A mutation. *Neurology*. 2004 Sep 28;63(6):1136-7.

Kumar P, Henikoff S, Ng PC. Predicting the effects of coding non-synonymous variants on protein function using the SIFT algorithm. *Nat Protoc*. 2009;4(7):1073-81.

Laplante P, Saint-Hilaire JM, Bouvier G. Headache as an epileptic manifestation. *Neurology*. 1983 Nov;33(11):1493-5.

Largo C, Cuevas P, Somjen GG, Martín del Río R, Herreras O. The effect of depressing glial function in rat brain in situ on ion homeostasis, synaptic transmission, and neuron survival. *J Neurosci*. 1996 Feb 1;16(3):1219-29.

Launer LJ, Terwindt GM, Ferrari MD. The prevalence and characteristics of migraine in a population-based cohort: the GEM study. *Neurology*. 1999 Aug 11;53(3):537-42.

Lauritzen M. Pathophysiology of the migraine aura. The spreading depression theory. *Brain*. 1994 Feb;117 (Pt 1):199-210. Review.

Leão AAP. Spreading depression of activity in the cerebral cortex. *J Neurophysiol* 7: 359–390, 1944.

Lees F, Watkins SM. Loss of consciousness in migraine. *Lancet*. 1963 Sep 28;2(7309):647-9

Ligthart L, Boomsma DI, Martin NG, Stubbe JH, Nyholt DR. Migraine with aura and migraine without aura are not distinct entities: further evidence from a large Dutch population study. *Twin Res Hum Genet*. 2006 Feb;9(1):54-63.

Ligthart L, de Vries B, Smith AV ym. Meta-analysis of genome-wide association for migraine in six population-based European cohorts. *Eur J Hum Genet*. 2011 August; 19(8): 901–907.

Maher BH, Griffiths LR. Identification of molecular genetic factors that influence migraine. *Mol Genet Genomics*. 2011 Jun;285(6):433-46

Manzoni GC, Stovner LJ. Epidemiology of headache. *Handb Clin Neurol*. 2010;97:3-22.

Marchioni E, Galimberti CA, Soragna D, Ferrandi D, Maurelli M, Ratti MT, Bo P, Montalbetti L, Albergati A, Savoldi F. Familial hemiplegic migraine versus migraine with prolonged aura: an uncertain diagnosis in a family report. *Neurology*. 1995 Jan;45(1):33-7.

Marks DA, Ehrenberg BL. Migraine-related seizures in adults with epilepsy, with EEG correlation. *Neurology*. 1993 Dec;43(12):2476-83.

Menken M, Munsat TL, Toole JF. The global burden of disease study: implications for neurology. *Arch Neurol*. 2000 Mar;57(3):418-20.

Merikangas KR, Rasmussen BK (2000) Migraine Comorbidity. In: Olesen J, Tfelt-Hanssen P, Welch KMA (eds) *The headaches*, 2nd Edn. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, pp 235-240.

Milligan TA, Bromfield E. A case of "migralepsy". *Epilepsia*. 2005;46 Suppl 10:2-6.

Mulder EJ, Van Baal C, Gaist D ym. Genetic and environmental influences on migraine: a twin study across six countries. *Twin Res*. 2003 Oct;6(5):422-31.

Mäkinen VP, Parkkonen M, Wessman M, Groop PH, Kanninen T, Kaski K. High-throughput pedigree drawing. *Eur J Hum Genet*. 2005 Aug;13(8):987-9.

Ng SB, Turner EH, Robertson PD ym. Targeted capture and massively parallel sequencing of 12 human exomes. *Nature*. 2009 Sep 10;461(7261):272-6. Epub 2009 Aug 16.

Noch E, Khalili K. Molecular mechanisms of necrosis in glioblastoma: the role of glutamate excitotoxicity. *Cancer Biol Ther*. 2009 Oct;8(19):1791-7. Epub . Review.

Nyholt DR, Gillespie NG, Heath AC, Merikangas KR, Duffy DL, Martin NG. Latent class and genetic analysis does not support migraine with aura and migraine without aura as separate entities. *Genet Epidemiol*. 2004 Apr;26(3):231-44.

Nyholt DR, LaForge KS, Kallela M ym. A high-density association screen of 155 ion transport genes for involvement with common migraine. *Hum Mol Genet*. 2008 Nov 1;17(21):3318-31. Epub 2008 Aug 2.

Ogiwara I, Miyamoto H, Morita N ym. Nav1.1 localizes to axons of parvalbumin-positive inhibitory interneurons: a circuit basis for epileptic seizures in mice carrying an *Scn1a* gene mutation. *J Neurosci*. 2007 May 30;27(22):5903-14.

O'Keeffe ST, Tsapatsaris NP, Beetham WP Jr. Association between Raynaud's phenomenon and migraine in a random population of hospital employees. *J Rheumatol*. 1993 Jul;20(7):1187-8.

Olesen J, Gustavsson A, Svensson M, Wittchen HU, Jönsson B; CDBE2010 study group; European Brain Council. The economic cost of brain disorders in Europe. *Eur J Neurol*. 2012 Jan;19(1):155-62.

Ophoff RA, Terwindt GM, Vergouwe MN ym. Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the Ca²⁺ channel gene CACNL1A4. *Cell*. 1996 Nov 1;87(3):543-52.

Ottman R, Lipton RB. Comorbidity of migraine and epilepsy. *Neurology*. 1994 Nov;44(11):2105-10.

Polvi A, Siren A, Kallela M ym. Shared loci for migraine and epilepsy on chromosomes 14q12-q23 and 12q24.2-q24.3. *Neurology*. 2012 Jan 17;78(3):202-9.

Riant F, De Fusco M, Aridon P, Ducros A, Ploton C, Marchelli F, Maciazek J, Bousser MG, Casari G, Tournier-Lasserre E. ATP1A2 mutations in 11 families with familial hemiplegic migraine. *Hum Mutat*. 2005 Sep;26(3):281.

Russell MB, Olesen J. The genetics of migraine without aura and migraine with aura. *Cephalalgia*. 1993 Aug;13(4):245-8.

Russell MB, Olesen J. Increased familial risk and evidence of genetic factor in migraine. *BMJ*. 1995 Aug 26;311(7004):541-4.

Russell MB, Rasmussen BK, Fenger K, Olesen J. Migraine without aura and migraine with aura are distinct clinical entities: a study of four hundred and eighty-four male and female migraineurs from the general population. *Cephalalgia*. 1996 Jun;16(4):239-45.

Russell MB, Ducros A. Sporadic and familial hemiplegic migraine: pathophysiological mechanisms, clinical characteristics, diagnosis, and management. *Lancet Neurol*. 2011 May;10(5):457-70. Epub 2011 Mar 30. Review.

Schon F, Blau JN. Post-epileptic headache and migraine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1987 Sep;50(9):1148-52.

Schürks M. Genetics of migraine in the age of genome-wide association studies. *J Headache Pain*. 2012 Jan;13(1):1-9. Review.

Sintas C, Carreño O, Fernández-Morales J ym. A replication study of a GWAS finding in migraine does not identify association in a Spanish case-control sample. *Cephalalgia*. 2012 Aug 20.

Somjen GG. Ion regulation in the brain: implications for pathophysiology. *Neuroscientist*. 2002 Jun;8(3):254-67.

Somjen GG. *Ions in the Brain*. Oxford University Press, Oxford, UK. 2004.

Spadaro M, Ursu S, Lehmann-Horn F, Veneziano L, Antonini G, Giunti P, Frontali M, Jurkat-Rott K. A G301R Na⁺/K⁺ -ATPase mutation causes familial hemiplegic migraine type 2 with cerebellar signs. *Neurogenetics*. 2004 Sep;5(3):177-85. Epub 2004 Jul 31.

Stam AH, Luijckx GJ, Poll-Thé BT ym. Early seizures and cerebral oedema after trivial head trauma associated with the CACNA1A S218L mutation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009 Oct;80(10):1125-9.

Stewart WF, Staffa J, Lipton RB, Ottman R. Familial risk of migraine: a population-based study. *Ann Neurol*. 1997 Feb;41(2):166-72.

Stovner LJ, Zwart JA, Hagen K, Terwindt GM, Pascual J. Epidemiology of headache in Europe. *European Journal of Neurology* 2006,13:333-345. Review.

Takahashi T, Igarashi S, Kimura T, Hozumi I, Kawachi I, Onodera O, Takano H, Saito M, Tsuji S. Japanese cases of familial hemiplegic migraine with cerebellar ataxia carrying a T666M mutation in the CACNA1A gene. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002 May;72(5):676-7.

Terwindt G, Kors E, Haan J ym. Mutation analysis of the CACNA1A calcium channel subunit gene in 27 patients with sporadic hemiplegic migraine. *Arch Neurol*. 2002 Jun;59(6):1016-8. Review.

Thomsen LL, Kirchmann M, Bjornsson A, Stefansson H, Jensen RM, Fasquel AC, Petursson H, Stefansson M, Frigge ML, Kong A, Gulcher J, Stefansson K, Olesen J. The genetic spectrum of a population-based sample of familial hemiplegic migraine. *Brain*. 2007 Feb;130(Pt 2):346-56.

Thomsen LL, Oestergaard E, Bjornsson A, Stefansson H, Fasquel AC, Gulcher J, Stefansson K, Olesen J. Screen for CACNA1A and ATP1A2 mutations in sporadic hemiplegic migraine patients. *Cephalalgia*. 2008 Sep;28(9):914-21.

Tikka-Kleemola P, Artto V, Vepsäläinen S ym. A visual migraine aura locus maps to 9q21-q22. *Neurology*. 2010 Apr 13;74(15):1171-7.

Todt U, Dichgans M, Jurkat-Rott K ym. Rare missense variants in ATP1A2 in families with clustering of common forms of migraine. *Hum Mutat*. 2005 Oct;26(4):315-21.

Tokuda S, Kuramoto T, Tanaka K ym. The ataxic groggy rat has a missense mutation in the P/Q-type voltage-gated Ca²⁺ channel alpha1A subunit gene and exhibits absence seizures. *Brain Res*. 2007 Feb 16;1133(1):168-77. Epub 2006 Dec 29.

Ulrich V, Gervil M, Kyvik KO, Olesen J, Russell MB. Evidence of a genetic factor in migraine with aura: a population-based Danish twin study. *Ann Neurol*. 1999 Feb;45(2):242-6.

Vahedi K, Depienne C, Le Fort D ym. Elicited repetitive daily blindness: a new phenotype associated with hemiplegic migraine and SCN1A mutations. *Neurology*. 2009 Mar 31;72(13):1178-83. Review.

van den Maagdenberg AM, Pietrobon D, Pizzorusso T ym. A Cacna1a knockin migraine mouse model with increased susceptibility to cortical spreading depression. *Neuron*. 2004 Mar 4;41(5):701-10.

Vanmolkot KR, Stroink H, Koenderink JB ym. Severe episodic neurological deficits and permanent mental retardation in a child with a novel FHM2 ATP1A2 mutation. *Ann Neurol*. 2006 Feb;59(2):310-4.

Vanmolkot KR, Babini E, de Vries B, Stam AH ym. The novel p.L1649Q mutation in the SCN1A epilepsy gene is associated with familial hemiplegic migraine: genetic and functional studies. *Hum Mutat*. 2007 May;28(5):522.

Velioğlu SK, Ozmenoğlu M. Migraine-related seizures in an epileptic population. *Cephalalgia*. 1999 Nov;19(9):797-801; discussion 766.

Velioğlu SK, Boz C, Ozmenoğlu M. The impact of migraine on epilepsy: a prospective prognosis study. *Cephalalgia*. 2005 Jul;25(7):528-35.

Wada T, Kobayashi N, Takahashi Y, Aoki T, Watanabe T, Saitoh S. Wide clinical variability in a family with a CACNA1A T666m mutation: hemiplegic migraine, coma, and progressive ataxia. *Pediatr Neurol*. 2002 Jan;26(1):47-50.

Welch KM. Brain hyperexcitability: the basis for antiepileptic drugs in migraine prevention. *Headache*. 2005 Apr;45 Suppl 1:S25-32. Review.

Wessman M, Kallela M, Kaunisto MA ym. A susceptibility locus for migraine with aura, on chromosome 4q24. *Am J Hum Genet*. 2002 Mar;70(3):652-62.

Wessman M, Terwindt GM, Kaunisto MA, Palotie A, Ophoff RA. Migraine: a complex genetic disorder. *Lancet Neurol*. 2007 Jun;6(6):521-32. Review.

Yankovsky AE, Andermann F, Bernasconi A. Characteristics of headache associated with intractable partial epilepsy. *Epilepsia*. 2005 Aug;46(8):1241-5.

Yankovsky AE, Andermann F, Mercho S, Dubeau F, Bernasconi A. Preictal headache in partial epilepsy. *Neurology*. 2005 Dec 27;65(12):1979-81.

Young GB, Blume WT. Painful epileptic seizures. *Brain*. 1983 Sep;106 (Pt 3):537-54.

Yu FH, Mantegazza M, Westenbroek RE ym. Reduced sodium current in GABAergic interneurons in a mouse model of severe myoclonic epilepsy in infancy. *Nat Neurosci*. 2006 Sep;9(9):1142-9. Epub 2006 Aug 20. Erratum in: *Nat Neurosci*. 2007 Jan;10(1):134.

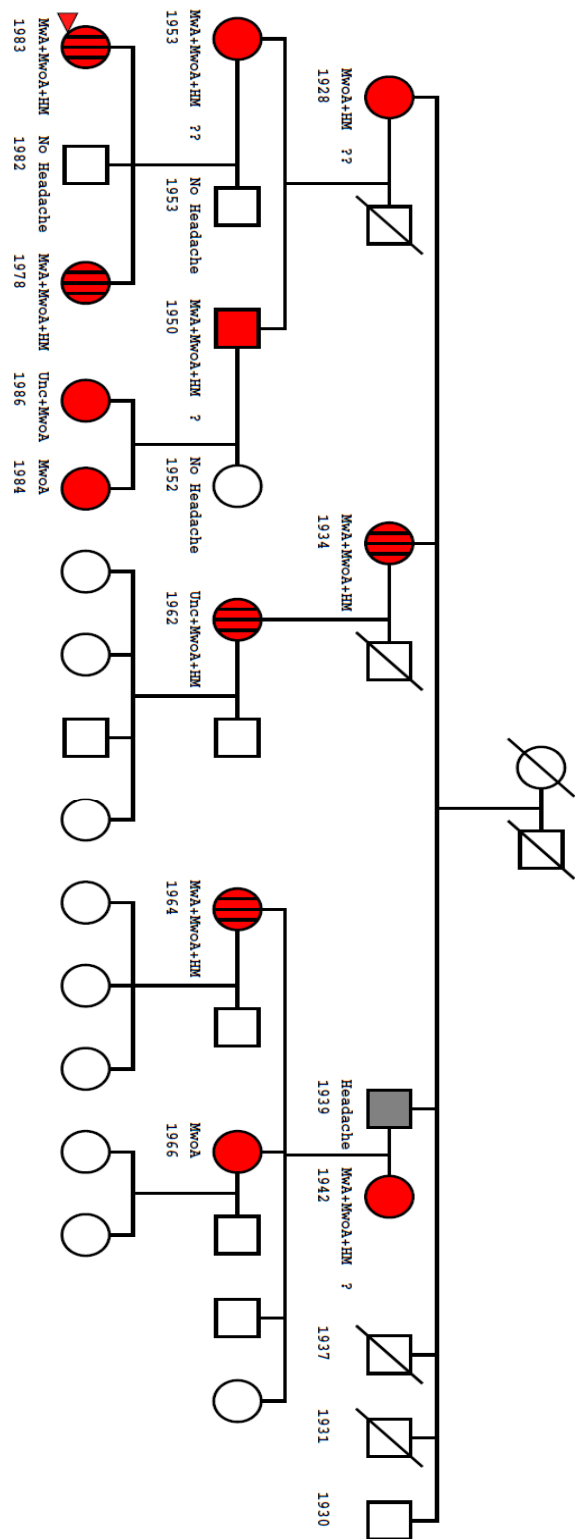
Zahavi I, Chagnac A, Hering R, Davidovich S, Kuritzky A. Prevalence of Raynaud's phenomenon in patients with migraine. *Arch Intern Med*. 1984 Apr;144(4):742-4.

1000 Genomes Project Consortium. A map of human genome variation from population-scale sequencing. *Nature*. 2010 Oct 28;467(7319):1061-73. Erratum in: *Nature*. 2011 May 26;473(7348):544.

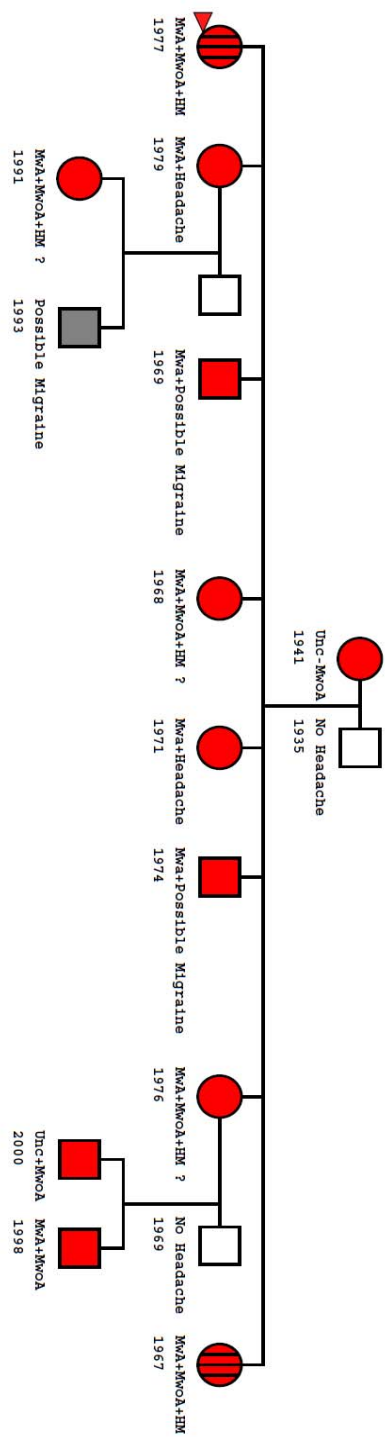
Internet-aineistot:

Katainen R. RikuRator-Demonstration of visualization and analysis tool for DNA sequencing data. Julkaisematon tieto. www.youtube.com/watch?v=YteqIhncuH8.

Suku 732 (37 jäsentä)



Suku 834 (16 jäsentä)



Suku 1020 (19 jäsentä)

