Meretojan tauti – yhteinen tutkimusprojekti

Sydänsairaudet Meretojan taudissa

Sari Atula, neurologian dosentti
Helsingissä 6.4.2019

Kaikki alkoi talvella 2013…

Sarit tapasivat – aletaanko tutkia yhdessä suomalaista tautiperintöä?

2013

Meretojan taudissa vielä paljon selvitettävää, Sari K-E tutkinut tautia jo 90-luvun alusta.

Otetaan mukaan nuorempia tutkijoita ja tehdään tästä kattavampi projekti!

2013

Ydintutkimusryhmämme keväästä 2013

Kaksi Saria:
Kiuru-Enari ja Atula
Eeva-Kaisa Schmidt
Tuuli Mustonen
(ent. Nikoskinen)

Tuulin häät 7/2017

Paljon avoimia kysymyksiä selvitettäväksi

Kliiniset kysymykset

- Taudinkulku edelleen tutkimatta isommalla henkilömäärällä
- Onko tauti samanlainen miehillä ja naisilla?
- Erityisesti vaikutukset johonkin tiettyyn elimeen/elinryhmään
- Kuinka nopeasti tauti etenee ja mitkä ovat sen kokonaisvaikutukset elämänlaatuun?
  - Esimerkiksi toistuvat leikkaukset, varhainen eläköityminen

Patologiset kysymykset

- Vaikutus elinikään, entä kuolinsyyt?
- Minkälaisia kudosvaikutuksia taudilla on eri elimiin?

Genealogiset eli sukupuukysymykset

- Onko kaikilla tautia sairastavilla yhteinen esi-isä?
- Kuinka vanha taudin aiheuttava geenimutaatio on?

Patologiset kysymykset

- LL, DI Eeva-Kaisa Schmidt selvittänyt vuodesta 2013
- SAMY:n kokouksessa aiemmin esitelty vaikutus elinikään
  - Julkaisu 2016: elinaikaodote ei lyhene
- Tutkimus taudin kudosvaikutuksista eri elimiin on hyväksytty julkaistavaksi.
- Eeva-Kaisan perhe on myös kasvanut 3. lapsella projektin aikana.
- Eeva-Kaisa on lisäksi valmistunut lääkäriksi tutkimuksemme aikana.
- Eeva-Kaisa jatkaa tästä…

Leo, synt. 9/2014

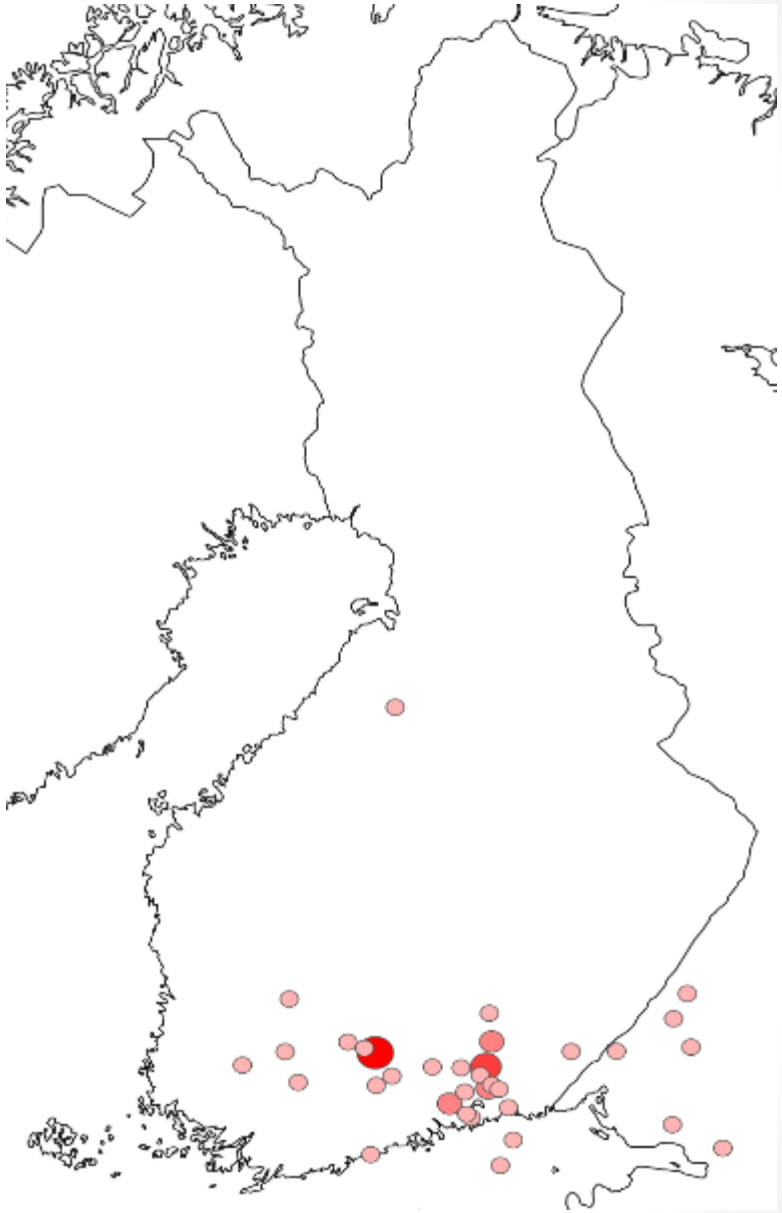
Kliiniset kysymykset – Meretojan tautirekisteri FIN-GAR-I

- Rekisterin avulla on saatu paljon uutta tietoa taudista.
  - Tautirekisterimme on jo aiemmin esitelty.
  - Tiedot koottu pääasiassa 2013-2104
- Rekisterissä on nyt yhteensä 263 henkilöä.

Kiitos teille kaikille osallistumisesta!

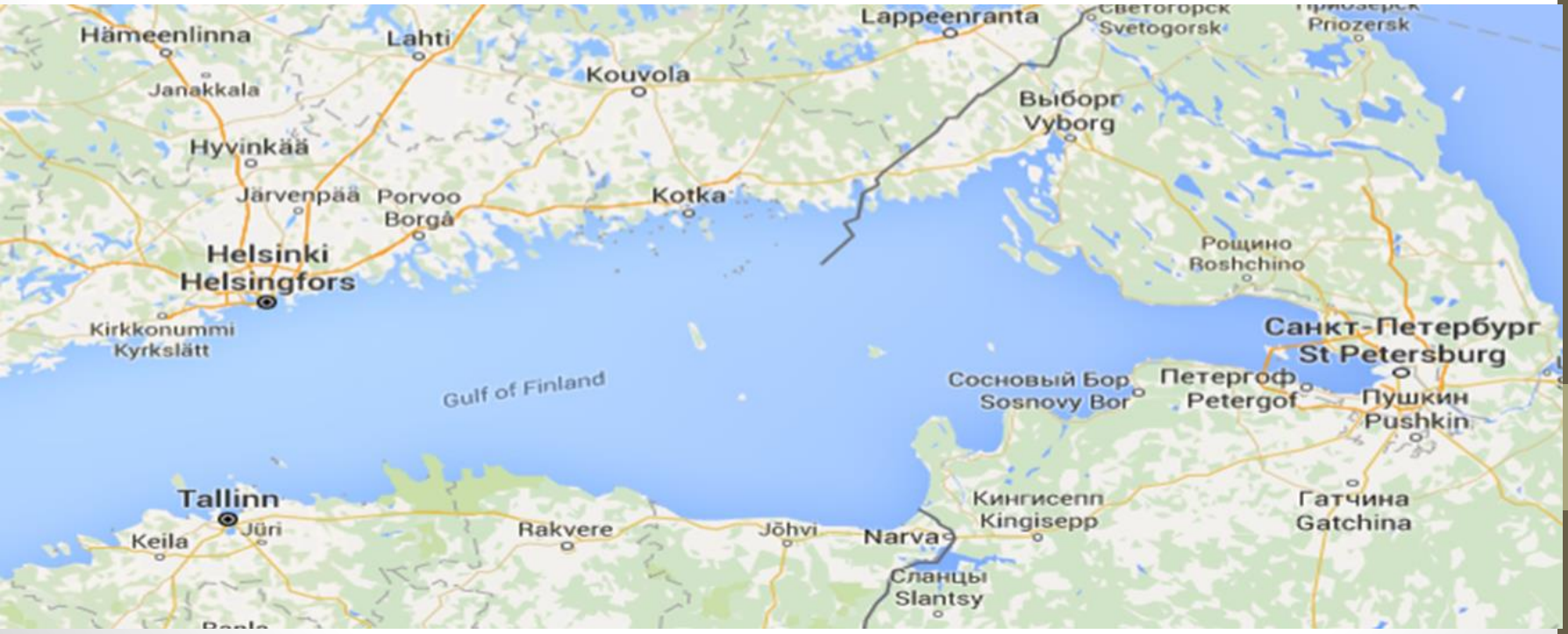
- Rekisterin pohjalta olemme julkaisseet taudin luonnollisen kulun tutkimuksen (joka on esitelty SAMY:n kokouksessa 4/2015).
- Miesten ja naisten väliset erot taudinkulussa on myös tutkittu (ja esitelty samassa kokouksessa).
- Suomen Lääkärilehdessä on julkaistu katsaus Meretojan taudissa v. 2016 - pyrimme samalla mainostamaan projektiamme.

Meretojan tautisukujen alkuperäispaikkakunnat Suomessa v. 2016



Taudin historiaa

- Väestömuutto ennen vuotta 800 Virosta Hämeeseen, Kymenlaaksoon ja Laatokan alueelle.
- Kymenlaakson alue oli muinoin hämäläisten metsästys- ja kalastusaluetta – levisikö tauti näin?
- Gelsoliinigeenin mutaatio luultavasti ainakin 500 vuotta vanha.
  - Syntyikö jo Virossa vai vasta Etelä-Hämeessä?



Matti Orava – arvoitus keskiajalta

- Vuosi 1365: Oraeve Mattisse aff Orewall saa suojelukirjeen Albrekt Meckenburgilaiselta uudisraivauksilleen Valkealan kylässä.
- Vanhat eräomistukset viittaavat lammilaisten (hämäläisten) läsnäoloon Valkealassa – Matti Orava myös kotoisin Lammilta?
- Tauti on voinut kulkeutua 1300 – 1400-luvulla Lammilta Valkealaan ja sieltä muualle Kymenlaaksoon.
- Monet Valkealan MT-suvuista kotoisin 1600-luvun Oravalan kylästä.
- Matti Orava tuskin taudin ”kantaisä”, mutta ehkä joku lähipiiristä oli??

Kliiniset kysymykset – Meretojan tautirekisteri FIN-GAR-II

- FIN-GAR II: Alkuperäisen, v. 2013-2014 kerättyjen rekisteritietojen päivitys kyselytutkimuksen muodossa.
- Kiitos kaikille tähän toiseen kyselytutkimukseen osallistuneille!!
- Taudin aiheuttama kokonaisvaikutus elämään on nyt tutkimuskohteena.
  - Leikkaukset ja muut toimenpiteet? Uusintaleikkaukset?
  - Muu sairastuvuus?
  - Oireiden kehittymisnopeus 5 vuoden aikana?
  - Johtaako varhaisempaan eläkkeelle jäämiseen?
- Eeva-Kaisa jatkaa tästäkin…

Kliiniset potilastutkimukset

- LL Tuuli Mustonen (ent. Nikoskinen) keskittynyt kliinisiin tutkimuksiin.
- Sydäntutkimus tehtiin v. 2017

Kiitos kaikille osallistuneille!

- Tuulin häitä juhlittiin 7/2017.
- Ensimmäinen lapsi syntyi 6/2018.
- Tuuli on lisäksi valmistunut lääkäriksi tutkimuksemme aikana.

Sofia synt. 6/2018

Sydäntutkimusryhmä

- Tuuli Mustonen, LL, Helsingin yliopisto, tohtorikoulutettava
- Arttu Holkeri, LL, Helsingin yliopisto, tohtorikoulutettava
- Lauri Lehmonen, sairaalafyysikko, HYKS, kuvantamiskeskus, tohtorikoulutettava
- Sami Pakarinen, LT, HYKS, kardiologian klinikka
- Miia Holmström, dos, HYKS, kuvantamisyksikkö
- Sari Atula, dos, HYKS, neurologian klinikka
- Sari Kiuru-Enari, dos, Helsingin yliopisto

- Käsikirjoitus on lähetetty arvioitavaksi kardiologiseen lehteen.

Mistä kaikki lähti liikkeelle?

- Yleisesti tiedossa: sydänperäiset ongelmat ovat tyypillisiä amyloidoosisairauksissa (joihin Meretojan tautikin lukeutuu).
- FIN-GAR I-potilasrekisteri: tahdistimia Meretojan tautia sairastavilla enemmän verrattuna muuhun väestöön
  - Nikoskinen ym. 2015
- Rytmihäiriöitä ja sydänsairauksia sekä sydän- ja verisuonilääkkeitä myös enemmän käytössä
  - Laine ym. 2010
- Lisäksi lehdissä on julkaistu useampia tapausselostuksia johtumisongelmista. Meretojan tautia ei kuitenkaan ole tutkittu kattavammin sydämen suhteen.

Tutkimuksen tavoitteet

- Liittyykö Meretojan tautiin sydänsairastavuutta?
- Sydänlihaksen rakenne? Amyloidiproteiinin kertymiä?
- Sydämen toiminta?
- Johtumishäiriöitä?
- Tutkimus nostaa tietämyksen Meretojan taudin sydänsairastavuudesta uudelle tasolle.

Menetelmät – tutkimuksen kulku

- Tutkimuslupien hankinta ja potilaiden valikoiminen mukaan
- Potilaiden tutkiminen 05 - 10/2017
- Kaikkiaan 51 potilasta, iän keskiarvo 66 vuotta
- Sydänfilmi (EKG)
  - Johtumishäiriöt
- Sydämen erittäin laaja magneettikuvaus (+perusverenkuva)
  - Sydämen rakenne
  - Sydämen toiminta
- Lääkärin vastaanotto : haastattelu & kliininen tutkimus

Tuloksia sydäntutkimuksesta

Löydökset ovat uusia ja mielenkiintoisia!

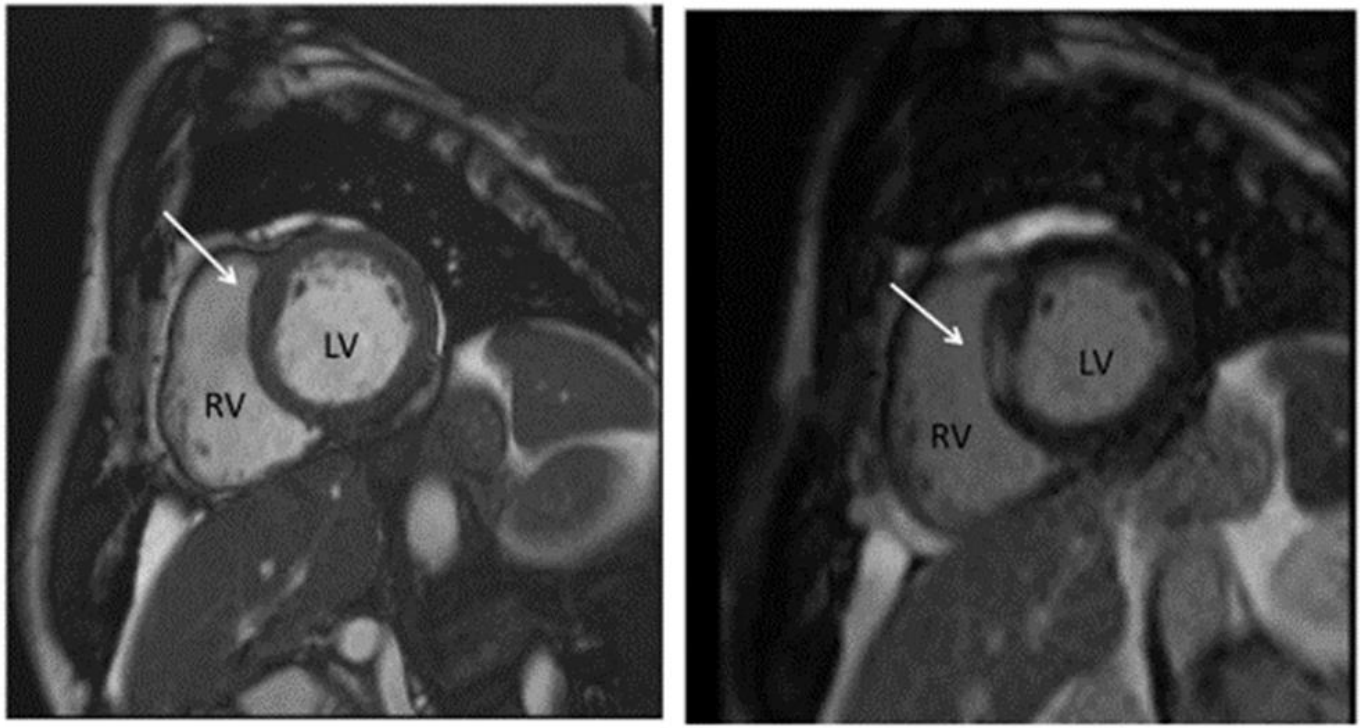
- Johtumishäiriöitä havaittiin 43 %:lla – eri tyyppisiä
- Magneettikuvauksessa ns. jälkitehostumia sydämen kammioiden väliseinässä oli 76 %:lla.
- Sydämen seinämäpaksuuntumia vasemmassa kammiossa oli 58 %:lla - Johtuuko amyloidoosista?

Johtopäätöksiä

- Vaikka johtumishäiriöitä esiintyykin paljon, eivät ne tässä tutkimuksessa olleet toimenpiteitä vaativia, mutta sydänfilmiä olisi hyvä seurata keski-iän jälkeen.
- Huomionarvoista on, että tässä tutkimuksessa ei ollut niitä potilaita, joilla on sydämen tahdistin.
- Sydämen toiminta oli yleisesti ottaen hyvä – muutama ohjattiin kardiologisiin jatkoselvittelyihin.

Sydämen magneettikuvauslöydös

Cardiac MR images of 64 year male patient with hederitary gelsolin amyloidosis. Short axis cine image shows mildly hypertrophic basal interventricular septum (a) and late gadolinium enhancement in the same area (b).



RV= right ventricle, LV= left ventricle

Mitä merkitystä tällä on?

- Vaikka sydänsairastuvuus ei ole yhtä vaikeaa kuin joissain muissa amyloidooseissa, Meretojan tautiinkin liittyy sydänlöydöksiä.
- Koska tautiin liittyy melko usein leikkaustarvetta, on hyvä kiinnittää enemmän huomiota sydämen tutkimiseen ennen leikkausta.
- Joillain tutkimuksemme pohjalta kardiologisiin jatkotutkimuksiin lähetetyiltä on löytynyt merkittävä sydänsairaus.
- Tutkimuksissa on löytynyt sekä sydänverisuonisairautta (sepelvaltimoahtaumaa) että johtumisvikoja.
- Olisi tärkeää saada tutkia myös niitä, joille on asennettu sydämen tahdistin.

Genealogiset eli sukupuukysymykset

- Mikään tutkimus ei tunnu yhtä vaikealta kuin sukupuututkimus
- Olemme ottaneet kaikki tunnetut keinot käyttöön
  - Väestörekisteri, kirkonkirjat sähköisinä ja paperisina Kansallisarkistossa, SAMYlaisten sukukyselyt ja sukupuukirjat, Sari Kiuru-Enarin omat selvitykset… Lisäksi olemme neuvotelleet erilaisista it-pohjaisista ratkaisuista, jotka eivät ole toimineet tässä tapauksessa.
- Sukujen jäljitystä ei ole saatu kauemmas kuin 1900-luvun alkuun, sukuja jäi jäljelle 88 kpl (lähes 800 ihmistä niissä)
- Laboratoriomenetelmin saimme selvitettyä melko suurella varmuudella, että kaikilla tautia sairastavilla on yhteinen kantaisä (julkaistu v. 2017).
- Mutaation ikä jäi vielä selvittämättä.

Ennakkomainontaa – uusi kuulotutkimus

- Uusi kuulontutkimus alkamassa syksyllä 2019
- Tehdään yhteistyössä korvatautien klinikan kanssa.
- Tarkoitus tutkia, kertyykö amyloidiproteiinia myös sisäkorvaan, jolloin se voisi aiheutua kuulon alenemaa.
- Yksittäisiä potilastapauksia on aiheesta julkaistu.
- Tutkitaan moderneilla kuulontutkimusmenetelmillä, joilla voidaan erottaa ikähuonokuuloisuus ja amyloidoosin aiheuttama huonokuuloisuus toisistaan.
- Toivomme tutkimukseen mukaan 50-65-vuotiaita Meretojan tautia sairastavia.
- Olemme hakemassa tutkimuslupia tämän kevään aikana.

Rahoitus – sitäkin tarvitaan!

- **EVO (erityisvaltionosuus):** Vuosittain toistuvaa rahoitusta väitöskirjatyöntekijöiden tutkimusvapaisiin ja laboratoriokuluihin
- **Kymen100-vuotisjuhlasäätiö:** Kaksi henkilökohtaista apurahaa väitöskirjatyöntekijöiden tutkimusvapaisiin ja laboratoriokuluihin sekä potilasmaksuihin
- **Kymenlaakson maakuntarahasto:** Väitöskirjatyöntekijöille useita henkilökohtaisia apurahoja.
- **Olemme hyvin kiitollista kaikesta saamastamme taloudellisesta tuesta!**

Lopuksi – missä olemme nyt?

Kuuden vuoden aikana tutkimuksessa on tapahtunut paljon.

Mitä seuraavaksi?

- Pyrimme saamaan valmiiksi tämän vuoden aikana FIN-GAR-II-rekisteritutkimuksen eli 5-v-seurantatutkimuksen (Eeva-Kaisa).
- Kuulotutkimus alkaa loppuvuodesta (Tuuli).
- Suomalais-italialainen yhteistyöprojekti mutaation iän selvittämiseksi.
  - Uusi syventävien tekijä, lääketieteen opiskelija mukaan
  - Laboratoriotyöt tehdään Italiassa
  - Pyritään saamaan valmiiksi tämän vuoden aikana.
  - Toivomme saavamme vihdoin selville, koska gelsoliinigeenin mutaatio on tapahtunut.

Väitöksiä…

- Eeva-Kaisan tutkimustyö valmistunee v. 2020
- Tuulin tutkimustyön odotetaan valmistuvan v. 2021
- Biokemisti Susanna Koskelainen väittelee myös parin vuoden sisällä Meretojan taudin laboratoriolöydöistä.

Kiitos kaikille SAMYlaisille!