

KLIIINILINE JA PREVENTIIVNE TEADUS-ARENDUSTÖÖ EESTI KARDIOLOOGIA INSTITUUDIS

Jüri Kaik

Eesti Kardioloogia Instituut

Südame-veresoonehaigused (SVH) on juba aastakümneid peamine haigestumuse ja surma põhjus kaasaegses maailmas ning vähemalt esialgu see tendents süveneb. Kui XX sajandi alguses põhjustasid SVH 10% kõikidest surmajuhtumitest, siis XXI sajandi alguses oli see näitaja jõudnud 50%ni, Eestis aga ületanud 60% piiri. Keskmise eluea pikemine kogu maailmas (arvutuste järgi peaks iga teine täna Jaapanis või Prantsusmaal sündinud naine tähistama oma 100ndat sünnipäeva) on tinginud südamehaigete hulga plahvatusliku suurenemise ning tänapäeval räägitakse juba südamehaiguste pandeemiast. SVH multifaktoraalse päritolu tõttu ei eksisteeri ühest strateegiat haigestumise ja suremuse vältimiseks.

Kardioloogia-alasel kliinilisel ja teadustegevusel on välja kujunenud kolm põhisuunda:

- terviseedendus populatsiooni tasemel, mis sisaldab epidemioloogilisi uuringuid, interventsiiooni, terviseharidust;
- haigusest kõige enam ohustatud riskigruppide identifitseerimine ning neile suunatud esmane preventsiioon;
- sekundaarne preventsiioon kliiniliselt väljakujunenud haigusnähtudega patsientidele.

Kardioloogia Instituut on kahekümne tegevusaasta jooksul kujunenud arvestatavaks teadusasetuseks (esimesena Eestis rakendati siin suur osa tänapäeval laialt levinud kardioloogilisi uurimismeetodeid – EKG ööpäevringne (Holteri) monitooring, südamesisesed elektrofüsioloogilised uuringud, pulsisageduse variaablsuse määramine, vatsaksete hilisponentsiaaalide registreerimine, jt) ning talle langeb märkimisväärne osa Eesti kardioloogiaalasest teadusproduktioonist.

Viimase viie aasta jooksul on Instituudi põhilised kliinilised kardioloogiaalased uurimissuunad olnud: äkksurmast kõige enam ohustatud kontingendi identifitseerimine peamiste SVH korral; eri geneesiga vasaku vatsakese hüpertroofia esinemissageduse, müokardi elektrilise ebastabiilsuse taseme ja prog-

noosi hindamine populatsioonis ning vatsakese geometria põhivormide korral; füüsilise rehabilitatsioon müokardi revaskulariseerimise (koronaarangioplastika ja aorto-koronaarne šunteerimine) järgselt. Koostöös Tallinna Tehnikaülikooli biomeditsiinitehnika keskusega on toimunud vatsakeste repolarisatsioonifaasi matemaatiline modelleerimine, eesmärgiga välja töötada algoritmid eluohtlikest rütmihäiretest ohustatud patsientide identifitseerimiseks, ja arendustöö efektiivsema diagnostilise riist- ja tarkvara loomiseks.

Preventiivse kardioloogia osakondade töö on suunatud SVH ja nende põhirikifaktorite esinemissageduse väljaselgitamisele populatsiooniuuringutes (sh lõpetati uurimus südamehaiguste ja nende riskifaktorite 20-aastase dünaamika kohta Eestis lastel ja täiskasvanutel), toitumuse seisundi kindlaskstelemisele ja selle 15-aastase trendi väljaselgitamisele, kõrgriskiga kontingendi väljaselgitamisele pereuuringute tasandil.

Instituudi profülaktilise kardioloogia osakonnad osalevad mitmes rahvusvahelises uuringus ja koostöövõrgus: EARS II (*European Atherosclerosis Research Study*), CINDI (*Contrywide Integrated Non-communicable Disease Intervention*), WHO/CINDI programmi uuring “Hypertension control policies in CINDI countries”, WHO Euroopa büroo ja Europharm'i Forumi ühisprojekt projekt “Apteekide kaasamine hüpertensiooni käsitlemisse ja selle teostatavuse uurimine”, Nutri-Senex (“Improving the quality of life of elderly people by co-ordinating research of the elderly”) jt.

KLIIINILINE UURIMIS- JA ARENDUSTÖÖ

KARDIAALSEST ÄKKSURMAST OHUSTATUD HAIGTEIDENTIFITSEERIMINE

Kardiaalne äkksurm, mida defineeritakse kui letaalse lõppe saabumist ühe tunni jooksul esimeste haigusilmingute tekkimisest, on tänapäeval väga tõsine sotsiaalne ja meditsiiniline probleem. Absoluutarvudes sureb kardiaalsesse äkksurma iga päev

Ameerika Ühendriikides 1500 ja Euroopa Liidu riikides 3000 (aastas vastavalt pool miljonit ja 1,1 miljonit) inimest. Meditsiiniliste abinõudega saab äkksurma kulgu mõjutada esimese nelja-viie minuti jooksul, seega reaalses elus osutub nende efekt olematuks. Kardialse äkksurma ainuke vältimisviis on tema ennetamine – äkksurmast kõige rohkem ohustatud kontingendi ning potentsiaalselt eluohtlikku rütmihäiret esilekutsuvate faktorite väljaselgitamine. Kui kogu populatsioonis on kardialse äkksurma esinemissagedus 0,2% aastas, siis suure riskiga gruppides (müokardi infarkti põdenud patsiendid vasaku vatsakese väljendunud düsfunktsiooniga, varem rütmihäirete tõttu elustatud patsiendid, jne) võib see ulatuda 30–40%ni. Kaks kolmandikku äkksurma ohvritest on põdenud müokardi infarkti. Isegi tänapäeval, kui trombolüüs ja beeta-blokaator-ravi on peaaegu rutiinsed, sureb esimesel infarktjärgsel aastal kuni 10% patsientidest, kusjuures pooltel juhtudest on tegemist elektrilise äkksurmaga. Suurem osa äkksurmadest saabub esimese poole aasta jooksul ning aja möödudes risk väheneb, aga jääb püsima. Peetakse tõestatuks, et põetud müokardiinfarkti järgselt võib äkksurm esineda veel kuni 15 aasta jooksul. Patsiendi prognoos on määratud paljudest faktoritest, millest kõige olulisemad on südame vasaku vatsakese düsfunktsiooni tase, koronaarvereringe seisund ning potentsiaalselt eluohtlike rütmihäirete olemasolu 24-tunni EKG-l. Teine äkksurmast kõige enam ohustatud kontingent on südamepuudulikkusega haiged, kelle aastane suremus mõõduka puudulikkuse korral on 5–10%, raske puudulikkuse korral – 30–40%. Kõikide südamepuudulikkusega patsientide 5 aasta suremus on ligikaudu 50%, seega kõrgem kui enamiku pahaloomuliste kasvaja puhul. Viimaste demograafiliste uurimuste põhjal on krooniline südamepuudulikkus ainuke südame patoloogiline seisund, mille progresseeruvat suurenemist prognoositakse lähiaastatel, tingituna elanikkonna keskmise vanuse tõusust.

Kõige informatiivsemaks äkksurma riski hindamiseks uurimismeetodiks peetakse vatsakeste programmeeritavat elekterstimulatsiooni (PES) südamesisese elektrofüsioloogilise uuringu raames, mis juurutati rütmihäirete osakonnas 1984. a. Uuringu käigus südame lihasele antavad arvutijuhitavast diagnostilisest kardiostimulaatorist lähtuvad elektriimpulsid modelleerivad spontaanselt esinevaid rütmihäireid, mis äkksurmaks vajamineva anatoomilise substraadi olemasolu korral käivitavad potentsiaalselt eluohtliku rütmihäire – ventrikulaarse tahhükardia või vatsakeste fibrillatsiooni –, mis aga uuringutingi-

mustes sageli möödub iseeneslikult või katkestatakse elekterstimulatsiooni või defibrillatsiooni abil. Elektrofüsioloogilisel uuringul määratud müokardi elektrilise ebastabiilsuse (MEE) taseme põhjal alustatud ravi võimaldab mitmete randomiseeritud uuringute (MADIT, MUSTT, jt) andmetel vähendada ülalkirjeldatud kontingendi suremust kuni kolmandiku võrra. Vähemalt sama oluline on võimalus loobuda uuringu andmetele tuginedes arütmiaavastusest püsiravist raskete ventrikulaarsete rütmihäiretega patsientidel, kellel äkksurma tekkimise võimalus on minimaalne. Sellega kaasnevad soodsad tendentsid on nii meditsiinilised (vältitakse ravimite kõrvaltoimeid), majanduslikud (vähenevad kulud ravimitele, uuringutele jne) kui ka psühholoogilised. Uuringutes selgitati PESil saadud andmete kliinilist ja prognostilist tähendust eri spontaansete ventrikulaarsete rütmihäirete korral ning eri südamehaiguste (koronaarhaigus, hüpertensiivne südamekahjustus, kardiomiopaatia) puhul. Meetodit oleme edukalt kasutanud mitmesuguste medikamentoosete ja kirurgiliste protseduuride efekti selgitamiseks MEEle. Näiteks müokardi kirurgilise revascularisatsiooniga haigetel on selgunud, et aorto-koronaarne šunteerimine alandab märgatavalt MEE taset, seevastu perkutaanne koronaarangioplastika märkimisväärset soodsat efekti sellele parameetrile ei oma ka neil juhtudel, kui patsientide kliiniline seisund (sealhulgas spontaanselt esinevate ventrikulaarsete rütmihäirete arvukus ja gradatsioon) ja koormustaluvus paranevad oluliselt.

Vaatamata PESi kõrgele spetsiifilisusele ja tundlikkusele ei ole see meetod rakendatav laialdastes populatsiooniuringutes, sest ta on invasiivne, eeldab keerulise aparatuuri ja eriväljaõppe saanud meditsiinipersonali olemasolu. Seetõttu on meie teine põhiline uurimissuund olnud võimaliku korrelatsiooni väljaselgitamine kliinilises praktikas üldkasutatavate mitteinvasiivsete uurimismeetodite – koormustestid, Holteri monitooring, vatsakesete hilispotentsiaalide registreerimine, pulsisageduse variaabluse määramine, ehkardiograafia jt – ja MEE invasiivsete uuringute tulemuste vahel. Viimasel aastakümnel on intensiivselt hakatud uurima vatsakeste repolarisatsioonifaasi eri parameetreid, sest pikenenud ja mittehomoogeenne repolarisatsioon loob soodsad tingimused potentsiaalselt eluohtlike rütmihäirete tekkeks. Kuna mitteinvasiivsete meetoditega ei ole võimalik repolarisatsiooni otseselt mõõta, on tähelepanu pööratud EKG vatsakeste repolarisatsioonifaasile vastavale QT intervallile. Ligikaudu 20 kliiniliselt ja eksperimentaalselt kasu-

tatavast QT intervalli analüüsimeetodist peetakse kõige informatiivsemateks QT intervalli ruumilist mittehomoogeensust peegeldavat QT intervalli dispersiooni (QTD) ja tema modifikatsioone (QTcD, QTaD, jt.); QT intervalli ajalist dispersiooni peegeldavaid parameetreid – QTc ööpäevast variaablust ja QT intervalli adaptatsioonikiirust ning teatavaid iseärasusi QT intervalli konfiguratsioonis.

QTD on osutunud informatiivseks äkksurmast kõige enam ohustatud kontingendi identifitseerimiseks eri südamehaigustega patsientidel, samuti omistatakse talle suurte populatsiooniuuringute tulemuste põhjal iseseisvat prognoostilist tähendust.

Kokkuvõttes võib öelda, et QTD ja tema modifikatsioonide registreerimine on MEE taseme määramiseks käepärane, odav ja mitteinvasiivne meetod. Kahjuks ei ole see meetod rakendatav 15–20% patsientidest mõõtetehniliste probleemide tõttu – virvendusarütmia või sage ekstrasüstoolia, võimetus täpselt määrata T saki lõpp-punkti, suure ja ebakorrapärase U saki olemasolu jmt.

Instituudi põhitähelepanu oli viimastel aastatel pööratud selle meetodi efektiivsuse määramisele kahel suurel südamehaigete kontingendil – kroonilise südamepuudulikkusega haigetel ja patsientidel vasaku vatsakese hüpertroofia eri geomeetriliste variantide puhul. Uuringu tulemusel erinesid koronaarhaigusega patsiendid ühes (haigetel oli uuringu käigus provotseeritav püsiv mono- või polümorfne ventrikulaarne tahhükardia või oli esmaseks arütmiaaks vatsakeste fibrillatsioon) ja teises grupis (haigetel stimulatsiooniprotokollil lõpuniviimise hetkeks püsivad ventrikulaarsed arütmiaid provotseeritavad ei olnud) oluliste repolarisatsioonifaasi kestust ja dispersiooni iseloomustavate parameetrite poolest. Patsientidel, kes elektrofüsioloogilise uuringu põhjal kuulusid kõrge riski rühma, olid ka kõige rohkem väljendunud repolarisatsioonifaasi mittehomoogeensust iseloomustavad parameetrid. Seega võib koronaarhaiguse tagajärjel tekkinud kroonilise südamepuudulikkusega haigetel QTD ja QTaD määramist kasutada nende patsientide väljaselgitamiseks, kes vajaksid MEE taseme hindamiseks invasiivseid uuringuid. Dilatatiiivse kardiomiopaatia haigetel ei ilmnenu korrelatsiooni MEE mitteinvasiivsete (QTD, QTaD) ja invasiivsete näitajate vahel ning nende kliinilise tähenduse selgitamiseks on vaja täiendavaid suuremahulisi uuringuid. QTD informatiivsus vasaku vatsakese hüpertroofiaga haigetel on kirjeldatud allpool.

Uute, potentsiaalselt väga informatiivsete vatsakeste repolarisatsiooniprotsessi ajalist aspekti iseloomustavate parameetrite – QT intervalli variaabluse (QTV) ja QT intervalli adaptatsioonikiirus (QTA) – kliinilise ja prognoostilise tähenduse ja registreerimise seaduspärasuste selgitamine on kogu maailmas kestnud ainult mõned aastad. Meie instituudis algas nende parameetrite registreerimine orgaanilise südamekahjustuse ja koronaarhaiguse eri vormidega haigetel ning korrelatsiooni selgitamine teiste MEE näitajatega 4 aastat tagasi. Väljatöötamisel on kliinilises praktikas rakendatavad QTV ja QTA määramise meetodid ning algoritmid. Avaneb võimalus mitteinvasiivsete parameetrite põhjal välja selgitada patsiendid, kes vajavad MEE invasiivseid uuringuid ja oleksid kandidaadid kateeterablatsioonravile ning defibrillaatorite implanteerimisele.

Kolmas uudne meetod on QT intervalli konfiguratsiooni analüüs Holteri monitooringu salvestuste põhjal. Oma uurimistöös eristasime QT intervallis 11 eri segmenti, mille suhtes leitud keskvaartusi ja standardhälbeid korreleeriti teiste MEE parameetritega.

Saadud tulemused näitasid, et muutused vatsakeste repolarisatsioonifaasi parameetrites, mis on saadud 24-tunniste EKG analüüsi tulemusena, korreleeruvad hästi Lowni gradatsiooniga. Võrreldes teaduskirjanduses siiani esitatud andmetega ilmnes rida uudseid momente: (1) enamuse eluohtlike südame rütmihäirete kohta prognoostiliselt olulist informatsiooni paikneb RT intervalli esimeses osas, (2) RTs intervalli kestus ei korreleeru RR intervalli kestusega, omades väga nõrka korrelatsiooni RT intervalliga, ning seetõttu tundub omavat MEEst iseloomustava parameetrina sõltumatut diagnostilist väärtust.

RTs intervalliga seonduv temaatika on siiani teaduskirjanduses avaldatud tulemustest lähtudes täiesti uudne ning vajab täiendavaid uuringuid selle parameetri kliinilise ja prognoostilise tähenduse hindamiseks. Eelkõige pakub huvi, kas nimetatud parameeter on reaalselt kasutatav ka lühema kestusega (10–20 sekundit) EKG registreerimisel. Otstarbekas on analüüsida nimetatud parameetreid erinevate meetodite (sageduslikud meetodid, mittelineaarsed meetodid) abil, kusjuures erilist tähelepanu väärib parameetrite ööpäevase dünaamika uurimine ning parameetri muutused vahetult enne eluohtlikku rütmihäire tekkimist.

VASAKU VATSAKESE HÜPERTROOFIA UURIMINE

Teine oluline kliiniline uurimissuund viimase 8 aasta jooksul on südame vasaku vatsakese hüpertroofia (VVH) kui iseseisva riskifaktori levik elanikkonnas, südame vasaku vatsakese (VV) geomeetria eri vormide esinemissagedus. Kuna VVH iseloomustab kõrge MEE, siis detailsemalt analüüsiti (1) MEE taseme ja südame VV geomeetria eri vormide vahelist seost ning (2) MEE määramise parameetrite prognostilist tähendust VV geomeetria eri vormide puhul.

Uurimiskontingendi moodustas WHO/CINDI protokollil alusel Eesti Rahvastikuregistri baasil moodustatud juhuvalim Tallinna elanikkonnast. Hinnati VV geomeetria 4 põhivormi esinemissagedust uuritavates patsientide gruppides ning rea kliiniliste, hemodünaamiliste ja elektrofüsioloogiliste parameetrite iseärasusi. Näidati, et kontsentrilise hüpertroofia esinemissagedus osutus võrdseks meestel ja naistel, ekstsentrilist hüpertroofiat leiti naistel sagedamini kui meesel ja kontsentrilise remodelleerimise sagedus oli mõnevõrra kõrgem naistel. Hinnati VV geomeetria eri vormide seost teiste südame-veresoonkonna haiguste riskifaktoritega (arteriaalne hüpertensioon, rasvumine, düslipideemia). Olenemata soost ja vanusest ei esinenud kontsentrilist hüpertroofiat ühelgi normaalse vererõhuga patsiendil. Kontsentriline hüpertroofia seostus nii meestel kui naistel kõrge arteriaalse vererõhu ja rasvumisega ning nende esinemissagedus tõusis vananemisega. Ekstsentrilise hüpertroofia puhul ilmnis üksnes meestel seos teiste riskifaktoritega, samuti assotsieerus üksnes meestel kontsentriline remodelleerumine arteriaalse vererõhu tõusuga. Teises etapis uuriti MEE väljendavate parameetrite, ennekõike vatsakeste mittehomoogenset repolarisatsiooni peegeldavate parameetrite, esinemissagedust VVH puhul eri südamehaiguste puhul ja VV geomeetria eri vormide korral, nende korrelatsiooni teiste MEE mitteinvasiivsete ja invasiivsete näitajatega. Selgus, et hüpertensiivsetel patsientidel olid nii kontsentrilise kui ka ekstsentrilise hüpertroofia ja ka kontsentrilise remodelleerumise korral keskmised QTcD väärtused kõrgemad kui normaalse geomeetria patsientidel. Seevastu normotoonsetel patsientidel nende parameetrite erinevust VV geomeetria eri vormide puhul ei täheldatud. QTcD keskmised väärtused olid kõrgemad hüpertensiivsetel patsientidel normotensiivsetega võrreldes VV geomeetria kõikide vormide korral. QTaD keskmised väärtused ei korreleerunud arteriaalse hüpertensiooni olemasolu ega geomeetria vormiga. Ilmnis

statistiliselt oluline erinevus repolarisatsiooni iseloomustavate parameetrite keskmistes väärtustes VVHga patsientidel, kellel PES olid provotseeritav ventrikulaarne tahhükardia ja vatsakeste fibrillatsioon. Need parameetrid võimaldasid adekvaatselt hinnata MEE taset VVHga patsientidel ning kergendada eluohtlikest rütmihäiretest kõige enam ohustatud haigete väljaselgitamist. Patsientidel, kes PES andmete põhjal kuulusid kõrge riski rühma, olid ka kõige rohkem väljendunud repolarisatsiooni faasi mittehomoogensust peegeldavad parameetrid. Jätkati VVHga haigetel rakendatava hüpotensiivse, lipiidelangetava, beeta-adrenoblokeeriva ja arütmia vastase medikamentoosse ravi toime uurimist vasaku vatsakese massile, spontaanselt ilmnevatele ja elektrofüsioloogilisel uuringul provotseeritavatele ventrikulaarsetele rütmihäiretele ja vatsakeste repolarisatsioonifaasi iseloomustavatele parameetritele.

BIOMEDITSIIINTEHNIKA-ALANE UURIMIS- JA ARENDUSTÖÖ

Instituudi kliinilistel osakondadel on pikaajalised koostöösidemed 1994. a loodud Tallinna Tehnikaülikooli biomeditsiinitehnika keskuse teaduritega (H. Hinrikus, K. Meigas, J. Lass, jt). Koostöös on teostatud mitmeid teadus- ja arendusuuringuid – elektrokardiostimulaatorite tüürimisalgoritmide täiustamine; arteriaalse vererõhu nn löögilt-löögile registreerimine mansetti kasutamata; südamevatsakeste repolarisatsiooni matemaatilise mudeli väljatöötamine, mis osutuks adekvaatseks repolarisatsioonifaasi muutuste uurimisel nii rahuolekus kui ka koormusel; originaalsed algoritmid bioloogiliste signaalide registreerimiseks, muundamiseks, töötlemiseks ja salvestamiseks.

Euroopa Liidu 5. Raamprogrammi kaudu rahastatud rahvusvahelise teadusprojekti Harmony COPERNICUS CP940202 “Application of Hardware-based Fuzzy Logic Controller to Adaptive Pacemaker” käigus loodi koos Prantsuse ja Poola teadlastega mitmete füsioloogiliste signaalide (QT intervalli kestus, kopsude ventilatsioonimaht, kehaliikumise intensiivsus) üheaegsel mitteinvasiivsel registreerimisel nn terve inimese mudel, mis sai aluseks uute tüürimisalgoritmide loomisel. Paralleelselt töötati välja kaks tüürimismudelit – hägusloogikal baseeruv mudel Pariisis ja matemaatiline mudel Tallinnas. Erinevate matemaatiliste algoritmide võrdlemisel jõuti järelduseni, et optimaalne adaptiivse südamestimulaatori tüüripameetrite arv stimulatsioonisageduse vahemikus 60–120/min on

kaks, kolmanda lisamine ei tõsta aga märkimisväärselt selle kvaliteeti. Nimetatud kombinatsioonidel põhinev tüürimisalgoritm osustus südametegevuse rekonstrueerimisel efektiivsemaks kui Euroopa juhtiva kardiostimulaatoritootja ELA poolt rakendatavad. Tulemuste põhjal saadi patent (A. Bli-nowska, A. Pencionelli, A. Bardossy, J. Ollitreault, A. Walkanis, A. Wojtasik, Z. Jaworski, A. Wielgus, M. Sadowski, H. Hinrikus, K. Meigas, J. Lass, and J. Kaik. Dispositif electronique notamment programmable a caracteristique de transfert non lineaire, et application a un dispositif de controle, et notamment a un stimulateur cardiaque. France patent FR 2 790 620. International patent publication number WO 00/52630, publ. 08.09.00). Uuringu käigus loodud vatsakeste repolarisatsioonimudelid olid aluseks eluohtlikest rütmihäiretest ohustatud patsientide identifitseerimiseks väljatöötatud algoritmidele.

Osaliselt Eesti Tehnoloogiaagentuuri poolt finantseeritud teadus-arendusprojekti "Tensiotrace" eesmärgiks oli arteriaalse vererõhu löögilt-löögile määramine, mis põhines eeldusel, et eksisteerib ühene sõltuvus arteriaalse pulsilaine levikukiiruse ja vererõhu vahel. Pulsilaine leviaja (PWTT) registreerimine kujutab endast kahe ajamarkeri detekteerimist – algmarker pärineb EKG R sakilt ning lõppmarker pulsilainelt veresoonekonna perifeersetes arterites. Töö käigus teostati nelja eri pulsilaine registreerimismeetodi võrdlev analüüs: (a) nahalähedaste arterite võngete detekteerimine isesegevus-efektil baseeruva dioodlaseriga, (b) fotopletüsmograafia, (c) südamesageduslike bioimpedantsimuu-tuste registreerimine, (d) südamesageduslike rõhu-muutuste mitteinvasiivne detekteerimine piesoelek-trilise anduri abil sõrmearterites. Töö tulemusel leiti, et pulsilaine leviajad, mis on arvatud fotople-tüsmograafilise signaali (PPG) baasil, on heas kor-relatsioonis süstoolse vererõhu muutustega füüsilise koormuse korral. Rahuolekus registreeritud pulsi-lainsignaalist arvatud ülekandeaegadest korre-leerub süstoolse vererõhuga laserdiodanduri baasil arvatud leviaeg paremini kui PPG baasil arvatutu. Ülejäänud kahe meetodiga arvatud PWTT korre-latsioonid olid mõnevõrra madalamad. Diastoolne vererõhk oli PWTT muutustega väga nõrgas korre-latsioonis. Töö tulemusel jõuti järeldusele, et PPG-signaali alusel arvatud PWTT on arteriaalse vererõhu muutuste hindamiseks parim, kuna see on lihtsalt registreeritav, korreleerub hästi süstoolse ve-rerõhuga ning on uuritud siganaalidest kõige väik-sema tundlikkusega liigutustest põhjustatud häirete suhtes. Meetodi rakendamiseks loodud seadme pro-

totüüp on tunnistatud leiutiseks (Eesti Vabariigi ka-suliku mudeli tunnistus Nr 00409, 15.01.2004, K. Meigas, M. Rosmann, J. Kaik, J. Lass).

PREVENTIIVNE UURIMIS- JA ARENDUSTÖÖ

TÄISKASVANUTE PREVENTIIVSE KARDIOLOOGIA NING TOITUMISE JA AINEVAHETUSE OSAKONNAD

on regulaarselt läbi viinud populatsiooniuuringuid, mille tulemused on üldistavalt kokku võetud aastate 1998–2001 uurimisteemas "Südame-veresoonekonna haiguste riskiprofiili pikaajalised trendid täiskasva-nutel ja lastel seoses toitumise ja eluviisiga, kordu-vate epidemioloogiliste uuringute alusel (1981–2000)". Uurimus koosnes kahest suuremast ala-lõigust – täiskasvanute ja koolilaste populatsiooni uuringutest.

Eesti Rahvastikuregistri baasil moodustatud juhuvali-mit Tallinna elanikkonnast uuriti 1999–2001 aastal südame-veresoonekonna haiguste (SVH) riskitegurite suhtes, kasutades standardiseeritud epidemiologi-lisi meetodeid. Tehti kindlaks riskitegureid iseloo-mustavate parameetrite (süstoolne ja diastoolne ve-rerõhk, kehamassi indeks, üldkolesterooli, triglütse-riidide, kõrge tihedusega lipoproteiinide koleste-rooli sisaldus vereplasmas) keskmised väärtused ning riskitegurite (kõrgvererõhk, liigne kehamass, suitsetamine, düslipideemiad, liikumisvaegus) levi-mus. Saadud tulemusi võrreldi kahe eelneva ana-loogse uuringu andmetega, mida teostasid samad uurijad 1984–1986 ja 1992–1994. a ning mille eest omistati teadlaste rühmale koosseisus O. Volozh, M. Saava, L. Suurorg, E. Solodkaja ja I. Tur 1995. aastal riigi teaduspreemia arstiteaduse alal. Selgus, et riskitegurite trendid olid enamasti soodsad: kõrg-vererõhutõve, hüperkolesteroleemia ja liikumisvae-guse levimus vähenesid nii meestel kui naistel, suitsetamise sagedus vähenes meestel ja rasvumise levimus naistel. Negatiivseteks tendentsideks olid kehamassi suurenemine meestel ja suitsetamise sageduse tõus naistel. Parallelselt sellega täheldati soodsaid muutusi faktilises toitumises, millest täht-samad olid rasvaprotsendi vähenemine üldkalorsu-ses, tarbitava toidukolesterooli vähenemine, polü-küllastamata ja küllastatud rasvhapete vahekorra (PKRH/KRH) normaliseerumine. See ühtib töös lei-tud positiivsete trendidega toitumistavades: oluliselt suurenes toiduõlide, puu- ja köögivilja tarbimine. Positiivseid muutusi toitumises võib hinnata kui olulist faktorit riskitegurite profiili paranemises, mis omakorda on kooskõlas SVH suremuse langusega 1996. a alates. Käesoleval ajal on käsil epidemio-

loogilis-kliiniline uuring “Südame-veresoonkonna haigused, toitumine ja põhilised riskitegurid seoses vananemisega”, mille käigus uuritakse eakamate inimeste populatsiooni eesmärgiga välja selgitada vananemisega seotud eripärasused SVH riskiprofiilis ning rakendada adekvaatseid preventsiiooni- ja ravimeetmeid eakate inimeste elukvaliteedi parandamiseks.

Kooliõpilaste uuring hõlmas meie poolt juba varem (1984–1985 ja 1988–1989) uuritud õpilaste populatsiooni Tallinnas, keda monitooriti uuesti 1998–1999 aastal samades koolides, ning nende vanemaid, keda küsitleti ateroskleroosi põhiliste riskitegurite (vereseerumi lipiidid, vererõhk, kehaline ja suguline areng, kehaline koormatus, perekondlik eelsoodumus, suitsetamine, alkohol, jt) suhtes ning seostati muutusi toitumise jt elukeskkonna (sh sotsiaal-majandusliku olukorra) muutustega. Uuringust selgus, et ateroskleroosi riskitegurites on koolilastel endiselt esikohal vähene kehaline aktiivsus, järgneb suitsetamine. Kehaline aktiivsus on märgatavalt vähenenud vene koolipoistel, eesti poisid on hakanud spordiga rohkem tegelema. Suitsetamine on sagedanenud, eriti vene õppekeelega koolides ja tüdrukute hulgas. Ülekaalulisus oli muutunud poole võrra harvemaks, esinedes võrdse sagedusega nii poistel kui tüdrukutel. Probleemiks tüdrukute hulgas oli muutumas alakaalulisus. Üheaegselt suitsetamise sagedenemisega ja kehalise alakoormatusega võib kehakaalu liigne alanemine kujuneda tütarlastel ateroskleroosi riski suurendavaks kombinatsiooniks. Oluliselt on vähenenud hüperkolesteroleemia sagedus, kusjuures soolised ja rahvuslikud erinevused ei olnud olulised. Antiaterogeense toimega kõrge tihedusega lipoproteiinides oleva kolesterooli (HDL-kol) tase oli jäänud endiseks. Hüpo-HDL-kolesteroleemiat esineb analoogiliselt eelnevate uuringutega poistel sagedamini kui tüdrukutel – see ateroskleroosi riskifaktor esineb ligikaudu viiendikul poistest. Hüpertensiooni sagedus on õpilaste hulgas suhteliselt madal ja on jäänud varajasemale tasemele. Toitumises on aset leidnud olulised positiivsed muutused, mis pidurdavad ateroskleroosi arengut ning aitavad normaliseerida vererõhku, – ennekõike loomsete rasvade osakaalu langus ja taimsete tõus, mis oli aluseks PKRH/KRH suhte normaliseerumisele, langes ka toidukolesterooli hulk, suurenes kiudainete ja antioksidantide (beeta-karoteeni, E ja C vitamiini, tsingi, raua) hulk. Sesonsetest iseärasutest leiti arteriaalse vererõhu ja HDL-kolesterooli langus kevad-talvisel perioodil, mis võivad olla seoses toitumise sesonsete muutus-

tega, mis aga võrreldes varasemate uuringutega on oluliselt vähenenud. Perekonnas esinevate riskitegurite (ka sotsiaal-majandusliku tagapõhja) küsitlus näitas, et riskitegureid oli sagedamini vene peredes – isad suitsetasid sagedamini, sagedamini oli stressi, üleväsimust, majanduslikku kitsikust, kehalist alakoormatust. Ka toidu koostis erines eesti ja vene perekondades. Õpilaste populatsiooni kordusuuringus leitud vereplasma lipiidide taseme muutused soovitas suunas (üld- ja LDL-kolesterooli langus, kolesterooli aterogeensuskoefitsendi paranemine, HDL-kolesterooli ostähtsuse tõus üldkolesteroolis) koos positiivsete trendidega toitumises (nii toidu valiku teadlikus muutmises kui faktilises koostises) lubavad prognoosida nimetatud tendentside jätkumisel südamehaigustesse haigestumise vähenemist sellel põlvkonnal.

Riikliku rahvatervisealase teadus- ja arenduse sihtprogrammi raames toimunud uuringus “Toitumine – oluline südame-veresoonkonna haiguste riskitegur” (projekti juht M. Saava) püstitati eesmärk hinnata töövõimelise elanikkonna ja õpilaste toitumist 1998–2001, võrrelda tulemusi varasemate analoogiliste populatsiooni toitumisuuringutega aastatel 1984–1985, 1988–1989 ja 1992–1994 ning analüüsida faktilise toitumise dünaamikat 15 aasta jooksul. Uuringu käigus saadi andmed kõikidelt uurimisalustelt põhiliste ateroskleroosi ja SVH riskitegurite kohta, sh toitumistavade (küsimustikuga sagedusmeetodil) ning nende muutumise kohta (viimse 12 kuu ja viimase 10 aasta jooksul), toitumise olukorda mõjutavate tegurite, toitumisalaste teadmiste saamise jm kohta. Kvantitatiivse analüüsi käigus saadi andmed üksikute toiduainete/toiduainegruppide tarbimise kohta, analüüsiti põhitoiduainete saamist toiduga (absoluutväärtuses ja protsendina kalorsusest), samuti arvutati kiudainete, vitamiinide, mikroelementide sisaldus ning kõigi toitainete allikad. Teostati korrelatsioonarvutus toidu koostise (toitainete sisalduse ja allikate) ning vereplasma lipiididesisalduse ja arteriaalse vererõhu näitajate vahel. Üldistatuna võib öelda, et toidu koostis on muutunud, eriti naistel, 10–15 aastaga tervislikumaks. Kõige olulisem muutus täiskasvanud elanikkonna toitumises leidis aset rasvade tarbimise struktuuris – loomsete rasvade absoluuthulk vähenes, kuid oli ikkagi küllalt suur, taimsete rasvade koguse suurenemine oli märkimisväärne. Kujunenud positiivne nihe ei muuda olukorda tervikuna rahuldavaks, kuna jätkuvalt on rasva üldkogus toidus liiga suur – 40% kalorsusest soovitatava 30–32% asemel. Eestis on toidud liiga rasvarikkad, samal ajal kui süsivesikute

osa on suhteliselt väike, üksnes 42% kalorsusest (soovitatava 52–60% asemel). Positiivseks muutuseks oli mõnede mikroelementide (vitamiinide A ja E ning Cu) koguse suurenemine toidus. Sesoonsed erinevused toidus olid varasemate uuringutega võrreldes oluliselt vähenenud, eriti vitamiinidega varustatuse osas. Säilib aga mitmeid rahvuslikke eripärasid toidu valikul. Toitumisalaste teadmiste paranemisest räägib asjaolu, et 65,3% lapsevanematest vastasid, et nad on muutnud oma toitumistavasid viimase 5 aasta jooksul.

LASTE PREVENTIIVNE KARDIOLOOGIA OSAKOND

on spetsialiseerunud südamehaiguste varajaste riskifaktorite identifitseerimisele kooliealistel õpilastel ning nende preventsoonile, alates 1988. aastast koostöös WHO Euroopa Büroo mittenakkuslike haiguste preventiooni osakonnaga. Uurimistöö koosneb mittenakkuslike haiguste riskifaktorite avastamisest ja monitooringust ning integreeritud interventsiooni strateegia ja meetodite väljatöötamisest kahel lähenemismeetodil – populatsiooni tasemel ning kõrge riskiga (koormatud pärilikkus südame-veresoonkonna haiguste suhtes) laste seas.

Rakendusuringute osas viidi koostöös WHO Euroopa komiteega Eestis läbi Laste CINDI programm, millega alustati 1988. aastal. Koostöös selles programmis osalevate maadega valmis 3-aastase töö tulemusena 1999. aastaks Laste CINDI programmi rahvusvaheline protokoll. CINDI programmi eesmärgiks on mittenakkuslike haiguste integreeritud preventiooni ja kontrolli läbiviimine, mis tagab rahvatervise teadusliku tõenduspõhisuse. Programmil on 3 peamist funktsiooni: interventsiooni läbiviimine krooniliste mittenakkuslike haiguste vähendamiseks/ärähoidmiseks; võimsuste ülesehitus (*capacity building*) haiguste preventiooni ja terviseedenduse alal ning uuringud preventiooni alal. Kolme läbilõikelise (*cross-sectional*) uuringu käigus avastati mittenakkuslike haiguste riskifaktorite esinemissagedus ja trendid lastel ning noorukitel. Mittenakkuslike haiguste bioloogiliste ja käitumuslike riskifaktorite (kõrgenenud vererõhk; adipoosus; düslipideemia; balansseerimata toitumine; suitsetamine; väheliikuv eluviis; alkoholi ja illegaalsete uimastite kasutamine) kõrge esinemissagedus laste ja noorukite seas vajab mõjutamiseks sobivate interventsioonistrateegiate väljatöötamist. Interventsiooni strateegia esimeseks väljundiks oli võimsuste ülesehitamine laste tervise muutmiseks ja penda-

miseks. Seda eesmärki teenis koostöö riikliku programmi “Laste ja noorukite tervis aastani 2005” (töö juht L. Suurorg) kaudu riigi tervishoiuasutustega. Leiti pikemaajaseid suundumusi riskifaktorites – negatiivse ilminguna on suitsetamise sagenemine, eriti tütarlaste seas. Pikaajane riskifaktorite jälgimine võimaldab hinnata rahvatervise poliitika ja terviseedenduse edu või “läbikukkumist”.

“Tervis-sõltuva heaoluseisundi hindamine eesti noormeestel kehalise seisundi edendamiseks enne kaitseväge teenistusse astumist” oli esimene uuring riigis, kus võrdlevalt hinnati noormeeste ja kaitseväes teenivate isikute tervis-sõltuvat heaoluseisundit, kasutades Soome UKK Instituudis (Urho Kaleva Kekkose Instituudis) väljatöötatud kompleksset meetodit, millest tänaseks on kujunenud Euroopa Liidus kasutatav kehalise võimekuse peamine uurimismeetod. Leiti, et nii koolis õppivate kui ka kaitseväes teenivate noormeeste kehalise võimekuse (*physical fitness*) alanemine on seotud noorukil esinevate mittenakkuslike haiguste riskifaktoritega (suitsetamine, adipoosus ja väheliikuv eluviis). Noormeeste tervislik seisund tekitab probleeme kaitseväes teenimisel (kõrgenenud haigestumine, kaitsevägest vabastamine, aga ka vigastuste oht). Uuringu tulemused on esitatud Eesti Kaitseväge meditsiiniteenistusele ning nende põhjal on nii Tartu Ülikoolis kui ka Eesti Kaitseväes loodud kehalise võimekuse testimise laboratooriumid.

Teine uuring käsitles südame-veresoonkonna haiguste riskitegurite dünaamikat koronaarhaigusi põdevate vanemate järglastel, sõltuvalt laste enda riskiprofiilist. Lähtuti seisukohast, et noorukitel ja noortel täiskasvanutel omavad bioloogilised riskitegurid (arteriaalne vererõhk, lipoproteiinid ja keha rasvasisaldus) suurt prognostilist tähendust ateroskleroosi ja südame-veresoonkonna haiguste tekke suhtes tulevikus. Uuringust ilmnis, et nii geneetiline eelsoodumus kui ka keskkonnategurid mängivad selles protsessis olulist rolli. Ristiläbilõikelise uuringu andmetel on Eestis 17–25% lastest vanuses 9–15 a varajase koronaartõvega koormatud peredest. Kuna südame-veresoonkonnahaigused agregeeruvad perekonniti, tuleb laste sõeltestimisel avastatavat pereanamneesis esinevat haigust lugeda oluliseks märgiks järglaste kõrgenenud haigestumise riskist. Südame-veresoonkonna haiguste arenemise suhtes kõrgeks riskiks lastel ja noorukitel on kõrgenenud vererõhk ja ülekaalulisus. Eesmärgiga selgitada nendel noorukitel kõrge vererõhu sõltuvust autonoomse närvisüsteemi iseärasustest, perekondlikust eelsoodumusest südame-veresoonkonna hai-

guste suhtes, samuti seost teiste krooniliste haiguste üldtuntud riskifaktoritega (keha rasvasisalduse tõus, väheliikuv eluviis, suitsetamine, diabeet), alustati esmakordselt Eestis ambulatoorse vererõhu ööpäevase dünaamika ja südamerütmi variabelsuse uuringuid. Instituudi lasteosakonna koostööpartneriteks on olnud Tartu Ülikooli Arstiteaduskonna täienduskoolituse osakond ja Lastekliinik, mitmed lastehaiglad (Nõmme ja Tallinna Lastehaiglad), Tallinna Sotsiaal- ja Tervishoiuamet, haridusosakonnad, maakondade omavalitsused, Eesti Tervisekasvatuse Keskus.

BIOMEDITSIIINALASED UURIMISTÖÖD

Lipiidide ainevahetuse süvendatud uurimine algas Eesti Kardioloogia Instituudis 1992. aastal toitumise ja ainevahetuse osakonnas (esialgu koostöös Moskva Preventiivse Kardioloogia Instituudi ja rahvusvahelise EARS II grupiga, M. Saava, K. Aasvee), jätkus ühisuuringutes pereuuringu grupiga (K. Aasvee, E. Kurvinen, R. Žordania) ja laste profülaktika osakonnaga (I. Tur). Tihe koostöö on olnud Helsingi Tervishoiuinstituudi (Kansanterveislaitos) dotsendi M. Jauhiaineni ja analüütilise biokeemia laboratooriumi juhataja J. Sundvalliga. Biomeditsiiniliste uurimistööde põhisuunaks on olnud varasest ateroskleroosist kõige enam ohustatud patsientide identifitseerimine uute informatiivsete biokeemiliste markerite põhjal. Kui uue uurimissuuna rajamiseni oli Eestis uuritud peamiselt vereseerumi lipoproteiinide lipiidset osa – kolesterooli fraktsioone ja triglütseriide, siis uue informatsiooni laekumisel hakati tähelepanu pöörama vähemalt sama olulisele apolipoproteiinide (apo) rollile aterogeneesis. Uuringud näitavad kõrgeenenud lipoproteiin(a) kontsentratsiooni seost suurema südamehaiguste riskiga. Lipoproteiin(a) tasemes ja selle mõjus ateroskleroosile on sedastatud rahvuslikke ja regionaalseid erinevusi. Oluline on aterogeense apo B ja antiaterogeense toimega apo A-I (juhib kolesterooli tagasi-transporti maksa) vahetamine vereseerumis, mis võimaldab varasest lapseast alates prognoosida kõrgeenenud ohtu varakult haigestuda koronaarhaigusesse. Lipiidide ainevahetuse tähtis regulaator on apo E polümorfism: apo E4 isovormi olemasolu on koronaartõve riskiteguriks, apo E2 aga kaitsefaktoriks. Apolipoproteiinide uuringud viidi läbi koostöös Soome Rahvatervise Instituudi ja Hamburgi Ülikooliga. Oluline oli vereseerumi apo A-I ja B sisalduse normväärtuste määramine vastsündinutel, kooliõpilastel ja täiskasvanutel, lähtuvalt rahvusest.

Nende näitajate kõrge prognostiline väärtus lubab õigeaegselt identifitseerida varajase ateroskleroosi ohu ning alustada primaarse preventsiiooniga. Viidi läbi kooliõpilaste uuring, mis näitas, et apolipoproteiinide veresisaldus oleneb rahvusest, elustiilist ja toitumisest. Eesti peredest pärit lastel osutus apo B sisaldus veres ja vahetamine apoB/apoA-I vene lastega võrreldes kõrgemaks, mis viitas eestlaste veres plasma kõrgemale aterogeensusele. Noorte perede uuringus koguti veri 150 vastsündinul nabaväädist ning 240 fertiilses eas täiskasvanul. Vereseerumi lipoproteiin(a) ja LDL kolesterooli keskmine tase oli eesti meestel kõrgem kui vene meestel, naistel rahvuslikke erinevusi ei registreeritud.

On teada, et vere lipoproteiinide sisalduses toimuvad lapseeas märkimisväärsed muutused. Kõrgenenud lipoproteiin(a) väärtust loetakse üle 5-aastaselt lapsel südameveresoonehaiguste riskinäitajaks. Seetõttu hinnati uurimistöö järgmises etapis lipiidide ja lipoproteiinide muutusi 6-aastastel lastel vastsündinueaga võrreldes, ning hinnati apo E fenotüübi mõju lipiidide ja lipoproteiinide sisalduse dünaamikale. Teostati kuus aastat tagasi uuritud noorte perede (isa, ema, vastsündinu) kordusuuring, hinnati nende riskitegurite taset ja dünaamikat sõltuvalt apo E fenotüübist. Laste lipiidide ainevahetuses olid kuue aastaga toimunud suured muutused. Aterogeensed lipiidifraktsioonid veres olid süninist kuuenda eluaastani rohkem suurenenud apo E4 isovormi omavatel lastel, võrreldes apo E2 kandvate lastega. Kõrge lipoproteiin(a) ja apo B sündides oli nende näitajate kõrgeenenud veresisalduse ennustajaks kuue aasta vanuses.

Järgnesid apolipoproteiinide uuringud mitmes riskirühmas. Hinnati madala sünnikaalu tähendust riskifaktorite väljakujunemisel. Madal sünnikaal suurendas riski kõrgeenenud triglütseriidide ja madala HDL-kolesterooli taseme kujunemiseks noorukieas. Kui Ponderali indeks sündides oli väike, suurenes risk omada kõrgeenenud fibrinogeeni ja lipoproteiin(a) taset edasises elus. Seega osutus madal sünnikaal iseseisvaks südame-veresoonehaiguste riskiteguriks, mis viitab vajadusele rakendada nende noorukite suhtes esmase preventsiiooni meetmeid.

Varase (enne 55. eluaastat) müokardiinfarkti (VMI) põdenute ja nende järglaste (vanuses 7–22 aastat) uuringu eesmärgiks oli selgitada geneetiliste, biokeemiliste ja käitumuslike riskitegurite roll VMI tekkes ja selle kuhjumises perekonniti. VMI-perekondade riskitegureid võrreldi vastavate kontroll-

perede omadega. Hüperlipideemia osutus kõige tõsisemaks riskiteguriks müokardiinfarktiga patsientide. Vererõhu keskmised näitajad meeste võrdlusgruppides ei erinenud. Päritavad trombogeeni riskitegurid – fibrinogeen ja lipoproteiin(a), olid kõrgemad müokardiinfarkti põdenutel. Apo E4 olemasolu põhjustas veres kõrgema kolesterooli ja apoB taseme kontrollmeestel, samas VMI põdenutel sellist E4 mõju ei täheldatud. Seevastu käitumuslikud riskitegurid olid seotud vereseerumi ateroogeensusega eelkõige VMI-patsientidel. VMI järglastel oli vanuse järgi standarditud lipiidide profiil ateroogeensem kui laste kontrollrühmas. Enam väljendunud oli see tütarlastel, kel oli kontrollrühmaga võrreldes kõrgem ka fibrinogeeni tase. Riskitegurite peresisesed seosed selgitati multifaktoriaalse regressioonanalüüsi abil. VMI-peredes oli järglaste lipiidide taseme määrajaks sageli müokardiinfarktiga patsiendi riskitegurite tase, kontrollperedes sagedamini käitumuslikud riskitegurid ja rahvus. Apo E fenotüüp oli nii VMI järglastel kui laste/noorukite kontrollrühmas ateroogeensete lipiidide kontsentratsiooni määrajaks. VMI põdenute vererõhu näitajad seostusid otseselt nende järglaste vererõhuga, mis osutab hüpertensiooni pärilikule iseloomule. Lastel ja noorukitel triglütseriidide ja lipoproteiin(a) taseme üheks määrajaks osutus varase südame isheemiatõve ja varase infarkti esinemine suguvõsas, järglaste kõrgem vererõhk seostus aga varajaste insuldid rohkusega lähisugulastel.

Autor tänab oma kolleege O. Volozhit, M. Saavat, L. Suurorgu, P. Laanet, I. Pšenitšnikovi, T. Šipilovat, K. Aasveed, E. Kurvineni, A. Grafi Eesti Kardioloogia Instituudist ning H. Hinrikust, K. Meigast ja J. Lassi TTÜ Biomeditsiinitehnika keskusest, kes abistasid antud ülevaate kirjutamisel ning kelle juhendamisel ja osavõtul ülalkirjeldatud teadusprojektid on teoks saanud.

Põhipublikatsioonid

Aasvee K., Kurvinen E., Jordania R., Jauhiainen M., Sundvall J. 2004. Lipoprotein parameters in relation to other risk factors of atherosclerosis in adults and newborns: Tallinn Young Family Study. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 64, 245-253.

Abina J., Volozh O., Solodkaya E., Saava M. 2003. Blood pressure and contributing factors in inhabitants of Estonia: 15-year trends. *Blood Pressure*, 12, 111-121.

Dallongeville J., Tired L., Visvikis S., O'Reilly D. St. J., Saava M., Tsitouris G., Rosseneu M., DeBac-

ker G., Humphries S. E., Beisiegel U. on behalf of EARS Group. 1999. Effect of apoE phenotype on plasma postprandial triglyceride levels in young male adults with and without a familial history of myocardial infarction: the EARS II study. *Atherosclerosis*, 145, 381-388.

Kaik J., Meigas K., Lass J., Kaik V. 1999. ECG QT interval dispersion assessment to identify the sudden death risk of patients with various heart diseases. *Med. Biol. Eng. Comput.*, 37, 240-241.

Lass J., Kaik J., Meigas M., Hinrikus H., Blinowska A. 2001. Evaluation of the quality of rate adaptation algorithms for cardiac pacing. *Eur. J. Cardiac Pacing & Electrophysiol. (Europace)*, 3, 221-228.

Meigas K., Lass J., Kattai R., Karai D., Kaik J. 2004. Method of optical self-mixing for pulse wave transit time measurement in comparison with other methods and correlation with blood pressure. Tsuchin, V. V., Izatt, J. A., Fujimoto J. G. (Eds.) *Coherence Domain Optical Methods and Optical Coherence Tomography in Biomedicine VIII. Proc. of SPIE vol.5316, SPIE, Bellingham*, 444-453.

Pshenichnikov I., Shipilova T., Kaik J., Volozh O., Abina J., Lass J., Karai D. 2003. QT dispersion in relation to left ventricular geometry and hypertension in a population study. *Scand. Cardiovasc. J.*, 37, 1-5.

Saava M., Kisper-Hint I.-R. 2002. Nutritional assessment of elderly people in nursing house and at home in Tallinn. *J. Nutrition, Health & Aging*, 6, 93-95.

Shipilova T., Pshenichnikov I., Kaik J., Volozh O., Abina J., Kalev M., Lass J., Karai D. 2003. Arterial hypertension, left ventricular geometry and QT dispersion in a middle-aged Estonian female population. *Blood Pressure*, 1, 12-18.

Shipilova T., Pshenichnikov I., Kaik J., Volozh O., Abina J., Kalev M., Lass J., Meigas K. 2003. Echocardiographic assessment of the different left ventricular geometric patterns in middle-aged men and women in Tallinn. *Blood Pressure*, 12, 284-290.

Volozh O., Kaup R., Abina J., Solodkaya E., Kaljaste T., Olferijev A., Deev A. 1999. Lipid disorders and their changes in the postsocialist Estonia. *J. Clin. Bas. Cardiol.*, 2, 27-31.

Volozh O., Solodkaya E., Abina J., Kaup R., Goldsteine G., Olferiev A. 2002. Some biological cardiovascular risk factors and diet in samples of the male population of Tallinn, Estonia in 1984/85 and 1992/93. *Eur. J. Publ. Health*, 12, 16-21.