

## KLIIINILINE UURIMISTÖÖ TARTU ÜLIKOO LIS JA KLIIINIKUTES

Toomas Asser

Tartu Ülikool

Tartu Ülikooli (TÜ) arstiteaduskonda kuulub 8 prekliinilist instituuti, farmaatsiainstituut ning 18 kliinikut, mille koosseisus on kokku 45 õppetooli. Lisaks neile on teaduskonna struktuuris meditsiinitehnoloogia keskus ja vivaarium. Arstiteaduskonna teaduspotsiaali suurendamisele on kaasa aidanud Biomeedikumi valmimine 1999. aastal ning teaduskonna molekulaarse ja kliinilise meditsiini keskuse moodustamine 2002. aastal. Viie aasta jooksul on see soodustanud arstiteadusliku uurimistöö arengut ka kõikides kliinilistes allüksustes ning oluliselt on tihenendud koostöö prekliiniliste instituutide ja kliinikute vahel. Kaasaegse diagnostilise aparatuuri olemasolu Tartu Ülikooli Kliinikumis on loonud head tingimused kliiniliseks uurimistööks. Arstiteaduskonnas täidetakse 2004. aastal 20 sihtfinantseeritavat teemat, 75 Eesti Teadusfondi granti, 2 EASi granti ja 17 välislepingut. Teaduskonna töötajad ja doktorandid publitseerivad rahvusvahelistes andmebaasides refereeritavates väljaannetes keskmiselt 140–150 artiklit aastas, tõusnud on publikatsioonide kvaliteet.

Viimaste aastate olulisemad teaduskonna kliinilised uurimistööd on olnud seotud närvisüsteemi ja vaimuhaigustega, tähtsamate bakteriaalsete infektsioonide patogeneesi selgitamisega Eestis, allergiahaigustega ja oksüdatiivsest stressist tingitud kahjustustega organismis. Alljärgnevad ülevaated erinevate kliinikute teadustöödest sisaldavad ka lõppenud epidemioloogiliste uurimuste tulemusi. See võimaldab hinnata vaadeldud haiguste tegelikku levikut Eestis, ravimeetodite efektiivsust, ravi kättesaadavust, riskifaktoreid, ja planeerida ravi meie piiratud ressursside juures.

2003. a toimus Eesti arstiteaduse rahvusvaheline evalvatsioon, mille käigus analüüsiti TÜ arstiteaduskonna instituutide ja kliinikute teadustegevust ning tervikuna hinnati arstiteaduskonna teadustöö kvaliteet heatasemeliseks. Paraku ei taga teadustöö senine maht valdkonna jätkusuutlikkust ülikoolile ega ka ühiskonnale. Koos teiste loodusteadustega on vajalik suurendada meditsiinilise uurimistöö mahtu.

Alljärgnevalt on antud ülevaade TÜ arstiteaduskonna olulisemate kliiniliste teadusgruppide viimase viie aasta teadustulemustest ja koostööst.

### INTERDISTSIPLINAARSED TEADUSTÖÖD TARTU ÜLIKOO LI ARSTITEADUSKONNAS

#### *H. PYLORI* INFEKTSIOON

Heidi-Ingrid Maaros, Marika Mikelsaar,  
Ants Peetsalu

1982 a leiti B. Marshalli ja R. Warreni poolt maos seni avastamata bakter – *Helicobacter pylori* (HP), mis muutis maohaiguste seninõlevinud patogeneesi ja ravi kontseptsiooni. Selgus, et kõik tuntud ja sagedasemad maohaigused – krooniline gastrit, peptiline haavand ja maovähk on seotud uue bakteriga. TÜ arstiteaduskonnas alustas HPga seotud uurimistööd 1986. a H.-I. Maaros. Järgnevate aastate jooksul on välja kujunenud erialadevaheline uurimisgrupp H.-I. Maarosi, M. Mikelsaare ja A. Peetsalu juhtimisel. Töögrupis osalevad polikliiniku ja perearstiteaduse õppetool, mikrobioloogia instituut, üld- ja molekulaarpatoloogia instituudi immunoloogia õppetool ning uurijad TÜ kirurgiakliinikust, sisekliinikust, lastekliinikust, Kuressaare Haiglast ja Lääne-Tallinna Keskhaiglast. Eesmärgiks on selgitada kroonilise gastridi, mao- ja kaksteistsõrmiku haavandi ning maovähi tekkemehhanisme, luua ja testida uusi diagnoosimise meetodeid, juurutada kaasaegseid kroonilise mao- ja kaksteistsõrmiku haavandi profülaktika ning ravi suundi perearstide ja teiste erialade arstide hulgas.

Pikaaegsed populatsiooniuuringud Saaremaal, mida alustati 1979. a professor Kaljo Villako juhtimisel, võimaldasid selgitada HP osatähtsust kroonilise gastridi tekitajana ning luua epidemioloogilise andmebaasi populatsiooni mao limaskestast muutuste kohta. Tänu neile uuringutele on olnud võimalik jälgida gastriti kui haigust ning tõestada, et HP oma immunogeensete proteiinidega (CagA, kuumašokivalk) kutsub esile mao limaskestas paikse immuunvastuse, mis ilmneb nii ägeda kui ka kroonilise põletikureaktsioonina (gastrit) ja tekitab ka süsteemse

immuunvastuse. Gastriidi progresseerumine sõltub HP tüvede omadustest, kusjuures CagA positiivsete tüvede korral tekib atroofia enamasti maokorpuse limaskestast, mis on samas ka maovähi paiknemise sagedasim piirkond.

Leidsime erinevusi HP tekitatud CagA proteiini esinemises erinevas vanuses tervete ja haigete gruppidel, sealhulgas maovähi haigetel. Infektsiooni levimus üldpopulatsioonis oli 85% täiskasvanute ning 56% laste hulgas. CagA-positiivsete tüvede levimus on vastavalt 63% ning 46%, mis on oluliselt kõrgem kui Lääne-Euroopa riikides. Ka molekulaarbioloogilised uuringud kinnitasid gastriidi, peptilise haavandi ja komplitseeritud peptilise haavandiga HP haigetel *cagA* tüvede suurt (kuni 87%) esinemissagedust. Kõige kõrgem oli CagA-positiivsete tüvede levimus nooremate täiskasvanute grupis. Maovähi haigetel oli CagA-positiivsete tüvede osakaal väga kõrge (91%). CagA proteiini tekitavate tüvede sagedasus noortel näitab maovähi kõrge riski püsivust Eestis ka edaspidi. HP virulentsusgeenide uurimisel selgus, et HP tüvedel esineb geograafiline ja etniline eripära, mistõttu näiteks Eestis elavate eestlaste ja venelaste jaoks võib tekkida vajadus erinevate profülaktika ja raviskeemide järele.

Kroonilise gastriidi ja maovähi profülaktika peamiseks meetodiks on HP infektsiooni vähendamine lapseas. Selleks on uuritud laste nakatumist HP (serokversiooni) pikaajalisel jälgimisperioodil. Eestis on HP serokonversioon 9–15 a laste populatsioonis kõrge (56%), mis ületab nii Soome kui ka Rootsi laste vastavad näitajad. Kumulatiivne reinfektsioon oli 6,5 aastat pärast edukat HP eradikatsiooni 31,2%. Rõõmustava tendentsina täheldasime, et HP infektsiooni sagedus laste hulgas vähenes 1991. aastaga võrreldes 2002. aastal 42%lt 28% le.

Mao- ja kaksteistsõrmiku haavandi ravi mao sekretsiooni vähendavate ning antibakteriaalsete ravimitega muutis haiguse kulgu ning peptiline haavand ei ägenenud pärast HP eradikatsiooni. Viieaastase ravi tulemusel taandarenes krooniline gastriit kui haavandi peamine eeldus ja tõestus, et ravitulemus on pikaajaline.

On uuritud HP tüvede metronidasool- ja klaritromütsiintundlikkust, kusjuures esmastel haigetel polnud ükski tüvi klaritromütsiin-resistentne. Seevastu kroonilise peptilise haavandiga haigetel täheldati

HP klaritromütsiin-resistentsuse suurenemist seoses preparaadi kasutamisega ka teiste infektsioonide ravis. Uurimisrühma poolt on kasutusele võetud uued diagnostikameetodid: HP histoloogiline, tsütoloogiline, bakterioloogiline, polümeraasahelreaktsioon ja immunohistokeemiline diagnoosimine, 13C hingamistest, kiirtest HP antigeeni määramiseks väljahaarates. Ravimeetoditest on kasutusele võetud peptilise haavandi kolmikravi, mille tulemuste jälgimine jätkub kroonilise peptilise haavandiga ja ka selle tõttu opereeritud haigetel.

#### Olulisemad publikatsioonid

Andreson H., Loivukene K., Sillakivi T., Maaros H. I., Ustav M., Peetsalu A., Mikelsaar M. 2002. Association of *cagA* and *vacA* genotypes of *Helicobacter pylori* with gastric diseases in Estonia. *J. Clin. Microbiol.*, Jan., 40(1), 298-300.

Kolk H., Maaros H. I., Kull I., Labotkin K., Loivukene K., Mikelsaar M. 2002. Open access endoscopy in an epidemiological situation of high prevalence of *Helicobacter pylori* infection: applicability of the guidelines of the European Society for Primary Care Gastroenterology. *Fam Pract.*, Jun., 19(3), 231-235.

Lõivukene K., Maaros H. I., Kolk H., Kull I., Labotkin K., Mikelsaar M. 2002. Prevalence of antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* isolates in Estonia during 1995-2000 in comparison to the consumption of antibiotics used in treatment regimens. *Clin. Microbiol. Infect.*, Sep., 8(9), 598-603.

Oona M., Utt M., Nilsson I., Uibo O., Vorobjova T., Maaros H. I. 2004. *Helicobacter pylori* infection in children in Estonia: decreasing seroprevalence during the 11-year period of profound socioeconomic changes. *Helicobacter*, Jun., 9(3), 233-241.

Sillakivi T., Aro H., Ustav M., Peetsalu M., Peetsalu A., Mikelsaar M. 2001. Diversity of *Helicobacter pylori* genotypes among Estonian and Russian patients with perforated peptic ulcer, living in Southern Estonia. *FEMS Microbiol. Lett.*, Feb 5, 195(1), 29-33.

Vorobjova T., Maaros H. I., Sipponen P., Villako K., Uibo R. 2001. Apoptosis in different compartments of antrum and corpus mucosa in chronic *Helicobacter pylori* gastritis. An 18-year follow-up study. *Scand. J. Gastroenterol.*, Feb., 36(2), 136-143.

## VERESOONTE ENDOTEELI FUNKTSIOONI UURIMINE

Andres Pulges, Rein Teesalu,  
Mihkel Zilmer, Jaan Eha

Südameveresoonkonna (SVK) haigused on jätkuvalt Eestis surmapõhjuste seas esikohal. Seetõttu on antud haigustest tulenev sotsiaal-majanduslik koormus ühiskonnale suur ja nende haiguste negatiivne toime elukvaliteedile kõrge. Vananeva ateroskleroosile disponeeritud elanikkonnaga ja piiratud majanduslike võimalustega Eestis on nende haiguste kõrgkvaliteetse ravimise kõrval oluline paremate ennetusmeetmete ja diagnoosimisvõimaluste väljatöötamine ja juurutamine. SVK haiguste üheks põhjuseks on veresooni ja südant seestpoolt vooderdava rakkude kihi – endoteeli kahjustus. Endoteel, umbes 1 kg kaaluv inimorganismi suurim endokriinnäär kogupinnaga umbes 5000 m<sup>2</sup>, on keskne paljude biofunktsioonide regulatsioonis. Adekvaatselt funktsioneeriv endoteel on organismi esmane füsioloogiline kaitse ateroskleroosi ja ateroskleroosipõhiste haiguste vastu. Endoteeli funktsioonihäire korral kaitse nõrgeneb või kaob. See on aterogeneesist põhjustatud haiguste, infarkti, insuldi või gangreeni üheks oluliseks patogeneetiliseks teguriks.

Endoteelikeskus (EK) on interdistsiplinaarne TÜ kardiovaskulaar- ja torakaalkirurgia-, kardioloogia- kliiniku ning biokeemia instituudi vaheline ühendus. Teadusüksuse eesmärgiks on laiapõhjaliste endoteeliuuringute juurutamine kliinilisse praktikasse. Kuna endoteeli funktsioonihäire ilmneb enne südameveresoonkonnahaiguste kliinilise pildi avaldumist, annab selle varajane avastamine võimaluse neid haigusi ennetada ning muuta käigusoleva haiguse kulgu. EKs toimub endoteeli funktsiooni hindamine pulsilaine analüüsi ja biomarkerite abil. Seni kasutatud endoteeli funktsiooni hindamismeetodite, ultraheliuuringu, venoosse oklusioonipletüsmograafia, koronarograafia ja intravaskulaarse Doppler-ultraheliuuringu laiemat levikut on takistanud nende keerukus, invasiivsus või kõrge hind. Lihtsa mitteinvasiivse endoteelifunktsiooni uuringuga õnnestub hinnata osaliselt individuaalset ateroskleroosi riski juba enne kliiniliselt väljendunud haigust. Seejärel saab anda personaalseid soovitusi vähendamaks südameveresoonkonnahaiguste tekkeriski ja täpsustamaks ravimise strateegiat. EK uuringute tulemusena selgub biomarkerite kogum, mis on kõige tundlikum ateroskleroosi ja endoteeli funktsiooni hindamiseks Eesti rahvastikul.

## PEREMEDITSIINIALANE TEADUSTÖÖ TARTU ÜLIKOOLIS

*Heidi-Ingrid Maaros*

Peamised uurimissuunad:

- Kroonilise gastriidi ja peptilise haavandi kliiniline kulgu ning mao limaskestas toimuvate muutuste dünaamika seos *H. pylori* infektsiooniga, maovähiga, düspepsiaga, bakterite ravimitundlikkusega ning kasutatud ravimitega;
- arsti ja patsiendi suhtlemine, patsientide ja arstide rahulolu uuringud: hinnangud perearstisüsteemile, hinnangud kroonilisest haigusest paranemisele, elukvaliteedi hinnangud, teismeliste patsientide tervisehinnangud;
- perekonniti esinevate riskifaktorite ja fenogrammi ning perekonnaanamneesi tähtsus diagnostikas ja patsientide nõustamisel;
- depressiooni riskifaktorid, diagnoosimine ja prognoosimine.

Eesmärgiks on selgitada, millised on tervisekäitumise ja krooniliste haiguste perekondlikud, elukondlikud ning elustiilist tingitud riskifaktorid, millist rolli etendab pereanamnees ja patsiendi konsultatsioon

krooniliste haiguste ja nendega seotud riskifaktorite väljaselgitamisel ning kuidas mõjustab teave patsiendi peres olevatest pärilikest haigustest ja ka muudest riskifaktoritest arsti edasist käitumist. Patsientide küsitlusega püütakse saada ülevaade nende perekondlike haiguste kohta, suhtumise kohta perekonnaprobleemide käsitlemisse perearsti vastuvõtul ning võimalike arsti või patsiendipoolsete barjääride kohta. Samuti uuritakse, kuidas patsiendid suhtuvad neile psühholoogiliste ja biomeditsiiniga seotud uuringute tegemisse ning konsultatsioonide patsiendikesksust.

Keskseks probleemiks on depressiooni uurimine: küsimustike ja intervjuudega selgitatakse, millised riskifaktorid võivad mõjustada depressiooni teket ja püsimist. Tulemusena saame valemi, mis, sarnaselt kasutusel oleva südamehaiguste riski hindamisega, võimaldaks välja arvutada inimeste riski haigestuda depressiooni. Uuringu tulemused aitavad perearstidel tunda nende igapäevatoos ära kõrge depressioonitekketega inimesi, ning juba varakult rakedada ravi, et tõsisemat haigestumist ära hoida.

Selgus, et patsientide hinnangud perearstisüsteemi kohta on aastal 2002 võrreldes aastaga 1998 paranenud ja üle 80% patsientidest on oma perearstiga rahul. Perearstiabi kättesaadavus on ühtlane kogu Eestis ning visiitide arv perearstide juurde on aasta aastalt suurenenud. Perearstid peavad oluliseks tegeleda patsientide probleemidega perekonna tasemel. Enamik arstidest arvab, et nad suudavad anda abi peres esinevate suhte- ja teiste perekondlike probleemidega. Patsiendid on rahul, et biomeditsiiniliste teurite kõrval lahendatakse ka psühholoogilisi kitsaskohti. Patsientidepoolne hoiak on suuresti mõjustatud nende tervislikust seisundist, vanusest ja ka rahvusest, mistõttu perearstilt oodatakse individuaalset lähenemist.

Perekondliku levimusega haigustest viidi läbi epidemioloogiline kohordiuuring lastel *Helicobacter pylori* (HP) esinemissageduse kindlakstegemiseks. Kuna HP infektsiooni ülekande toimub valdavalt perekonnasiseselt, siis on uuritud HP levimuse dünaamikat Eesti lastel muutuvate sotsiaalmajanduslike tingimuste foonil aastatel 1991–2002. Leiti, et infektsiooni levimus on vähenenud 42%lt 28%le. Andmed HP uuringute kohta on esitatud eespool.

Eesti perearstide tööd on uuritud mitmest aspektist. Töö laiahaardelisuse uuringutest selgus, et perears-

tid tegelevad kõrvuti günekoloogidega oma patsientide pereplaneerimisega.

Perearstide finantseerimisskeem on olnud 5 aasta jooksul stabiilne ja taganud kättesaadava perearstiabi. Perearstide töörahulolu uuringust selgus, et neid motiveerib rahulolu töövahenditega, töö korraldusega, töötingimustega, võimalus areneda igapäevase töö käigus ja iseseisvalt otsustada. Peremeditsiinialane teadustöö on toimunud koostöös mitmete teiste kliiniliste ning prekliiniliste erialadega TÜs.

#### Olulisemad publikatsioonid

Kalda R., Põlluste K., Lember M. 2003. Patient satisfaction of care is associated with personal choice of physician. *Health Policy*, 64, 55-62.

Kalda R., Põlluste K., Maaros H. I., Lember M. 2004. Patients' opinions on family doctor accessibility in Estonia. *CMJ*, 45, 578-581.

Lõivukene K., Kolk H., Rägo R., Oona M., Maaros H. I., Mikelsaar M. 2002. The gastric ecology of *Helicobacter pylori* positive and negative children and adults. *Microbiol. Ther.*, 29, 71-78.

Maaros H. I., Meiesaar K. 2004. Does equal availability of geographical and human resources guarantee access to family doctors in Estonia? *CMJ*, 45, 567-572.

Tähepõld H., Maaros H. I., Kalda R., van den Brink-Muinen A. 2003. Structure and duration of consultations in Estonian family practice. *Scand. J. Prim. Health Care*, 21, 167-170.

## TEADUSTÖÖ TARTU ÜLIKOOLI KIRURGIAKLIINIKUS

*Ants Peetsalu*

TÜ kirurgiakliiniku uurimisrühm on pika aja jooksul uurinud komplekselt mao-sooletrakti haavandtõve eluohtlike tüsistuste – verejooksu ja perforatsiooniga seotud probleeme ning duodenaalhaavandi kirurgilise ravi kaugtulemusi. Toetutud on kliinilistele, endoskoopilistele, histoloogilistele ja biokeemilistele uurimismeetoditele. Uuritud on üle 2700 haavandtõve patsiendi andmeid koostöös nii kodumaiste kui ka välismaa teadlastega. Uurimistulemuste põhjal on kaitstud 3 doktoritööd.

#### PEPTILISE HAAVANDI VEREJOOKSUD JA PERFORATSIOON

Peptilise haavandi verejooksud (PHV) moodustavad 55% kõikidest seedetrakti ülaosa verejooksudest.

Alates 1991. aastast on PHV esinemissagedus Eestis tõusnud enam kui 2 korda ning püsib stabiilselt kõrgena: 40, 56 ja 77 juhtu 100 000 elaniku kohta aastas vastavalt 1993., 1999. ja 2001. aastal (enne 1991 aastat keskmiselt 23 juhtu 100 000 elaniku kohta). PHV esinemissagedus on meil võrreldes arenenud maade andmetega suur, seda tänu meil tunduvalt kõrgemale esinemismäärale nooremaealise elanikkonna seas. Kuna *H. pylori* infektsioon on PHV haigetel sama sage (89%), siis tuleb medikamentoosne ravi PHV korral suunata eeskätt *H. pylori* kõrvaldamiseks mao limaskestast.

Olulist praktilist tulemust on PVH korral andnud endoskoopilise injektioonravi intensiivsem raken-



damine, mis on vähendanud PHV haigete kirurgilise ravi vajadust ning suremust. Uurimistulemustest selgub, et kui 1990ndate aastate alguses opereeriti 40% PHV patsientidest, siis praeguseks vajab operatiivset ravi vaid 6%. Sama aja vältel on suremusnäitaja langenud 7%lt 2%le, mis on võrreldes teiste maadega, sh ka arenenud maadega, väga hea tulemus. Lisaks headele ravitulemustele vähenevad seejuures oluliselt nii rahalised kui ka inimressurside kulutused seoses kirurgilise ravi vajaduse vähenemisega. Kui operatiivne ravi on vajalik, siis tagavad kindlad operatsioonimeetodid PHV korral lisaks verejooksu põhjuse likvideerimisele enamikel patsientidest head kaugtulemused.

Peptilise haavandi perforatsiooni (PHP) uuringuid näitavad, et Eestis tõusis PHP esinemissagedus alates 1991. aastast 2,7 korda, mis ületab 2–3 korda arenenud riikide vastavad näitajad. Seda võib seostada kõrgeks (sotsiaalse) stressi, suitsetamise ja kaasaegse adekvaatse medikamentoosse ravi mittekasutamisega haavandtõvega haigetel. *H. pylori* infektsioon esines 97%l Eesti PHP patsientidest. Esmakordselt näidati etnilisi erinevusi PHP patsientide *H. pylori* tüvedel: *vacA* geeni alatüüpide jaotumus oli statistiliselt erinev eesti ja vene rahvusest patsientidelt isoleeritud proovides. Need tulemused võivad osutada tähtsaks uute PHP ravi- ja profülaktiliste strateegiatega, näiteks vaktsiinide väljatöötamisel, mis võib olla eri etniliste gruppide puhul erinev.

VAGOTOOMIA KAUGTULEMUSED UURITUNA 2, 9 JA 14  
AASTAT PÄRAST OPERATSIOONI

Uurimistulemused näitavad, et vagotoomia duodenaalhaavandi kirurgias annab 81% juhtudest häid kaugtulemusi 14 aasta jooksul pärast operatsiooni. Samas aga retsidiivhaavandite hulk aja jooksul pidevalt suureneb, põhjuseks mittetäielik vagotoomia. Esmakordselt on näidatud, et vagotoomia osutub mittetäielikuks üha sagedamini, 14 aastat pärast vagotoomia operatsiooni 70%l opereeritustest. See näi-

tab, et vagotoomia täielikkus on enamusel vagotoomeerituist mööduv, kuid muutus täielikust mittetäielikuks on pikaajaline protsess, mistõttu esialgu, esimese 14 aasta vältel, käsitletakse seda hea operatsioonitulemusena.

Uudse tulemusena selgub, et samade patsientide korduval uurimisel pika aja jooksul põhjustab duodenaalhaavandiga patsientidel täielik vagotoomia e õnnestunud operatsioon, erinevalt mittetäieliku vagotoomiaga juhtudest, ligi pooltel patsientidest maokorpuse limaskestast atroofiat koos normist madalamate seerum-pepsonigeeni väärtustega. Samas ei teki täieliku vagotoomia juhtudel rasket maokorpuse limaskestast atroofiat ega möödukat/rasket intestinaalset metaplaasiat, mis viitaks maovähi tekke võimalusele 14 aasta jooksul pärast vagotoomiat. Nende küsimuste väljaselgitamine on oluline retsidiivhaavandite profülaktiliste abinõude väljatöötamisel ja maovähi tekkeriski uurimisel vagotoomia järgsel.

Uurimisgrupi poolt väljaselgitatud seisukohti peptilise haavandi verejooksudest, perforatsioonidest ning kirurgilise ravi kaugtulemustest on kasutatud teaduspõhiste ravijuhiste koostamisel.

#### Olulisemad publikatsioonid

Sillakivi T., Lang A., Tein A., Peetsalu A. 2000. Evaluation of risk factors for mortality in surgically treated perforated peptic ulcer. *Hepato-Gastroenterol.*, 47, 1765-1768.

Sillakivi T., Peetsalu M., Mikelsaar M., Peetsalu A. 2001. An attempt for *Helicobacter pylori* eradication with intravenous Clarithromycin in perforated peptic ulcer patients. *Scand. J. Gastroenterol.*, 36, 1119-1120.

Sillakivi T., Yang Q., Peetsalu A., Ohmann C. 2000. Perforated peptic ulcer: is there a difference between Eastern Europe and Germany? *Langenbeck's Arch. Surg.*, 385, 344-349.

## TEADUSTÖÖ TARTU ÜLIKOOLI HEMATOLOOGIA JA ONKOLOOGIA KLIINIKUS

*Hele Everaus*

Kliiniku teadustegevus on seotud vereloome ja kasvaja haiguste tekke ning kulu mehhanismide uurimisega eesmärgiga uuringutulemuste alusel välja töötada uusi diagnostika- ja ravimeetodeid. Kasvajaga haige immuunsüsteemi ja hormonaalsüsteemi muutuste uuringud olid aluseks kasvajaklooni

omaduse diagnoosimise alustamisel (immuunfenotüüpiseerimine) ning kõrgdoosis tsütostaatilise ravi ja luuüdi transplantatsiooni tehnoloogiate väljatöötamisele ning rakendamisele. Esimene vereloome tüvirakkude siirdamine tehti 1993. aastal. Vereloome tüvirakkude transplantatsiooni kasutuselevõtt on

oluliselt parandanud leukeemiate ja lümfoomide ravi tulemuslikkust. Lümfoomide raviks kasutatud kõrgdoosis kemoterapia ja vereloome tüvirakkude ülekande tulemusena on saavutatud viieaastane haigusvaba elumus 87%l haigetest. Kasutusele on võetud nii autoloogne kui allogeenne vereloome tüvirakkude transplantatsioon.

Uuringud lümfo proliferatiivsete kasvajatega patsientidel tõid välja rea muutusi nende immuunmehhanismides ning endokriinregulatsioonis. Suguoroonide tasakaalu muutus on immuunsüsteemi mehhanismide reguleerimise häirimisel olulise tähendusega. Analüüsitud testosterooni mittegenoomse toime aktiivsuse uuringu tulemused näitavad, et androgeeni membraanireseptoril on vähemalt kolm testosterooni suhtes erinevat affiinsust omavat ala-tüüpi ning neil on erinev koekspressiooni ja füsioloogiline roll. Hematoloogiliste kasvajate diagnostikas on rakendatud uued meetodid: nn nelja-värvi läbivoolu tsütomeetria rakendmine lümfoomide ja leukeemiate diagnostikas annab olulise lisainformatsiooni eriti minimaalse residuaalse kasvajaklooni selgitamisel.

Olulisemad publikatsioonid

Luik E., Palk K., Varik M., Everaus H., Aareleid T., Wennström L. et al. 2004. The incidence and survi-

val of acute de novo leukaemias in Estonia and in a well defined region of Western Sweden during 1982-1996: a survey of patients aged >65 years. *J. Int. Med.*, 256, 79-85.

Sak K., Boyenaems J.-M., Everaus H. 2003. Involvement of P2Y receptors in the differentiation of haematopoietic cell. *J. Leukoc. Biol.*, 73, 442-447.

Sak K., Everaus H. 2004. Nongenomic effects to 17 $\beta$ -estradiol – diversity of membrane binding sites. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.*, 88, 323-335.

Sak K., Järv J., Karelson M. 2002. Strain effect description of ATP and ADP derivatives with modified phosphate groups. *Comput. Chem.*, 26, 341-346.

Sak K., Webb, T. E. 2002. A retrospective of recombinant P2Y receptor subtypes and their pharmacology. *Arch. Biochem. Biophys.*, 397, 131-136.

Tenno T., Öberg F., Mackman N., Nilsson K., Siegbahn A. 2003. PML/RAR $\alpha$  plays a role for basal activity and retinoid-induced repression of the tissue factor promoter in acute promyelocytic leukemia cells. *Thromb. Haemost.*, 90, 930-939.

Vaht M., Kikas Ü., Reinart A., Lehtmaa J. 2003. Changes in the immune system of female sunbathers due to the effect of natural UV radiation. *Int. J. Hyg. Envir. Health*, 206, 597-599.

## TEADUSTÖÖ TARTU ÜLIKOOLI KARDIOLOOGIAKLIINIKUS

*Jaan Eha*

TÜ kardioloogiakliiniku teadustöö raames on otsitud praktilise meditsiini uusi lahendeid ja võimalusi. Kliiniku teadustöö põhineb koostööl prekliiniliste instituutidega ja kardioloogiakliiniku andmebaasidel. Südamehaigete seisundi objektiviseerimiseks ja raviks kasutatakse kõiki kaasaegse meditsiinitehnika võimalusi: laboratoorne diagnostika müokardi seisundit iseloomustavate biomarkerite määramiseks, elektrofüsioloogilised uuringud, ehhokardiograafia ja veresoonte ultraheliuuringud, isotoopdiagnostika, invasiivsed kardioloogilised uuringud.

Aastatel 1998–2002 oli kardioloogiakliiniku põhi-teemaks südame isheemiatõbi, selle preventatsioon, fundamentaalsed ja kliinilised aspektid. Järgnevateks aastateks on teaduslikuks huviobjektiks müokardiinfarkti-järgne südamepuudulikkus: raskusastet määravad tegurid, ravi ja prognoos.

Töötatakse välja ja juurutatakse kliinilise prakti-kasse endoteeli funktsiooni hindamiskompleksi. Hindamiseks kasutatakse pulsilaine analüüsi, koronarograafiat, immunohistokeemilisi meetodeid ja biomarkerid.

Osaletakse mitmete rahvusvaheliste projektide täit-misel kardioloogiliste patsientide kodujälgimissead-me kasutamise ja selle andmete analüüsil põhi-nevate ekspertnõuannete koostamise alal. Patsien-tide kodujälgimisseadmele Docobo omistati Euroopa 2003. aasta parima meditsiinilise infotehno-loogia-alase seadme nimetus.

Veresoonte endoteeli funktsionaalsuse uurimine on hästi edenenud. 2003. aastal avati Endoteeli Uurimi-se Keskus, kus toimub tihe koostöö TÜ kardio-vaskulaar- ja torakaalkirurgia kliinikuga ja biokee-

nia instituudiga. (vt “Endoteelifunktsiooni uurimine Tartu Ülikooli arstiteaduskonnas”).

Olulisemad publikatsioonid

Johansson J., Viigimaa M., Jensen-Urstad M., Krakau I., Hansson L. 2001. Risk factors for coronary heart disease in 55 and 35-year-old men and women in Sweden and Estonia. *J. Int. Med.*, 41, 551-560.

Kampus P., Kals J., Ristimäe T., Fischer K., Zilmer M., Teesalu R. 2004. High-sensitivity C-reactive protein affects central haemodynamics and augmentation index in apparently healthy persons. *J. Hypert.*, 22(6), 1133-1139.

Uusküla M. 2002. Acute myocardial infarction and sudden coronary death in young men. *Acta Cardiol.*, 57, 353-356.

## TEADUSTÖÖ TARTU ÜLIKOOLI LASTEKLIINIKUS

*Tiina Talvik*

Lapse- ja noorukiea arenguliste häirete ja krooniliste haiguste molekulaarsed mehhanismid, kliinilised väljendused, levimus ja elukvaliteet on olnud lastekliiniku uurimissuundadeks pikka aega. Molekulaarsete mehhanismide uurimistulemused võimaldavad täpsustada diagnoose ja sellega ka haiguste levimusuuringuid. Riskifaktorite olemuse täpsustamine loob eelduse põhjendatud preventiivsete meetmete väljatöötamiseks ja rakendamiseks.

### EPILEPSIA

on üks sagedasemaid lapsea neuroloogilisi haigusi, mille haiguskordaja meie poolt läbiviidud uuringu alusel on 45 saja tuhande elaniku kohta. Eagrupidel on see näitaja erinev (kuni 4-aastaste laste jaoks 75 saja tuhande kohta). Nii meie kui ka teiste uurijate poolt viimasel ajal läbiviidud uuringud on näidanud, et epilepsiaga lastel on sageli õpivilumust ja edukust koolis oluliselt mõjutavad kognitiivseid häireid. Meie kliiniku uuringud on veenvalt näidanud epileptilise kolde lokaliseerimise mõju kognitiivsete häirete iseloomule, samuti individuaalsete, uuringute tulemusel põhinevate arendusplaanide edukust.

Frontaalepilepsiaga laste käitumisfenotüübi uurimine on oluliselt parandanud frontaalepilepsia diagnoosimist. Seda epilepsia vormi on vähe uuritud ja kliinilises praktikas on see suhteliselt vähetuntud fokaalne epilepsia. Uuringuid lapseas algava frontaalepilepsia käitumisfenotüübi ja kognitiivsete häirete iseloomu kohta on vähe tehtud. Meie senised tulemused võimaldavad oluliselt paremini mõista frontaalepilepsia olemust.

Oluline edasimineku rakuliste mehhanismide mõistmisel lapsea ajuveresoonkonnahäirete tekkimisel on andnud lootust leida profülaktilised abinõud jäävate ajukahjustuste vältimiseks. Autorid rõhutavad edusamme perinataalse hüpoksilis-isheemilise

ajukahjustuse uurimisel, mille õigeaegne ravi võib vältida jäävaid ajukahjustusi. Väikelaste väärtustamisest tingitud ajukahjustuse “raputatud lapse sündroomi” patogeneesis on olulised nii hüpoksia kui isheemia, mis tingivad rasked jäävad ajukahjustused.

Uuringud perinataalse asfüksia ja hüpoksilis-isheemilise entsefalopaatia kohta kinnitavad, et oluliste kliiniliste diagnoositavate muutuste väljakujunemiseks perinataalses perioodis kulub umbes 12 tundi ja need muutused kestavad päevi. Need uuringud on abiks hüpoksilis-isheemilise entsefalopaatia (HIE) patogeneesi mõistmisel. Kirjeldati esmakordselt HIE diagnoosimise võimalust enneaegsetel. Uuringutulemused on parandanud HIE diagnoosimist ja mõjutatud koostöös TÜ biokeemia instituudiga ravitulemusi positiivses suunas. Teadusgrupp on koostöös prof O. Saugstadi grupiga Oslost võrrelnud laste elustamise järgselt kaugtulemusi, kui on kasutatud erinevaid elustamisviise (hapnik *versus* ruumiõhk).

Uuringute tulemused lapsea insuldi kohta on näidanud perinataalsete/vastsündinute ajuinsuldi suurt sagedust (1/1200 vastsündinu kohta), mis rõhutab selle uurimissuuna vajalikkust.

Oluliseks uurimissuunaks on pikka aega olnud ka neuroepidemioloogia ja teiste krooniliste lapsea haiguste levimus Eestis. Uuriti molekulaarselt kinnitunud Duchenne'i tüüpi lihaskahjustuse levimust ning loodi andmebaas nii kliinilisel kui koepanga tasemel Duchenne'i ja ka teiste lihaskahjustuste kohta. Angelman/Prader-Willi sündroomi ja spinaalse lihaskahjustuse uuringud võimaldavad paremini aru saada nende haiguste patogeneesist ja fenotüüp/genotüüp korrelatsioonist. See on võimaldanud parandada nende diagnoosidega patsientide perede nõustamist. Fenüülketoonuuria (PKU) levimusuuring ja sõlteliste (PKU/hüpotüreosis) sisseviimine Eestis

on parandanud varajast diagnoosimist ning seega kindlustanud laste parima arengu. Edukas on olnud düsmorfoloogiliste haiguste diagnoosimine. Molekulaar-geneetilised uurimistööd toimuvad koostöös TÜ Kliinikumi molekulaarse meditsiini laboriga, Downi sündroomi levimuse ja nende perede elukvaliteedi uuring koostöös TÜ Kliinikumi meditsiinigeneetika keskusega.

Tulemusi on saavutatud ka tsöliaakia ja neuroloogiliste haiguste seose uurimisel. Lõpusirgel on juveniilse idiopaatilise artriidi levimuse ja immuunoloogiliste mõjufaktorite uuring, mis näitab selle haiguse sagenemistendentsi viimastel aastatel. Koostöös Soome kolleegidega jätkuvad valu ja elukvaliteedi uuringud juveniilse artriidi korral.

#### Olulisemad publikatsioonid

Ilves P., Lintrop M., Metsvaht T., Vaher U., Talvik T. 2004. Cerebral blood-flow velocities in predicting outcome of asphyxiated newborn infants. *Acta Paediatr.*, 93, 523-528.

Kolk A., Beilmann A., Tomberg T., Napa A., Talvik T. 2001. Neurocognitive development of children with congenital unilateral brain lesion and epilepsy. *Brain & Development*, 23(2), 88-96.

Kolk A., Talvik T. 2002. Cerebral lateralization and cognitive deficits after congenital hemiparesis. *Pediatr. Neurol.*, 27(5), 356-362.

Kolk A., Talvik T. 2000. Cognitive outcome of children with early-onset hemiparesis. *J. Child Neurol.*, 15(9), 581-587.

Reimand T., Uibo O., Zordania R., Palmiste V., Õunap K., Talvik T. 2003. Parents' Satisfaction with medical and social assistance provided to children with Down Syndrome: experience in Estonia. *Comm. Genet.*, 6, 166-170.

Salur L., Uibo O., Talvik I., Justus I., Metsküla K., Talvik T., Uibo R. 2000. The high frequency of coeliac disease among children with neurological disorders. *Eur. J. Neurol.*, 7(6), 707-711.

Saugstad O. D., Ramji S., Irani S. F., El-Meneza S., Hernandez E. A., Vento M., Talvik T., Solberg R., Rootwelt T., Aalen O. O. 2003. Resuscitation of newborn infants with 21% or 100% oxygen: follow-up at 18 to 24 months. *Pediatrics*, 112, (2), 296-300.

Stelmach T., Kallas E., Pisarev H., Talvik T. 2004. Antenatal risk factors associated with unfavorable neurologic status in newborns and at 2 years of age. *J. Child Neurol.*, 19, 2, 116-122.

Talkop Ü.-A., Kahre T., Napa A., Talvik I., Sööt A., Piirsoo A., Sander V., Talvik T. 2003. A descriptive epidemiological study of Duchenne muscular dystrophy in childhood in Estonia. *Eur. J. Paediatr. Neurol.*, 2003, 7, 221-226.

## TEADUSTÖÖ TARTU ÜLIKOOLI NAHAHAIGUSTE KLIINIKUS

*Sirje Kaur*

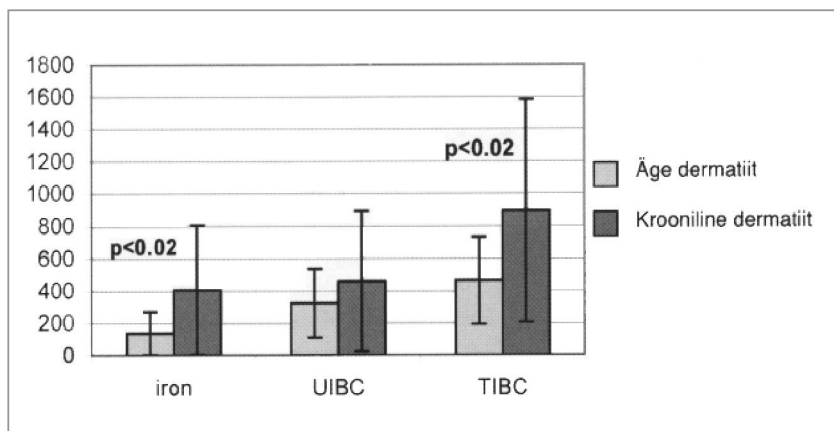
### NAHAPÕLETIK JA OKSÜDATIIVNE STRESS

TÜ nahahaiguste kliiniku (Sirje Kaur, Maigi Eisen) ja biokeemia instituudi (Mihkel Zilmer, Tiiu Kullisaar, Aune Rehema, Tiiu Vihalemm, Kersti Zilmer) interdistsiplinaarne uurimistöö reaktiivsete hapnikuosade vabanemise ja nende liiast tingitud oksüdatiivse stressi (OS) kui põletikuga kulgevate haiguste vältimatu kaasnähu kohta on kliiniku oluliseks uurimissuunaks. Ka välistegurite toimest tingitud nahapõletiku e kontaktdermatiidi (KD) korral esinevad sarnased muutused. OSi tingimustes vabaneb raud teda siduvatest proteiinidest (ferritiin, transferrin jt.), mis toob endaga kaasa intensiivsema lipiidide peroksüdatsiooni ja sellest tingitud rakukahjustused. Teiselt poolt väheneb antioksidantide, sealhulgas peamise intratsellulaarse antioksidandi redutseeritud glutatiooni nivoo ning suureneb oksüdeeritud

glutatiooni hulk. Ühisuuringud KDga kaasneva OSi iseloomustamiseks on andnud üllatavaid tulemusi. Tihti arvatakse, et mingi kitsa alaga piirduv nahapõletik on ainult lokaalne probleem. Meie dermatiidihaigete naha *in vivo* uuring näitas, et ka ainult labakäsi haarav krooniline põletik toob endaga kaasa tugeva ja generaliseerunud, st kogu nahka haarava OSi, mis väljendub rauahulga rohkenemises, intensiivsemas lipiidide peroksüdatsioonis ja redokssuhte halvenemises haigete näiliselt terves nahas. Väikest nahaala haarava ägeda dermatiidi korral nii tõsiseid tagajärgi ei teki (joonis 1).

Erinevad kontaktallergeenid ei tekita nahas ühesuguse intensiivsusega oksüdatiivset stressi. Nikkelsulfaadi suhtes positiivses nahatesti kohas täheldasime 2,5-kordset rauaanivoo tõusu ja olulist glutatiooni redokssuhte kõrgenemist haigete terve naha-





Joonis 1.

Krooniline labakätega piirduv kontaktdermatiit tekitab oksüdatiivse stressi kogu nahas. Vasakpoolsed tuldab tähistavad patsiente, kellel oli uurimise ajal äge dermatiit positiivse nahatesti näol (n=15) ja parempoolsed tuldab haigeid, kellel viimase 3–9 nädala jooksul oli nahapõletik kätel (n=13). Biopsiad võeti mõlema grupi haigete näiliselt tervest seljanahast. Iron – nn “vaba” raud, UIBC – küllastumata rauasidumisvõime, TIBC – totaalne rauasidumisvõime (μmol/g nahk).

ga võrreldes, samal ajal kui epoksüvaigust tingitud dermatiidi piirkonnas samad OS näitajad kõrgenenud ei olnud. Uuriti ka baaskreem-monoravi ja kombineeritud lokaalsete kortikosteroidide ning baaskreemidega läbi viidud toopilise ravi mõju kroonilise kätedermatiidi haigete naha antioksidatiivse kaitsevõime taastumisele. Ravi tulemusena paranes haigete nahas märgatavalt glutatiooni redokssuhe ja vähenesid lipiidide peroksüdatsiooni tunnused. Raua tase jäi aga sama kõrgeks kui oli olnud enne ravi alustamist. Et inimesel ei ole erilisi raua ekskretsiooni võimalusi ja organismi rauakogus suureneb enam-vähem võrdeliselt eaga, võib see soodustada selliste OSga seotud haiguste, nagu ateroskleroos, kroonilised põletikuhaiused ja pahaloomulised kasvaja, tekkimist. Seetõttu võiks kroonilise kätedermatiidi konventsionaalsetele ravimitele (lokaalsed glükokortikoidid, baaskreemid) lisada rauakelaatorid ja/või süsteemsed ning lokaalsed antioksidandid (nt vitamiinid E ja C), mis võiks lühendada raviaega ja vähendada raua kogunemist nahas.

#### Olulisemad publikatsioonid

Eisen M., Kaur S., Kullisaar T., Rehema A., Vihalemm T., Zilmer M. 2002. Oxidative stress in a reactive patch test area. *Skin and Environment. Perception and Protection*. 10th EADV Congress Munich 2001. Monduzzi Editore, 405-409.

Kaur S., Eisen M., Zilmer M., Rehema A., Kullisaar T., Vihalemm T., Zilmer K. 2003. Emollient

cream and topical glucocorticoid treatment of chronic hand dermatitis: influence on oxidative stress status of the skin. *J. Dermatol. Science*, 33, 127-129.

Kaur S., Zilmer M., Eisen M., Kullisaar T., Rehema A., Vihalemm T. 2001. Patients with allergic and irritant contact dermatitis are characterized by striking change of iron and oxidized glutathione status in nonlesional area of the skin. *J. Investig. Dermatol.*, 6, 886-890.

Kaur S., Zilmer M., Eisen M., Rehema A., Kullisaar T., Vihalemm T., Zilmer K. 2004. Nickel sulphate and epoxy resin: differences in iron status and glutathione redox ratio at the time of patch testing. *Arch. Dermatol. Res.*, 295, 517-520.

INTERLEUKIIN-10 PEREKONNA TSÜTOKIINIDE GEENIDE POLÜMORFISMI SESED PSORIAASIGA on kliiniku teiseks uurimissuunaks. Projekti eesmärgiks on uurida interleukiin-10 (IL-10) ja tema perekonda kuuluvate tsütokiinide interleukiin-19 (IL-19), interleukiin-20 (IL-20) ja interleukiin-24 (IL-24) geneetilisi polümorfisme ja nende seoseid psoriaasiga. Lisaks geneetilise variatsiooni ja psoriaasi vahelise seose analüüsile on üritatud leida ka IL-10, IL-19, IL-20 ja IL-24 põhjuslikku või patogeenetilist rolli psoriaasi kujunemisel, määrates nimetatud tsütokiinide mRNA ekspressioone täisveres eelnevalt genotüpeeritud haigetel ja kontrollidel.

254-l naastulise psoriaasiga haigel ja 148-l tervel kontrollisikul läbiviidud võrdleva analüüsi tulemu-

sena leiti, et kindlad IL-10 promootorala haplotüübid omavad tähtsust psoriaasi aktiivsuse ja kulu määramisel, mitte aga haiguse avaldumisel. IL-20 SNPde assotsiatsioonianalüüs näitas, et IL-20 geeni promootorala -1053G alleeli esinemissagedus on kõrgem psoriaasiga haigetel võrreldes tervete kontrollidega ( $p < 0,05$ ). Leiti, et IL-20 geeni SNPd positsioonides -1053, 1380 ja 1462 on peaaegu täielikult aheldunud ja nimetatud positsioonide alleelsetest variantidest kombineerunud G-A-A haplotüüp on riskihaplotüübiks psoriaasi avaldumisel. Samuti võib järeldada, et IL-19 TGATA haplotüüp on protektiivseks haplotüübiks psoriaasi hilise vormi avaldumisel. IL-19 ja IL-20 kombineeritud haplotüübi-analüüs näitas, et haplotüüp CACCGGAA on seotud kõrgema psoriaasi riskiga, kusjuures nimetatud haplotüübi riskiefektis on määrav just üksiku IL-20 geeni promootorala SNP efekt positsioonis -1053 ( $p < 0,01$ ).

IL-10 ja IL-20 ekspresiooni analüüs TaqMan® QRT-PCR meetodil näitas, et psoriaasiga patsientidel on IL-10 geeni ekspresiooni tase kõrgem võrreldes tervete kontrollidega ( $p < 0,01$ ) ja IL-10 geeni -1082 positsiooni alleelsed variandid on seotud statistiliselt oluliste erinevustega IL-10 ekspresioonis. Erinevused IL-20 ekspresioonis ei olnud statistiliselt oluliselt erinevad tervetel kontrollidel ja psoriaasahaigetel, kuigi leidsime, et IL-20 produkt-

sioon on reguleeritud IL-20 geeni transkriptsiooni tasemel ning oluline on just IL-20 geeni promootorala -1053 SNP efekt IL-20 mRNA ekspresioonile.

#### Olulisemad publikatsioonid

Kingo K., Kõks S., Karelson M., Silm H., Vasar E. 2003. Promoter polymorphism at position-592 of the interleukin-10 is not associated with early- and late-onset psoriasis. Proc. of the 11th Congress of the European Academy of Dermatology and Venereology- Bologne, M.N.L. Scientific Publishing & Communication, 303-306.

Kingo K., Kõks S., Nikopensius T., Silm H., Vasar E. 2004. Polymorphisms in the interleukin-20 gene: relationships to plaque-type psoriasis. Genes Immun., 5,117-121.

Kingo K., Kõks S., Silm H., Vasar E. 2003. IL-10 promoter polymorphisms influence disease severity and course in psoriasis. Genes Immun., 4, 455-457.

Kõks S., Kingo K., Rätsep R., Karelson M., Silm H., Vasar E. 2004. Combined haplotype analysis of the interleukin-19 and -20 genes: relationship to plaque-type psoriasis. Genes Immun. (accepted).

Kingo K., Rätsep R., Kõks S., Karelson M., Silm H., Vasar E. 2004. Influence of genetic polymorphisms on interleukin-10 and interleukin-20 mRNA expression and psoriasis susceptibility. J. Dermatol. Sci. (accepted).

## NEUROLOOGIA-NEUROKIRURGIAALANE TEADUSTÖÖ TARTU ÜLIKOOLIS

*Toomas Asser, Ülla Linnamägi, Tambet Teesalu*

### NEUROLOOGILISTE HAIGUSTE EPIDEMIOLOOGIA

Epidemioloogia on arstiteaduse haru, mis uurib haiguste levikut, seoseid ja mõjureid rahvastikus, eesmärgiga suunata terviseedendust, haiguste ennetamist ja tervishoiupoliitikat. Samuti võimaldab see luua kliinilisi andmebaase ja bioloogilisi koepanku, mida saab kasutada koostööuringutes alusteadlastega. Moodsa epidemioloogia eelduseks on diagnoosi põhinemine defineeritud kriteeriumitel ning haiguse detailsel fenotüübi kirjeldusel. Täna-seks on epidemioloogilisi andmeid saadud järgmiste neuroloogiliste haiguste kohta: ajuinsult, Parkinsoni tõbi, ajukasvajad, epilepsia, *sclerosis multiplex*, müasteenia, ajutrauma.

Neuroloogiliste haiguste poolt põhjustatud seisundite ravi ja järelravi moodustab suure osa kõikidest tervishoiu kulutustest. Hiljuti avaldatud andmed

Euroopa riikide kohta näitavad ajuhaiguste suurt osakaalu kogu haiguskoormuses. Maailma Tervishoiuorganisatsiooni (WHO) korraldatud Euroopas läbiviidud uurimuse alusel vaadeldi 2000 aastal eraldi ajuhaigustest põhjustatud tervisekadu (surmade tõttu kaotatud eluaastate ning haigestumise tõttu vähenenud täie tervise juures elatud eluaastate integreeritud näitaja) ja see moodustas 35% kõikidest haigustest.

Meditatsiooniteenuste planeerimiseks on vaja teada täpselt haiguste levimust ning jääkdefitsiidiga patsientide arvu ja struktuuri elanikkonnas. Eestis ei ole võimalik saada tõepäraseid andmeid meditsiinilisest statistikast, kuna viimane tugineb osal juhtudest närvihaiguste diagnoosimisele mittespetsialistide poolt ja selle aluseks pole täpne fenotüübi kirjeldus, sageli pole ka toetunud diagnoosikriteeriumitele.

Seega on ainus võimalus adekvaatsete andmete saamiseks moodsal epidemioloogial põhinevate uuringute läbiviimine.

AJUINSULT on üks olulisemaid rasket puuet põhjustavatest neuroloogilistest haigustest, millest tulenev haiguskoormus ühiskonnale on märkimisväärne. Tartus on läbiviidud kaks rahvastikupõhist prospektiivse ajuinsuldi epidemioloogilist uuringut: 1970–1973 ja 1991–1993. Kahekümne aasta vältel on insuldi esmashaigestumus Tartus tõusnud 184-lt 250-ne juhuni 100 000 inimese kohta, põhiliselt nooremates vanuserühmades [Kõrv jt, 1996]. WHO andmeil põhinev uuring on näidanud insuldi suremuse langustendentsi paljudes arenenud riikides, kuid Ida-Euroopas on see mõnel pool isegi tõusnud. Eestis on üheks kõige kõrgema haigestumusega riikidest.

PARKINSONI TÕVE eripäraks on asjaolu, et see on vähestest neurodegeneratiivsetest närvihaigustest, mille adekvaatse raviga suudetakse patsiendi elukvaliteeti ning töö- ja/või eneseteenindusvõimet säilitada umbes endisel tasemel ligi 5 aastat. On oluline teada, millist rahalist koormust kujutab suhteliselt pikaajaline suure arvu patsientide ravi. Parkinsoni tõve eesti rahvastikule standarditud levimuskordaja levimuspäeval 1.01.1996 a oli 154 juhtu 100 000 inimese kohta. Parkinsoni tõbe esines vanuses üle 65 eluaasta 1%l rahvastikust [Taba, Asser, 2002]. Eestis kogurahvastikule standarditud haigestumusemäär oli 16,8/100 000 [Taba, Asser, 2003].

MÜASTEENIA on elukestvat ravi vajav närvihaigus, ning ravi on inimese normaalse funktsioneerimise ja/või eneseteenindusvõime säilimise tagamisel enamasti tõhus. Läbiviidud uuringu andmetel oli müasteenia levimuspäeval 1. 01.1997 Eestis 99 juhtu miljoni elaniku kohta [Õopik jt, 2003].

KESKNÄRVISÜSTEEMI KASVAJAD (KNS) põhjustavad kas enneaegset surma või vaegurluse teket enamikel haigusjuhtudest. Keskmise haigestumuskordaja primaarsetesse KNS kasvajatesse oli 9,8/100 000 [Liigant jt, 2000]. Keskmise elulemus ajukasvajate korral oli 33,2 kuud [Liigant jt, 2001]. Ajukasvajatest põhjustatuna kaotatud elu- ja tööaastate arv on suur, see on oluliseks haiguskoormuseks ühiskonnale. Eriti arvestades fakti, et Eestis on kasvajatesse suremuse statistika alusel alla kolmekümne hulgaga ajukasvajad 2.–3. kohal.

Eestis täiskasvanute epidemioloogiliste näitajate tulemused EPILEPSIA kohta on olnud senini vaieldavad. Tartus läbi viidud uuringu tulemusel selgus, et

epilepsia haigestumus oli 35,4 juhtu 100 000 inimaasta kohta ja levimus 5,3 juhtu 1000 elaniku kohta (levimuspäev 01.01.1997) on võrreldav industriaalmaade vastavate näitajatega. Kuigi tööstusmaade kirjanduses on praegu aktuaalne “ülaravimise” probleem, siis eesti uuring viitas “alaravimise” tendentsile [Õun jt, 2003a; 2003b]. Epilepsiahaigete elukvaliteedi uuringu alusel selgus, et eesti epilepsiadiagnoosiga patsientidel on 52,4%l juhtudest probleemiks stigmatiseeritus. Uuringutulemused kinnitavad, et selle põhjuseks on peamiselt psühhosotsiaalsed probleemid [Herodes jt, 2001].

Aastatel 1988–1989 viidi Lõuna-Eestis läbi rahvastikupõhine *SCLEROSIS MULTIPLEXI* uuring. *Sclerosis multiplexi* levimus Lõuna-Eestis oli 51 juhtu 100 000 elaniku kohta, 55% patsientidest olid sügava või raske puudega [Gross jt, 1993].

PEATRAUMAD ja seljaaju vigastused põhjustavad enamiku traumajärgsest püsivast puudest. Peaaju traumat esineb rohkem vanuses 20–40 aastat ning raske peatrauma jätab alati intellektuaalseid ja emotsionaalseid häireid kuni dementsuseni. Ka kerge peatrauma põhjustab sageli mälu ja kontsentratsioonivõime halvenemist, asteeniat ja initsiatiivi langust, mis viib inimese töövõime vähenemiseni ja/või kaoni. Peatraumade haigestumuskordaja 1999. a Tartus oli 187 juhtu 100 000 elaniku kohta aastas, sama kui teistes Lääne-Euroopa maades. Tööstuslinnades Kohtla-Järvel, Kohtla-Nõmmel ja Jõhvis on aga peatraumade haigestumuskordaja 934/100 000, mis on teadaolevalt suuremaid Euroopas. Seejuures on suur vägivaldsete vigastuste osakaal. Vanuseliselt oli sagedasim peatrauma 20–39 aastaste hulgas, st kõige produktiivsemas elueas (75% juhtudest).

Läbiviidud ajuhaiguste epidemioloogilised uuringud viitavad sellele, et haigestumus ja levimus osade haiguste puhul sageneb vanemates vanusegruppides ning, arvestades demograafilisi prognoose, tingib see juba praegu ajuhaigustest põhjustatud tervisekaotuse märkimisväärse suurenemise. Terviskadu suurendab ajukasvajate ja peatraumade esinemine just töövõimelises eas patsientidel. Selgub, et mitmete haiguste ravimisel ei kasutata optimaalset raviskeemi, st tegemist on pigem “alaravimisega”. Taastusravi ja psühhosotsiaalse toetussüsteemi areng on veel algstaadiumis ja närvikliinikus aastate jooksul läbiviidud uuringute alusel selgub, et selle vajadus elukvaliteedi tagamiseks on ilmne, kuna paljude ajuhaigustega kaasnevad nii psühhosotsiaalsed kui taastusravi probleemid jäävad praegu lahendamata.

Lõppjäreldeusena sellele uurimissuunale võib prognoosida ajuhaigustest põhjustatud tervisekaost tingituna nii meditsiini- kui riiklike kulutuste suurenemist lähitulevikus. Kui tahame läheneda meditsiinisüsteemi üldtunnustatud kvaliteedistandarditele, võivad kulutused veelgi tõusta.

#### Olulisemad publikatsioonid

Gross K., Kokk A., Kaasik A.-E. 1993. Prevalence of MS in South Estonia. Evidence of a new border of the Fennoscandian focus. *Acta Neurol. Scand.*, 88, 241-246.

Herodes M., Õun A., Haldre S., Kaasik A.-E. 2001. Epilepsy in Estonia: a quality-of-life-study. *Epilepsia*, 42(8), 1061-1073.

Kõrv J., Roose M., Kaasik A.-E. 1996. Changed incidence and case fatality of first-ever stroke between 1970 and 1993 in Tartu, Estonia. *Stroke*, 27, 199-203.

Liigant A., Asser T., Kulla A., Kaasik A.-E. 2000. Epidemiology of primary central nervous system tumors in Estonia. *Neuroepidemiology*, 19, 300-311.

Liigant A., Kulla A., Linnamägi Ü., Asser T., Kaasik A.-E. 2001. Survival of patients with primary CNS tumours in Estonia. *Eur. J. Cancer*, 37(15), 1895-1903.

Taba P., Asser T. 2003. Incidence of Parkinson's disease in Estonia. *Neuroepidemiology*, 22(1), 41-44.

Taba P., Asser T. 2002. Prevalence of Parkinson's disease in Estonia. *Acta Neurol. Scand.*, 106(5), 276-281.

Õun A., Haldre S., Mägi M. 2003. Incidence of adult epilepsy in Estonia. *Acta Neurol. Scand.*, 2003, 108(4), 245-251.

Õun A., Haldre S., Mägi M. 2003. Prevalence of adult epilepsy in Estonia. *Epilepsy Res.*, 52(3), 233-242.

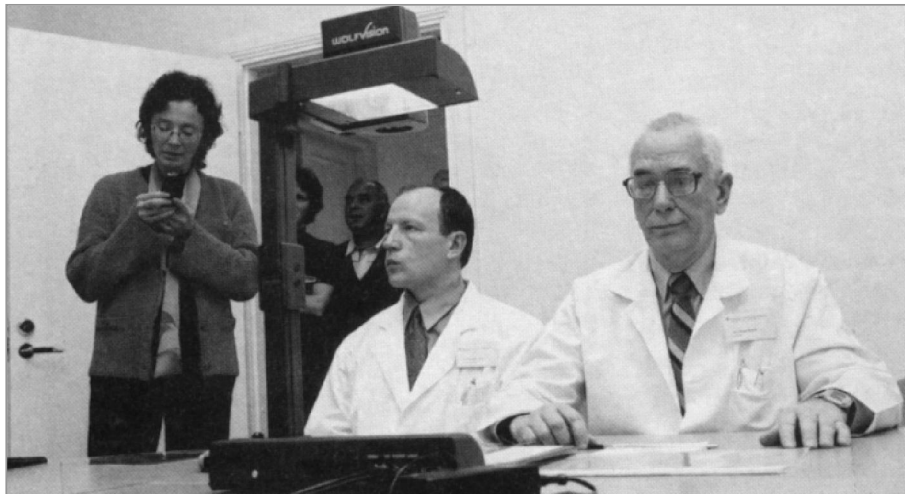
Õöpik M., Kaasik A.-E., Jakobsen J. 2003. A population based epidemiological study on myasthenia gravis in Estonia. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 74(12), 1638-1643.

#### ARENJUSTEGEVUSE JA ALUSTEADUSE PÕHISSUUNAD NÄRVIKLIIKUS

Olulisemateks arendustegevuse ja alusteaduse suundadeks närvikliinikus on viimastel aastatel olnud telemeditsiinisüsteemi arendamine Eestis, koe-kiipide meetoodika sisseviimine ning Eesti Koepanga loomine.

#### TELEMEDITSIIIN

Kaasaegsete telekommunikatsioonivõimaluste kiire areng annab võimaluse meditsiiniabi kvaliteedi tõstmiseks. Eesti oma paljude saarte, madala rahvastikutiheduse ja ainsa arstiteaduskonnaga Tartus on üks terviklik tervishoiupiirkond vähese arvu spetsialistidega. 1998. aastal algatati Uppsala Ülikoolhaig-



Esimene teleloeng Tartust Kohtla-Järve neuroloogidele, paremalt akadeemik Ain-Elmar Kaasik, professor Toomas Asser, vanemteadur Ülla Linnamägi.



la toel Baltimeremaade riikide tervishoiuteenus kvaliteedi tõstmise ja mõnede meditsiinivaldkondade arendamise eesmärgil telemeditsiini projekt BITNET. Praeguseks on TÜ närvikliiniku koordineerimisel kujunenud telemeditsiini võrgustik, kuhu on hõlmatud kolm suuremat haiglat ja kolm peaarstikeskust Eestis. Põhiline tegevus on olnud erakorraliste ja planeeritud videokonsultatsioonide korraldamine, distantst-täiendkoolituse läbiviimise teleloengutena ja erinevate valdkondade meditsiini-teemalistel arutluskoosolekutel osalemine telesilla vahendusel. Närvikliiniku eestvedamisel toimib neurofüsioloogide ühendav võrgustik, mis annab eri Eesti piirkondade neurofüsioloogidele võimaluse ekspertarvamuseks ühe olulisema neuroloogilise diagnostilise protseduuri tulemuste hindamisel. Telemeditsiiniline võrgustik võimaldab mitte ainult eestisest teistsugust arvamust, vaid konsulteerimist ka parimate oma ala välisriiklike spetsialistidega.

Telemeditsiini projekt pani aluse olulisele arengulisele hüppele radioloogia valdkonnas. Praeguseks on installeeritud TÜ Kliinikumis pildiserver, kust arstkonnale on digitaalselt kättesaadavad kõik TÜ kliinikumis teostatud radioloogilised uuringud, samuti on võimalik pildisiire Kohtla Järvelt, Tallinnast ja Uppsalast, lähitulevikus ka Pärnu ja Võru haiglatest. Eesti radioloogid on tulevikus valmis ühinema üleriigilisse radioloogivõrgustikku.

Seega teeb telemeditsiin üha paremini üleriiklikult kättesaadavaks kaasaegse meditsiinitehnoloogia saavutused, tippspetsialistide konsultatsioonide vahendusel ka diagnostilise oskusteabe ning kokkuvõttes parandab arstiabi kvaliteeti ja interdistsiplinaarset koostööd.

#### Olulisemad publikatsioonid

Asser T., Linnamägi Ü. 2004. Telemedicine in Baltic Sea Region: experiences of Tartu University. *CMJ*, 45, 523-525.

Köhler F., Fotuhi P., Schierbaum C., Dietel M., Konertz W., Baumann G., Asser T. 2004. Gesundheitstelematik/Telemedizin in der Republik Estland. *Dtsch. Med. Wochenschr.*, 129, S17-S20.

#### KOEKIIPIDE METOODIKA JA SELLE RAKENDAMINE KOEPOHISE EKSPRESSIOONIPROFIEERIMISES

Kaasaegses rakenduslikus funktsionaalses genoomikas kasutatakse geenide ekspressiooni uurimiseks ja

ravimite väljatöötamiseks vajalike märklaudade hindamiseks mitmesuguseid kiibipõhiseid tehnoloogiaid. Koekiibid ühendavad histoloogilise analüüsi eelised kiibipõhise suure läbilaskevõimega. Koekiipide kasutamine võimaldab paralleelselt histoloogial põhinevat suure hulga koematerjalide samaaegset standardiseeritud analüüsi ja tagab selleks kasutatavate kulumaterjalide (antikehad, cDNA ja RNA-proovid) ning hinnalise koelise materjali säästliku kasutamise.

Neuroonkoloogia labor on loonud seeria koekiipe ekspressiooniprofileerimiseks normaalses inimese närvisüsteemis. Need koekiibid hõlmasid algselt 35 lokaliseeritud, praeguseks 55 närvisüsteemi lokaliseeritud. Kiibid on ideaalseks vahendiks geeniekspressiooni analüüsiks normaalses närvisüsteemis [Teesalu jt, 2004].

Ekspressiooni profileerimiseks erinevate närvisüsteemi patoloogiate puhul on praegu väljatöötamisel spetsiaalsed kiibid.

#### KOEPANK

Kliiniliste ja histoloogiliste andmetega varustatud, eetikareegleid järgides kogutud koeproovide kollektsioonid on rakenduslike biomeditsiiniuuringute läbiviimiseks hädavajalikuks infrastruktuuri osaks. 2000. aastal algatati TÜ Närvikliiniku initsiatiivil ja Helsingi Ülikooli Haartmani Instituudi osalusel koepanga loomise protsess. 2002. aastal moodustati patoloogiateenistuse juures Koepank, kus on erinevate projektide tarvis kogutud ja väljastatud sadu koeproove. Koepank osaleb rahvusvahelises Euroopa Koepankade Assotsiatsioonis eesmärgiga elavdada koostööd eri Euroopa riikide koepankade vahel ja parandada kudede töötlemise meetodikaid [Orr jt, 2002].

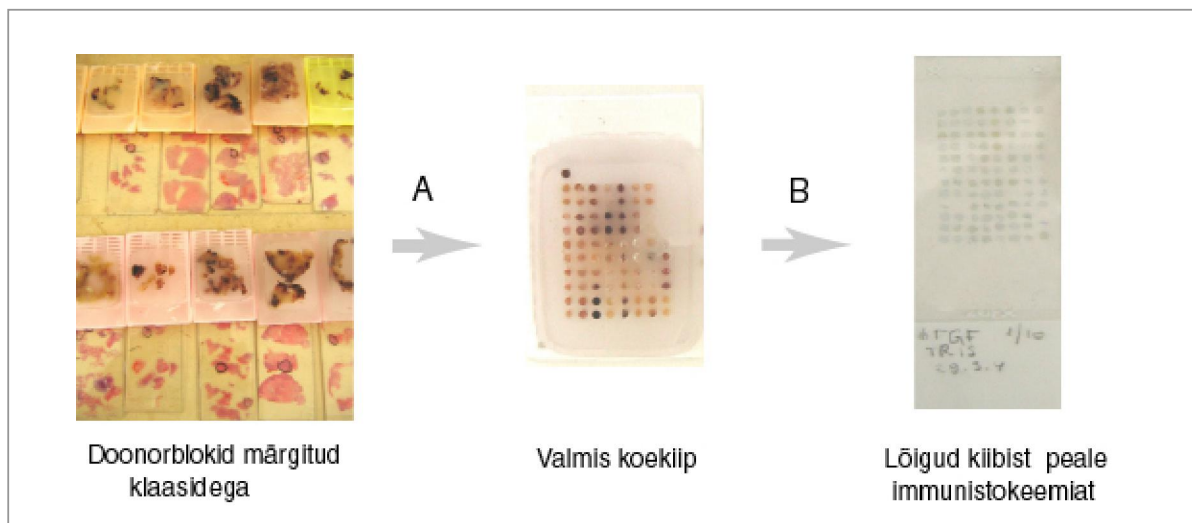
#### Olulisemad publikatsioonid

Kulla A., Burkhardt K., Meyer-Puttlitz B., Teesalu T., Asser T., Wiestler O. D., Becker A. J. 2003. Analysis of the TP53 gene in laser-microdissected glioblastoma vasculature. *Acta Neuropathol. (Berl.)*, Apr, 105(4), 328-332.

Orr S., Alexandre E., Clark B., Combes R., Fels L. M., Gray N., Jonsson-Rylander A. C., Helin H., Koistinen J., Oinonen T., Richert L., Ravid R., Salonen J., Teesalu T., Thasler W., Trafford J., van der Valk J., von Versen R., Weiss T., Womack C., Ylikomi T. 2002. The establishment of a network of European human research tissue banks. *Cell. Tiss. Bank*, 3(2), 133-137.

Teesalu T., Kulla A., Simisker A., Siren V., Lawrence D. A., Asser T., Vaheri A. 2004. Tissue plasminogen activator and neuroserpin are widely

expressed in the human central nervous system. *Thromb Haemost.*, Aug., 92(2), 358-368.



Joonis 2. Koekiipide valmistamine. Esmalt kantakse doonorplokkidest võetud 0,6 mm läbimõõduga silindrikujulised mikrobiopsiad tühja parafiinist retsipientplokkki. Selliselt tekitatud komposiitplokkist valmistatakse mikrotoomil koelõigud ja histoloogilised preparaadid, mis sisaldavad ühelainsal klaasil materjali kuni 300 lähteblokkist.

## TEADUSUURINGUD PSÜHHIAATRIAS

*Veiko Vasar*

Psühhiaatrikliniku teadustegevus on viimastel aastatel keskendunud järgmistele valdkondadele:

- psüühikahäirete epidemioloogia ja psühhosotsiaalsed tegurid;
- ärevus- ja meeleoluhäirete bioloogilised markerid;
- unehäirete patogeneesi mehhanismid.

Psüühikahäirete epidemioloogia alal on uuritud ärevus- ja meeleoluhäirete levikut, psüühikahäirete levimust lastel ning unehäirete levimust üliõpilastel. Uurimistegevuse osaks on spetsiifiliste küsimustike väljatöötamine, mis võimaldaksid määrata kliiniliselt oluliste sümptomitega isikud sihtpopulatsioonis ning oleksid kasutatavad ka sõeltestina perearsti praksises, nagu emotsionaalse enesetunde (EEK) ja unehäirete küsimustik. EEK võimaldab uurida ärevus- ja depressiooni sümptomite esinemist ning emotsionaalset distressi sihtpopulatsioonides ning on rakendatav ärevus- ja meeleoluhäirete sõeltestina

[Aluoja jt, 2004]. Depressiooni prevalentsi ja psühhosotsiaalsete tegurite uuringutega on seotud kaks kaitsitud doktoritööd (Sergei Pakriev, 1998, Anu Aluoja, 2002).

Ärevus- ja meeleoluhäirete bioloogiliste markerite uurimisel on koostöös teiste uurimisgruppidega kasutatud komplitseeritud tehnoloogiaid, nagu üksiknukleotiidipolümorfismi määramine ja SPECT, samuti trüptofaanidepletsiooni test ja CCK-provokatsioonitest. Koletsüstokiniinisüsteemi (CCK) osa paanikahäire patogeneesis on käsitletud Jakov Šliki doktoritöös (1999) ning serotoniinisüsteem on olnud Eduard Maroni doktoritöö (2004) kesksemaid uurimisobjekte paanikahäirega patsientidel. SPECT uuringutega on näidatud, et serotoniintransporteri sidumisaktiivsus on paanikahäirega patsientidel langenud, võrreldes kontrolligrupi ja remissioonis olevate paanikahäirega patsientidega [Maron jt, 2004a]. Esimesi tulemusi on saadud psüühikahäire seoste

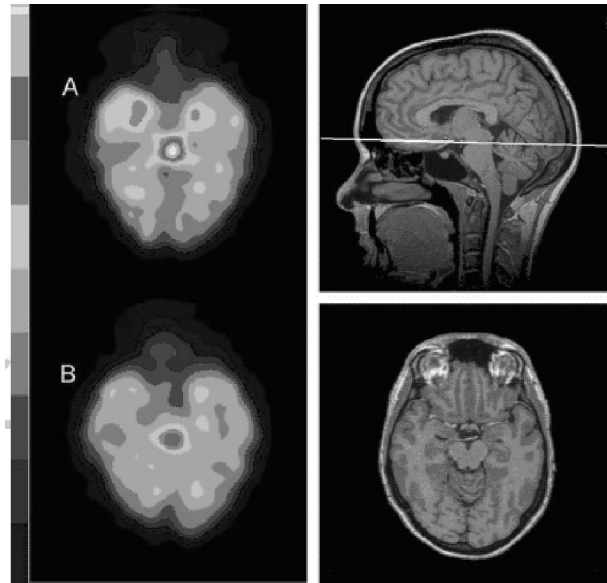
uurimisel üksiknukleotiidipolümorfismidega [Maron jt, 2004b]. See uuring hõlmab andmete kogumist võimalike seoste osas kahekümne ühe serotoniini-, koletsüstokiniini-, dopamiini- ja opioidsüsteemi kandidaatgeeni üheksakümne üksinukleotiidipolümorfismi ja psüühikahäirete vahel. Jätkuvad uuringud depressiooni ravitulemusi mõjutavate faktorite määramisel. Unehäirete patogeneesimehhanismide uuringud said alguse digitaalse polüsonnograafi kasutuselevõtmisega, senini on enam uuritud uneapnoe probleeme.

#### Olulisemad teaduspublikatsioonid

Aluoja A., Leinsalu M., Shlik J., Vasar V., Luuk K. 2004. Symptoms of depression in the Estonian population: prevalence, sociodemographic correlates and social adjustment. *J. Aff. Disord.*, 78(1), 27-35.

Maron E., Kuikka J. T., Shlik J., Vasar V., Vanninen E., Tiihonen J. 2004a. Reduced brain serotonin transporter binding in patients with panic disorder. *Psych. Res. Neuroimag.* (in press).

Maron E., Nikopensius T., Kõks S., Altmäe S., Heinaste E., Vabrit K., Tammekivi V., Hallast P., Koido K., Kurg A., Metspalu A., Vasar E., Vasar V., Shlik J. 2004b. Association study of 90 candidate gene polymorphisms in panic disorder. *Psych. Genet.* (in press).



Joonis 3.

Serotoniintransporteri sidumise SPECT uuring keskajus tervetel vabatahtlikel (A) ja paanikahäirega patsientidel (B).

## TEADUSTÖÖ PÕHISUUNAD SISEKLIINIKUS

*Margus Lember*

Viimastel aastatel on sisekliiniku teadustöö olnud seotud krooniliste haiguste kulu iseärasusi mõjutavate tegurite, patsiendi toimetulekut ja arstiabi kvaliteeti mõjutavate faktorite uurimise ning tervisetulemi mõõtmisega. Uuritud kroonilisteks haigusteks on põletikulised ja degeneratiivsed liigesehaigused, düspepsia, teise tüüpi diabeet ning neeru vaskulaarkahjustused. Kliinikus on adapteeritud reumatoidartriidiga patsientide elukvaliteedi hindamise meetodid ning hinnatud nende psühhomeetrilisi omadusi. Meie uuringud näitavad, et perearstid on hakanud tegelema reumatoloogiliste probleemidega, reumatoloogi abi on kontsentreerunud rohkem põletikulistele haigustele, diferentsiaaldiagnostikale ning pikaajalist ravi vajavatele patsientidele. Analüüsist nähtub, et liigesvaevustega patsiendi diagnoos perearstiabi tasandil jääb sündroomina määratletud tasemele ca 10% patsientidest. Spetsialisti vastuvõtul käinutest on see ca 1%, mis näitab head tulemust ja

vastab ootustele. Reumatoloogilise abi kättesaadavust hindavad 47% uuritustest heaks, 7% peab reumatoloogi abi erinevatel põhjustel raskesti kättesaadavaks. Reumatoidartriidiga patsientide haiguse kulgu analüüsides on kindlaks tehtud haigusgrupp, kus patsientidel säilib hea elukvaliteet vaatamata järjekindla medikamentoosse ravi puudumisele.

Põhjalikumalt on analüüsitud temporomandibulaarse liigese (TML) haaratust kui liigesehaigustega patsientide elukvaliteeti mõjutavat tegurit. TML artriit mõjutab patsiendi igapäevast elu oluliselt valu/düskomfordi kaudu. Viimastel on tihe seos TML kahjustuse röntgeloogilise progresseerumise ja põletiku markeritega. Selgus, et erosioonide tekkega oli seotud kõrge serotoniini tase sünoviaalvedelikus.

Uudsed on artroosi ja juveniilse kroonilise artriidiga patsientide populatsiooniuringud, samuti osteoporoosi hindamine luu metabolismi markerite alusel.

Rakendatud on uued hindamisskaalad kliinilise seisundi iseloomustamiseks ning kõhre ainevahetust kirjeldavad/iseloomustavad sünoviaalvedelikust, vere- ja uriinist määratavad molekulaarsed markerid.

Düspepsiaga patsientide arstiabi erinevatel tasanditel ning *Helicobacter pylori* roll vastavate kaebuste põhjustajana on olnud üheks uurimissuunaks. Düspepsia kui laialt levinud probleemi käsitusjuhendid võivad erineda erinevates maades sõltuvalt probleemi levikust, erinevate düspepsiat põhjustavate haiguste epidemioloogiast ning tervishoiusüsteemi eripäradest. Eestis seedetrakti ülaosa endoskoopiale saadetud patsientide düspeptiliste vaevuste struktuuri analüüsil selgus, et nn klassikalised haavandisümptomid on olulised peptilise haavandi esinemist prognoosivad tegurid. Seevastu niisugused sümptomid, nagu kõrvetised ja maohappe regurgitatsioon, esinevad nii ösofagiidi kui peptilise haavandi korral ja endoskoopiata ei ole võimalik nende sümptomite alusel haiguse esinemist prognoosida. Peptilise haavandiga patsientidel esineb soole ärritussündroomile iseloomulikke sümptomeid arvatust sagedamini. Selgub, et ravijuhiste mõju arsti töö kvaliteedile ning patsientide tervisetulemile tundub olevat oodatust märksa väiksem. Edukad on olnud uuringud neeruhaiguste osas, kus kontsentreerutakse kroonilise neerupuudulikkuse epidemioloogiale,

neerutrantsplantaadi morfoloogilistele muutustele, neeru vaskulaarkahjustuse mudelite ning oksüdatiivse stressi uuringutele.

#### Olulisemad publikatsioonid

Kalda R., Põlluste K., Lember M. 2003. Patient satisfaction with care is associated with personal choice of physician. *Health Policy*, 64, 55-62.

Kallikorm R., Tender M. 2004. Rheumatic patients in primary and secondary care: differences in structure of diagnoses and working load within a five-year period. *Croat. Med. J.*, 45, 588-591.

Ots M., Pechter Ü., Tamm A. 2000. Characteristics of the progressive renal disease. *Clin. Chem. Acta*, 2000, 297, 29-41.

Pechter Ü., Maaros J., Mesikepp S., Veraksits S., Ots M. 2003. Regular low-intensity aquatic exercise improves cardio-respiratory functional capacity and reduces proteinuria in chronic renal failure patients. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 18, 624-625.

Voog Ü., Asltergen P., Eliasson S., Leibur E., Kallikorm R., Kopp S. 2003. Inflammatory mediators and radiographic changes in temporomandibular joints of patients with rheumatoid arthritis. *Acta Odontol. Scand.*, 61, 57-64.