

---

# Tartu Ülikooli arstiteaduskonna aastapäeva teaduskonverentsi teesid

---

---

## Akadeemiline loeng: Dermatoloogia 21. sajandil\*

---

**Helgi Silm – Tartu Ülikooli nahahaiguste kliinik**

Märksõnadeks, mis iseloomustavad kliinilist dermatoloogiat 21. sajandil, on bioloogilise ravi võimalikkus ja suund individualiseeritud meditsiinile. Esimesed bioloogilised ravimid dermatoloogias registreeriti Euroopa Liidus ja Eestis 2004. aastal, nende kasutamise näidustuseks oli krooniline põetikuline nahahaigus – psoriaas. Psoriaasi nüüdisaegne käsitus peegeldab väga illustriivselt kliinilise dermatoloogia arengut. Bioloogiliste ravimite kasutuselevõtt on muutnud nahahaiguste ravi teaduspõhiseks. Otsitakse aktiivselt haiguspetsiifilisi markereid nii veres kui ka nahas. Liikudes individualiseeritud meditsiini suunas, on aktiivselt hakatud uurima patsientide geneetilist profiili ravimimõjude ennustamiseks.

---

Artikkel ilmunud: Eesti Arst 2011;90(8):359–361.

## SUULISED ETTEKANDED: DOKTORANTIDE SESSIOON

## Inimese vanuse ja füüsilise aktiivsuse toimed mitokondrite funktsioonile reie nelipealihase rakkudes

Reedik Pääsuke<sup>1</sup>, Nadja Peet<sup>2</sup>, Kalju Paju<sup>2</sup>, Taavi Põdramägi<sup>1</sup>, Joosep Seppet<sup>3</sup>, Enn Seppet<sup>2</sup> – <sup>1</sup>TÜ üld- ja molekulaarpatoloogia instituudi doktorant, <sup>2</sup>TÜ üld- ja molekulaarpatoloogia instituut, <sup>3</sup>TÜ arstiteaduse 3. kursus

**TAUST.** Arenenud riikide vananevates ühiskondades muutuvad üha olulisemaks meditsiiniliseks probleemiks eaga tekkivad liikumisaparaadi häired, millega kaasub lihaskõrge või mille kujunemises on oluline roll lihaskõrgele. Senised teadmised vananevas lihases toimuvate muutuste kohta on vähesed ja täpsustavast uurimisest saadav teadmine võimaldaks tulevikus hoida ära lihaskõrgega seotud probleeme.

**EESMÄRGID.** Uurida vanusest, füüsilisest aktiivsusest ja soost sõltuvaid bioenergeetika võtmeküsimuse – oksüdatiivse fosforüülimise – muutusi inimese skeletilihases.

**MATERJAL JA MEETODID.** Noorte grupi moodustasid katsealused vanuses 20–26 aastat ( $n = 13$ , keskmine vanus 22,7 a; naised 7, mehi 6) ja eakate rühma 68–81 aasta vanused ( $n = 20$ , keskmine vanus 73,8 a; naised 12, mehi 8, kellest füüsiliselt aktiivsed olid vastavalt 7 naist ja 4 meest), kellel hinnati ka füüsilist aktiivsust. Lihaskiud saadi uuringus vabatahtlikelt vaatlusalustelt *m. vastus lateralis*'e transkutaansel biopsial. Mitokondrite funktsiooni uurimiseks kasutati saponiiniga permeabiliseeritud *m. vastus lateralis*'e kiude, mida analüüsiti respiromeetriselt oksügraafiga Oroboros-2K. Lihaskiududes olevate mitokondrite hingamisahela komplekside aktiivsusi uuriti spetsiifiliste substraatide ja inhibiitorite tiitrimisega.

**TULEMUSED.** Hingamisahela I kompleksi aktiivsus oli noorte grupis  $1,12 \pm 0,1$  ja eakate grupis  $0,72 \pm 0,05$  nmol  $O_2$ /min/mg ( $p = 0,0002$ ). II kompleksi aktiivsus oli vastavalt  $1,16 \pm 0,06$  nooremal ning  $0,84 \pm 0,04$  nmol  $O_2$ /min/mg vanemal rühmal ( $p < 0,0001$ ). IV kompleksi aktiivsus noorte rühmal ja eakate rühmal oli vastavalt  $3,17 \pm 0,2$  ja  $2,19 \pm 0,17$  nmol  $O_2$ /min/mg ( $p = 0,0009$ ). Eakate aktiivsete ja inaktiivsete naiskatsealuste võrdlus näitas statistiliselt olulist vähenemist I/II kompleksi maksimaalse hingamise suhtes ning see on tingitud nõrgenenud I kompleksi aktiivsusest vanemaalistel inaktiivsetel naiskatsealustel. Aktiivsetel oli see suhe vastavalt  $1,18 \pm 0,16$  ja inaktiivsetel  $0,68 \pm 0,09$  ( $p = 0,034$ ).

**JÄRELDUSED.** Tulemused näitavad, et noorema rühma uuritavate lihaste mitokondrite hapnikutarbimine oli võrreldes eakate rühma vastavate lihastega suurem kõigis uuritud hingamisahela kompleksides. Vanematel naiskatsealustel tagas kõrgem füüsiline aktiivsus neile hingamisahela I kompleksi kõrgema aktiivsuse.

## Impact of DNA repair enzymes on survival in patients with glioblastoma multiforme

Marju Kase<sup>1</sup>, Markus Vardja<sup>2</sup>, Agu Lipping<sup>3</sup>, Toomas Asser<sup>4</sup>, Jana Jaal<sup>2</sup> – <sup>1</sup>Oncology and Haematology Clinic, North Estonia Medical Centre, Estonia, <sup>2</sup>Haematology and Oncology Clinic, Tartu University Hospital, Estonia, <sup>3</sup>Pathology Centre, North Estonia Medical Centre, Estonia, <sup>4</sup>Department of Neurology, University of Tartu, Estonia

Glioblastoma multiforme (GBM) is the most aggressive type of brain tumour in adults. Treatment outcome of these patients is unsatisfactory with median survival of approximately one year. With postoperative radiotherapy, only disease stabilization for several months can be achieved. Nearly all patients develop local tumour recurrence in the high-dose radiation treatment field, showing the radioresistant nature of this tumor. Whether higher expression of DNA repair enzymes contributes to worse treatment results after postoperative radiotherapy was tested in this study.

The study population comprised 34 patients ( $\leq 70$  years) who received postoperative radiotherapy. Tissue sections of primary tumours were immunohistochemically examined for 2 DNA repair enzymes: poly-ADP ribose polymerase-1 (PARP-1, repairs DNA single strand breaks) and DNA protein kinase (DNA-PK, repairs DNA double strand breaks). Immunohistochemical staining intensities of PARP-1 and DNA-PK were determined using an arbitrary score (0–3) and expression levels were correlated with patients overall survival.

Median survival time of the whole study group was 10.0 months (95% CI 8.1–11.9). Median survival of patients with high and low ( $\geq$  median and  $<$  median) tumour PARP-1 levels were 10.0 months (95% CI 7.9–12.1) and 12.0 months (95% CI 8.3–15.7) respectively ( $p = 0.93$ ). In contrast, median survival of patients with high and low tumour DNA-PK levels were 9.0 months (95% CI 7.2–10.8) and 13.0 months (95% CI 10.7–15.3), respectively ( $p = 0.02$ ). In multivariate analysis, DNA-PK expression emerged as a significant independent predictor for overall survival (HR 3.9, 95% CI 1.5–10.7,  $p = 0.01$ ).

In conclusion, this study showed that high expression level of DNA-PK correlates with poor survival of GBM patients. Therefore, DNA-PK inhibitors rather than PARP-1 inhibitors might have a potential to radiosensitize GBM and improve the treatment outcome of this devastating disease. Further *in vivo* and confirming clinical studies are needed to test the combination of radiotherapy (radiochemotherapy) and DNA-PK inhibition, paying undivided attention also to normal tissue side-effects.

This study was supported by the Estonian Science Foundation (grant ETF8862).

## Hambumusanomaaliat esinemine Eesti lastel

Hettel Sepp<sup>1</sup>, Mare Saag<sup>2</sup>, Timo Peltomäki<sup>3</sup>, Heli Vinkka-Puhakka<sup>4</sup> – <sup>1</sup>TÜ stomatoloogia kliiniku doktorant, <sup>2</sup>TÜ stomatoloogia kliinik, <sup>3</sup>Tampere Ülikooli Kliinik, <sup>4</sup>Turu Ülikooli hambaarstiteaduse instituut

**EESMÄRK.** Saada süstematiseeritud ning selge ülevaade Eesti erinevate vanuserühmade lastel esinevatest hambumusanomaaliatest. Töö tulemusi kasutades on võimalik planeerida ja organiseerida hambumusanomaaliat profülaktikat ja ravi ning vastava eriala spetsialistide väljaõpet Eestis.

**MATERJAL JA MEETODID.** Kokku uuriti 1166 last (599 poissi ja 567 tüdrukut) võrdsest kolmest vanuserühmast (4–5aastased, 8–9aastased ja 17–18aastased) ning kolmest Eesti linnast (Tartu, Tallinn ja Pärnu). Hambumusanomaaliat registreerimisel kasutati täiustatud Björki klassifikatsiooni. Lapsi uuriti ekstra- ja intraoraalselt ning hambumuses registreeriti morfoloogilised ja funktsionaalsed näitajad. Kõikidel lastel leiti hambumusindeks ning võeti jäljendid ülemistest ja alumistest hammastest diagnostiliste mudelite jaoks. Kokku saadi diagnostilisi mudeleid 2332.

**TULEMUSED.** 97,2%-l uuritavatest esines erinevat tüüpi ja erineva raskusastmega hambumusanomaaliat. 4–5aastastel lastel esines suur horisontaalne ülehambumus ( $\geq 3$  mm) 29,8%-l ning suur vertikaalne ülehambumus ( $\geq 3$  mm) 56,2%-l. Negatiivne horisontaalne ülehambumus esines 2,6%-l. *Flush terminal plane* esines 47,9%-l, *distal step* 36,3%-l, *mesial step* 37,3%-l, risthambumus 10,1%-l, käärhambumus 0,8%-l ning ruumipuudus 4,4%-l lastest. 8–9aastastel lastel esines suur horisontaalne ülehambumus ( $\geq 3$  mm) 58,7%-l ning suur vertikaalne ülehambumus ( $\geq 3$  mm) 79,7%-l. Negatiivne horisontaalne ülehambumus esines 1,4%-l. II klass esines 66,7%-l, III klass 1,0%-l, risthambumus 9,0%-l, käärhambumus 1,5%-l ning ruumipuudust 19,0%-l lastest. 17–19aastastel lastel esines suur horisontaalne ülehambumus ( $\geq 3$  mm) 57,2%-l ning suur vertikaalne ülehambumus ( $\geq 3$  mm) 76,9%-l. Negatiivne horisontaalne ülehambumus esines 0,5%-l ning II klass esines 36,9%-l, III klass 8,2%-l, risthambumus 16,7%-l, käärhambumus 6,2%-l ning ruumipuudus 48,2%-l selle rühma uurituteist.

**KOKKUVÕTE.** Hambumusanomaaliat levimus on Eesti lastel võrreldes Põhjamaadega ning Euroopa riikidega suur.

## Risk enrichment analysis of gene sets using the GWAS cohort for CAD

Hassan Foroughi Asl<sup>1</sup>, Johan Björkegren<sup>2</sup> –

<sup>1</sup>Cardiovascular Genomics Group, Division of Vascular Biology, Department of Medical Biochemistry and Biophysics, Karolinska Institutet, Sweden, <sup>2</sup>Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine, University of Tartu, Estonia

Our knowledge of common diseases originates from the candidate gene approach, where one or two genes are studied at a time. This type of study has been the core of medical research for decades. Given the level complexity in gene interactions and regulations, study of one or two genes will not reveal a sufficient clue for gaining a clear understanding of the disease. This means that we are only considering the tip of the iceberg, and this will also be the case with our understanding of the disease, i.e. limited only to a few interactions. However, the emergence of new biotechnological methods made it possible to conduct a genome-wide study and to consider the whole genome rather than one or two genes. So called GWAS (genome-wide association studies) has been in the focus of medical research for the last 5 years, revealing the loci of genetic variants that are highly associated with common complex diseases, which in our research is coronary artery disease (CAD). It should be mentioned that CAD was reported to be responsible for one third of total mortality rate in 2004 (according to reports from the WHO) and will remain almost at the same rate until 2030.

We believe that the solution lies in focusing on several genetic variants instead of one or two and studying groups of functionally related genes (defined by association in clusters or networks or from a list of differentially expressed genes). This will represent molecular mechanisms underlying CAD (or any other common complex disease) and we can analyse their combined enrichment of the inherited risk for CAD using GWAS data sets and gene expression profiles in different human tissues.

To achieve this, we will identify a list of eSNPs (single nucleotide polymorphisms that are functionally related to the expression of a gene) by coupling GWAS with gene expression profiles. Further, this list will be investigated for their enrichment of increased risk for CAD. We hope that this can reveal a large proportion of the variations which are responsible for development of CAD.

## Eesti süstivate narkomaanide populatsioonis on RANTES geeni haplotüübid ja haplotüübipaarid seotud HCV, mitte aga HIV seropositiivsusega

Kristi Huik<sup>1</sup>, Radko Avi<sup>1</sup>, Merit Pauskar<sup>1</sup>, Tõnis Karki<sup>1</sup>, Tõnu Krispin<sup>1</sup>, Kristi Rüütel<sup>2</sup>, Anneli Uusküla<sup>3</sup>, Ave Talu<sup>2</sup>, Katri Abel-Ollo<sup>2</sup>, Irja Lutsar<sup>1</sup> – <sup>1</sup>TÜ mikrobioloogia instituut, <sup>2</sup>Tervise Arengu Instituut, <sup>3</sup>TÜ tervishoiu instituut

**TAUST.** On näidatud, et HIV peamise koretseptori CCR5 ligandi RANTES haplotüübid mõjutavad seksuaalselt ja perinataalselt levivasse viirusesse nakatumist ja haiguse progressiooni. Kas sarnased seosed avalduvad ka kõrgelt eksponeeritute populatsioonis nagu süstivad narkomaanid (SN), ei ole teada.

**EESMÄRK.** Hinnata RANTES haplotüüpide/haplotüübipaaride ning HIV-1 ja HCV positiivsuse seoseid Eesti SN-populatsioonis.

**MEETODID.** Aastatel 2006–2007 kaasati uuringusse 373 SNi kahest Eesti süstlavahetusprogrammist ja kolmest vanglast. Populatsiooni keskmine vanus oli 26 a, enamus olid mehed (85%) ja 95% ei olnud saanud retroviirusvastast ravi. Kõigist uuritavatest 56% olid HIV-positiivsed (HIV+), 76% HCV-positiivsed (HCV+) ja 47% HIV/HCV-koinfektsiooniga. RANTES polümorfismid määrati genoomselt DNAlt *real-time PCR Allelic Discrimination Assay*'ga ning haplotüübipaaride defineerimisel kasutati RANTES polümorfismide evolutsioonilist klassifikatsiooni.

**TULEMUSED.** Kõige sagedasemad RANTES haplotüübid olid A (96%), C (14%) ja B (13%) ning haplotüübipaaridest nende omavahelised kombinatsioonid A/A (67%), A/C (11%) ja A/B (11%). Haplotüüpide ja haplotüübipaaride jaotuvus HIV+ ja HIV- gruppide vahel oli sarnane. HCV+ isikutel oli C-haplotüübi osakaal oluliselt suurem kui HCV- hulgas (16,8% vs 6,9%;  $p < 0,05$ ). Vastupidi D-haplotüüpi esines sagedamini HCV- võrreldes HCV+ (20,7% vs 4,9%;  $p < 0,05$ ). Haplotüübipaaridest oli A/D oluliselt sagedasem HCV- seas kui HCV+ seas (20,7% vs 3,9%;  $p < 0,05$ ). Univariantse logistilise regressioonanalüüsi tulemusel leiti, et C-haplotüüp omas HCVsse nakatumist soodustavat efekti (OR = 2,72; 95% CI = 1,12–6,61) ning D-haplotüüp ja haplotüübipaar A/D omasid kaitsvat efekti (vastavalt, OR = 0,19; 95% CI = 0,09–0,40 ja OR = 0,16; 95% CI = 0,07–0,35) võrreldes ülejäänud haplotüüpide/haplotüübipaaridega. Ülaltoodud seosed jäid olulisteks ka multivariantse analüüsis, millesse olid kaasatud koinfektsioonide (HIV ja HBV) ning süstivate narkootikumide kasutusaja mõju HCV-positiivsusele.

**JÄRELDUS.** RANTES haplotüübid/haplotüübipaarid omavad olulist osa süstivate narkomaanide HCVsse, kuid mitte HIVsse nakatumisel.

## Bariatric surgery increases regional glucose uptake in adiposity

Tam T. Pham<sup>1</sup>, Anna Karmi<sup>1</sup>, Jarna Hannukainen<sup>1</sup>, Paulina Salminen<sup>2</sup>, Riitta Parkkola<sup>2</sup>, Pirjo Nuutila<sup>1</sup> – <sup>1</sup>Turku PET Center, Finland, <sup>2</sup>Turku University Hospital, Finland

**AIMS.** Studies have shown that bariatric surgery improves insulin sensitivity and decreases adipose tissue masses. The aim of this study was to investigate the effect of bariatric surgery on adipose tissue regional glucose uptake (GU).

**METHODS.** The study involved 23 morbidly obese subjects (BMI =  $42.6 \pm 3.5$  kg/m<sup>2</sup>), 15 with diabetes or pre-diabetes and 8 non-diabetics; they were compared with 10 healthy volunteers (BMI =  $23.7 \pm 0.9$  kg/m<sup>2</sup>). All obese subjects were randomized for two bariatric surgery techniques, either gastric sleeve (n = 10) or gastric bypass (n = 13). Abdominal GU was measured using positron emission tomography and 18F-fluoro-deoxy-glucose in fasting state and during euglycemic hyperinsulinemic clamp before and six months after surgery. Magnetic resonance imaging (MRI) was used for abdominal fat mass assessment and anatomical references.

**RESULTS.** Bariatric surgery decreased average body weight by  $26.9 \pm 8.3$  kg ( $p < 0.01$ ) after six months. Abdominal subcutaneous adipose tissue (SAT) mass decreased postoperatively  $7.5 \pm 3.9$  kg ( $p = 0.002$ ) and  $6.6 \pm 1.3$  kg ( $p < 0.001$ ), respectively; and abdominal visceral adipose tissue (VAT mass) by  $1.2 \pm 0.5$  kg ( $p = 0.001$ ) and  $1.8 \pm 1.1$  kg ( $p < 0.001$ ), respectively. Whole-body insulin mediated glucose uptake (M value) was significantly impaired both in diabetics ( $11.8 \pm 5.2$   $\mu$ mol/min/kg) and in non-diabetics ( $14.0 \pm 7.0$   $\mu$ mol/min/kg) compared to controls ( $40.3 \pm 9.5$   $\mu$ mol/min/kg), both  $p < 0.001$ , and increased by 119% ( $p < 0.001$ ) in diabetics and by 81% in non-diabetics ( $p = 0.001$ ) six months after bariatric surgery. In fasting state, VAT and SAT GU remained unchanged after surgery and no group differences were observed pre- or post operatively in comparison with healthy controls. Insulin stimulated VAT and SAT GU increased postoperatively in all patients (by  $3.4 \pm 1.4$   $\mu$ mol/min/kg,  $p = 0.015$  and by  $3.7 \pm 0.9$   $\mu$ mol/min/kg,  $p = 0.001$ , respectively). However, no difference in metabolic effects was observed between diabetic and non-diabetic obese patients.

**CONCLUSIONS.** Weight loss through bariatric surgery improved insulin-stimulated regional glucose uptake in both abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue in which sleeve and gastric bypass techniques affected similarly diabetic and non-diabetic obese subjects.

## Prognostic factors in methanol poisoning. A multi-centre study of 201 patients

Raido Paasma<sup>1,5</sup>, Knut Erik Hovda<sup>2</sup>, Hossein Hassanian-Moghaddam<sup>3</sup>, Nozda Brahmi<sup>4</sup>, Joel Starkopf<sup>5</sup>, Dag Jacobse<sup>2</sup> – <sup>1</sup>Pärnu County Hospital, Estonia, PhD student, <sup>2</sup>Oslo University Hospital, Norway, <sup>3</sup>Loghman-Hakim Poison Hospital, Shahid Beheshti University, Iran, <sup>4</sup>Department of Intensive Care Medicine and Clinical Toxicology, Tunisia, <sup>5</sup>Department of Anesthesiology and Intensive Care, University of Tartu, Estonia

**OBJECTIVE.** Prognostic factors in methanol poisoning are reported from time to other, but reports with a high number of patients with a complete acid-base status on admission are scarce. There exist no comparative studies on prognosis with ethanol vs. fomepizole. To study prognostic factors for methanol poisoning, we collected data from outbreaks from four different countries.

**METHODS.** The material was collected from Norway (outbreaks in 1979 and 2002–2004), Estonia (2001), Tunisia (2003/2004), and from a referral centre in Iran (2004–2009). The study inclusion criteria were positive serum methanol and blood gases analyzed on admission. Outcome was defined as survivors without sequelae, survivors with neurological sequelae, and non-survivors. Collected data included age, sex, consciousness on presentation, serum potassium/creatinine, methanol level and blood gas analysis on admission. ROC-curves were used to validate the predictive power of parameters on outcome. Student's t-test was used to distinguish between the different admission parameters.

**RESULTS.** A total of 201 patients (154 males, 47 females, mean age 47 yrs) were included in the study. Hospital mortality was 20 %. Fomepizole as the antidote was used in 51 (one outbreak in Norway), while ethanol was used in the rest of 150 patients. The ROC-curve showed strong correlation between death and pH (0.906), base deficit (0.867) and coma on admission (0.857). Use of fomepizole as the antidote significantly decreased the ROC value for pH (0.942 vs. 0.898), coma (0.909 vs. 0.839), and PaCO<sub>2</sub> (0.868 vs. 0.577). A significant difference in pH value among non-survivors was observed according to the received antidote ( $p = 0.011$ ).

**CONCLUSION.** The high number of patients with thorough sampling of admission data made it possible to determine prognostic factors for methanol poisoning. When fomepizole was used as the antidote, more patients seemed to survive with sequelae instead of dying, and patients surviving with sequelae seemed to avoid the sequelae to a certain extent.

## Biomarkers in female infertility

Aili Sarapik<sup>1,2</sup>, Kadri Haller-Kikkatalo<sup>1,2</sup>, Andres Salumets<sup>2,3</sup>, Raivo Uibo<sup>1</sup> – <sup>1</sup>Department of General and Molecular Pathology, University of Tartu, Estonia, <sup>2</sup>Department of Obstetrics and Gynaecology, University of Tartu, Estonia, <sup>3</sup>Competence Centre on Reproductive Medicine and Biology, Estonia

Autoimmune cellular and humoral activation is a well-known phenomenon in female infertility that can lead to a deteriorated microenvironment in the ovaries and endometrium. Cytokines as immune system modulators take part in the regulation of the ovarian cycle. They have therefore been suggested as markers for successful folliculogenesis and fertilization outcome in *in vitro* fertilization (IVF) treatment. Autoantibodies to fertility-specific tissues are more frequently detected in patients undergoing IVF. The presence of anti-endometrial antibodies (AEA) is mainly associated with endometriosis and impaired embryo implantation.

In this study, we first aimed to measure biomarkers, secreted into the follicular fluid, that are associated with oocyte and embryo quality as well as with pregnancy results after IVF. Second, we wanted to detect AEA in the sera of infertile patients, to evaluate associations between the prevalence of AEA and IVF treatment results and to identify some of the antigens. For this, follicular fluid and serum samples, respectively, were collected from infertile women undergoing IVF in Nova Vita Clinic, Tallinn. Bender Medsystems FlowCytomix technology was used for cytokine detection and two-dimensional gel electrophoresis with immunoblot was used for AEA detection. As a result, sixteen biomarkers secreted into the follicular fluid were measured: Regulated on Activation Normal T Cell Expressed and Secreted (RANTES), IL-8, Macrophage Inflammatory Protein (MIP)-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$ , IL-23, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-18, IL-12 (p70), Monocyte Chemotactic Protein (MCP)-1, IFN- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-6, Granulocyte Colony-Stimulating Factor (G-CSF), Apoptosis antigen (APO)-1/Fas and CD44 var(6). We found some of them to be associated with the cause of infertility while others were associated with oocyte fertilization and embryo quality, or were related to pregnancy chances following IVF. Both IgA and IgG type AEA were described in the study group. Their presence associated with IVF treatment results and  $\alpha$ -enolase was identified as one of the antigens.

Our data indicate that various infertility aetiologies are accompanied by distinct intrafollicular cytokine profiles. We also confirm that autoimmune mechanisms are associated with a deteriorated uterine micro-environment in infertile patients.

## TAR-DNA Binding Protein-43 and alterations in the hippocampus

**Tuomas Rauramaa<sup>1,2</sup>, Maria Pikkarainen<sup>3</sup>, Elisabet Englund<sup>4</sup>, Paul G Ince<sup>5</sup>, Kurt Jellinger<sup>6</sup>, Anders Paetau<sup>7</sup>, Irina Alafuzoff<sup>1,3,8</sup>** – <sup>1</sup>Department of Pathology, Kuopio University Hospital, Finland, <sup>2</sup>Institute of Clinical Medicine, University of Eastern Finland, Finland, <sup>3</sup>Institute of Clinical Medicine, Unit of Neurology, University of Eastern Finland, Finland, <sup>4</sup>Department of Pathology, Lund University Hospital, Sweden, <sup>5</sup>Department of Neurosciences, University of Sheffield, UK, <sup>6</sup>Institute of Clinical Neurobiology, Austria, <sup>7</sup>Department of Pathology, University of Helsinki, Finland, <sup>8</sup>Department of Genetics and Pathology, Rudbeck Laboratory, Uppsala University, Sweden

Degenerative and vascular changes are common in the ageing hippocampus. In this study we assessed the prevalence of hippocampal alterations in a large human post-mortem material. Lesions identified by hematoxylin-eosin staining were subdivided into either vascular or of other origin. Immunohistochemistry for transactive response binding protein 43 (TAR-DNA-binding protein-43 or TDP43) was assessed in the granular cell layer of the dentate gyrus. Among the 1388 subjects included there were 250 (18%) cases displaying hippocampal pathology and thus studied in detail with regard to neurodegenerative lesions. Altogether 18%, nearly one in five, of all cases with H&E pathology displayed TDP43 immunoreactive pathology in the granular cell layer of the hippocampus. This percentage increased to 43% when only those subjects were included with hippocampal pathology which was not considered to be of vascular origin. When only subjects with severe Alzheimer's disease pathology were included, 42% displayed TDP43-immunoreactive pathology, increasing to 60% when concomitant Alzheimer's disease and  $\alpha$ -synuclein pathology were present. Within this setting, we also observed that TDP43-immunoreactive pathology was present in 6% of the subjects with hippocampal pathology but without any signs of cognitive impairment. Based on these findings, when hippocampal pathology is detected by conventional staining, TDP43 pathology was observed in almost every fifth (18%) case. If the subject was cognitively impaired TDP43 pathology was present in a third (35%) and if the subject had severe concomitant Alzheimer's disease pathology, in 46%. Our findings justify assessment of TDP43 pathology in all cases where a pathological alteration is observed in the hippocampus using routine staining.

## Põlveliigese endoproteesimiste epidemioloogia Eestis 2004–2009

**Kristi Tael<sup>1,2</sup>, Kaur Kirjanen<sup>3,4</sup>, Aare Märtsen<sup>3,4</sup>, Raul Allan Kiivet<sup>5</sup>** – <sup>1</sup>TÜ tervishoiu instituudi doktorant, <sup>2</sup>TÜ Kliinikum, <sup>3</sup>TÜ traumatoloogia-ortopeedia kliinik, <sup>4</sup>TÜ Kliinikumi traumatoloogia-ortopeedia kliinik, <sup>5</sup>TÜ tervishoiu instituut

**SISSEJUHATUS.** Liigeste proteesimine on osteoartroosiga patsientide ravimeetod, mille abil patsient vabaneb valust, liigese funktsioon paraneb või taastub ning elukvaliteet paraneb. Rahvastiku vananemise tõttu suureneb suurte liigeste proteesimise vajadus pidevalt.

**EESMÄRK.** Selgitada esmaste ja korduvate põlveliigese proteesimisoperatsioonide arv 2004.–2009. aastal sõltuvalt patsientide soost, vanusest, elukohast ja võrrelda seda teiste riikidega.

**MATERJAL JA MEETODID.** Kasutatud on Eesti Haigekassa raviarvete andmeid, mis sisaldavad infot patsientide soo, vanuse, elukoha, esmase diagnoosi, operatsiooni, ravikestuse ja raviasutuse kohta. Arvutati esmaste ja kordusoperatsioonide esinemissagedus 100 000 inimese kohta. Naiste ja meeste keskmiseid vanuseid võrreldi ANOVA abil ning naiste osakaalu  $\chi^2$ -testiga.

**TULEMUSED.** Aastatel 2004–2009 tehti Eestis 7541 esmast põlveliigese proteesimist ja 371 revisjonproteesimist (4,7% kõigist operatsioonidest). Esmaste põlveliigese proteesimiste arv oli vahemikus 95,1–98,6 operatsiooni 100 000 inimese kohta, sh naistel 137,7 ja meestel 41,7 operatsiooni 100 000 inimese kohta. Enim on esmaseid proteesimisi vanuserühmas 70–79 a. Naiste keskmine vanus esmasel operatsioonil oli 68,6 a (95% CI = 68,3–68,7 a) ja meestel 66,6 a (95% CI = 66,1–67,0 a). Ajavahemikul 2004–2009 oli keskmine esmaste põlveliigese proteesimiste arv 100 000 inimese kohta suurim Pärnus (211,4) ja kõige väiksem Ida-Virumaal (72,1). Korduvate põlveliigese proteesimiste arv on kasvanud 4,4-lt 6,1-ni 100 000 inimese kohta. Naiste keskmine vanus revisjonil oli 68,4 a (67,3–69,5) ja meestel 65,6 a (63,2–67,8).

**KOKKUVÕTE.** Põlveliigeste endoproteesimiste arv on 2004–2009 püsinud samal tasemel, samuti ei ole muutunud patsientide soolis-vanuseline struktuur. Naised on meestest esmasel operatsioonil keskmiselt 2 a ja revisjonioperatsioonil 2,8 a vanemad. Esmaste põlveliigese proteesimiste arv Eestis meestel on väiksem kui Skandinaavia maades, naistel aga suurem Norrast ja Rootsis, võrreldav Taaniga ning väiksem kui Soomes.

## SUULISED ETTEKANDED: ÜLIÕPILASTE, ARST-RESIDENTIDE, TEADURITE JA ÕPPEJÕUDUDE SESSIOON

### Millised näitajad peegeldavad peremeditsiini kvaliteeti patsientide ja tervishoiutöötajate arvates?

Mariliis Perend<sup>1</sup>, Mari Petersen<sup>1</sup>, Anneli Rätsep<sup>2</sup>, Kadri Suija<sup>2</sup>, Ruth Kalda<sup>2</sup> – <sup>1</sup>TÜ arstiteaduse 3. kursus, <sup>2</sup>TÜ peremeditsiini õppetool

**TAUST.** Euroopa riikides on esmatasandi tervishoiu osutamiseks erinevaid mudeleid. EUPrimcare on seitset Euroopa riiki kaasav teadusuuring, mille eesmärgiks on hinnata esmatasandi teenuste kvaliteedi erinevaid aspekte ning tervishoiukulusid eri riikides. Teadaolevaid mõõdetavaid kvaliteedinäitajaid on palju, kuid milliseid hindavad esmatähtsaks patsiendid ja milliseid tervishoiutöötajad, ei ole teada.

**EESMÄRK.** Leida Eesti peremeditsiini kvaliteeti kirjeldavaid tunnuseid, mida hindavad olulisemateks patsiendid ja tervishoiutöötajad.

**MEETODID.** Uuring tehti kvalitatiivsel meetodil fenomenoloogilise uurimusena. Andmed koguti kolme poolstruktureeritud rühmaintervjuuga. Esimeses intervjuus osales 7 patsienti, teises 4 pereõde, kolmandas 6 arsti. Intervjuu küsimused käsitlesid kvaliteedi eri aspekte: kättesaadavust, võrdsust, asjakohasust ning rahulolu.

**TULEMUSED.** Kõikide uuringurühmade jaoks olid kvaliteetset peremeditsiini peegeldavad olulisemad tegurid kiire kättesaadavus, inimressursi vastavus vajadustele, arstiabi tõenduspõhisus, efektiivne ennetustegevus, personali suhtlemisoskus, patsiendi rahulolu, üksteist toetav meeskonnatöö, järjepidevus ja koostöö eriarstidega. Arstid vaatlesid peremeditsiini laiemalt, pidades tähtsamateks järgmisi näitajaid: kvaliteedi objektiivne hindamine (audit), hea eri- ja perearstide vaheline suhtlus, enesetäiendamise võimalused, töö õiguslik regulatsioon ning meditsiinitöötajate rahulolu. Lisaks rõhutati vajadust teadvustada, et peremeditsiini toimimise eest vastutavad peale arsti ka patsient ja riik. Õed hindasid häid protseduuride tegemise võimalusi, kuid nägid probleemi suures töökoormuses, mis kvaliteeti vähendab. Erinevalt tervishoiutöötajatest, hindasid patsiendid olulisteks veel võrdseid võimalusi peremeditsiini kättesaadavusel sõltumata sotsiaalsest staatusest ja piirkondlikest erinevustest ning mitmekesiste objektiivsete infomaterjalide olemasolu.

**JÄRELDUSED.** Perearstid, pereõed ja patsiendid pidasid enamasti oluliseks samu kvaliteedinäitajaid. Patsiendid ja õed tähtsustasid rohkem abi kättesaadavust, arstid töökorraldust. Uuringu tulemusena leitud tunnuseid saab kasutada peremeditsiini kvaliteedi hindamiseks.

Uuringut toetas Eesti Teadusfond (grant nr 7596).

### Erinevused perkutaanse koronaarinterventsiooni läbi teinud ägeda koronaarsündroomi ja stabiilse stenokardiaga patsientide suremuses (REPRO uuring)

Aet Saar<sup>1</sup>, Natalia Kapitan<sup>1</sup>, Henery Kroon<sup>1</sup>, Laura Lipping<sup>1</sup>, Ksenia Lodeikina<sup>1</sup>, Taavi Põdramägi<sup>2</sup>, Susan Sündema<sup>1</sup>, Mary Vaarpuu<sup>1</sup>, Alla Vishnevskaya<sup>1</sup>, Mai Blöndal<sup>3,4</sup>, Jaan Eha<sup>3,4</sup> – <sup>1</sup>TÜ arstiteaduskond, <sup>2</sup>TÜ üld- ja molekulaarpatoloogia instituut, <sup>3</sup>TÜ kardioloogia kliinik; <sup>4</sup>TÜ Kliinikumi südamekliinik

**EESMÄRK.** Hinnata erinevusi perkutaanse koronaarinterventsiooni (PKI) läbi teinud ägeda koronaarsündroomi (ÄKS) ja stabiilse stenokardiaga (SS) patsientide haiglasiseses ja ühe aasta suremuses.

**UURITAVAD JA MEETOD.** Uuringu valimi moodustasid 2008. aastal TÜ Kliinikumi hospitaliseeritud patsiendid, kellele tehti PKI. Andmed koguti retrospektiivselt haiguslugudest, lähtudes uuringuvormist. Andmed ühe aasta suremuse kohta saadi rahvastikuregistrist. Suremuse erinevusi uuringurühmade vahel hinnati mitme muutujaga regressioonanalüüsil, seejuures kohandati andmeid kahjustatud koronaararterite arvule ja vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni (VVEF) väärtusele.

**TULEMUSED.** Uuringu lõppvalimi moodustas 1039 patsienti, kellest 711 (68%) olid ÄKS- ja 328 (32%) SS-patsiendid. ÄKS-patsientide keskmine vanus ( $66 \pm 11$  a) ei erinenud oluliselt SS-patsientide omast ( $65 \pm 9$  a). SS-patsientidel oli oluliselt sagedamini anamneesis kroonilist südamepuudulikkust (53% vs 42%), müokardiinfarkti (42% vs 35%), PKId (34% vs 24%) ja hüpertensiooni (87% vs 78%). Samas suuremal osal ÄKS-patsientidest esines haigla eel südameseiskust (3,6% vs 0,3%), vastuvõtus Killipi klass  $\geq 3$  (7% vs 1%) ning VVEF  $< 40\%$  (13% vs 7%). ÄKS-patsientidel esines võrreldes SS-patsientidega oluliselt sagedamini  $\geq 3$  soone kahjustus (46% vs 36%), eesmise vatsakestevahelise haru stenoos üle 50% (77% vs 70%) ja parema koronaararteri stenoos üle 50% (63% vs 56%). Ravimite soovitamisel haiglas ega ambulatoorselt ei esinenud uuringurühmade vahel olulisi erinevusi. ÄKS-patsientidel oli oluliselt suurem haiglasine suremus (6% vs 1%), erinevused säilisid ka mitme muutujaga regressioonanalüüsis ( $p < 0,001$ ). Hinnates ühe aasta suremust hospitaliseerimisperioodil ellu jäänud patsientide seas, oli see ÄKS-patsientidel oluliselt suurem kui SS-patsientidel (8% vs 3%). Mitme muutujaga regressioonanalüüs alarühmade erinevusi ühe aasta suremuses siiski ei tuvastanud ning suremuse sõltumatuteks ennustajateks olid kõrgem vanus, Killipi klass  $\geq 3$  ja VVEF  $< 40\%$ .

**JÄRELDUS.** PKI-ks selekteeritud SS ja ÄKS patsientidel on pärast kohandamist põhitunnuste, kahjustatud koronaararterite arvu ja VVEF väärtuse suhtes, erinev haiglasine, kuid sarnane ühe aasta suremus.

## Karpaalkanalisündroomi kirurgilise ravi 5 aasta tulemuslikkuse sõltuvus preoperatiivsest injeksioonravist

Paul-Sander Vahi<sup>1</sup>, Mark Braschinsky<sup>2,3</sup>, Leho Kõiv<sup>2,3</sup> –

<sup>1</sup>TÜ arstiteaduse 4. kursus, <sup>2</sup>TÜ närvikliinik, <sup>3</sup>TÜ Kliinikumi närvikliinik

**TAUST.** Karpaalkanalisündroomi ravi võib olla kirurgiline või konservatiivne. Konservatiivne ravi hõlmab ka kohalikku injeksioonravi, mida käsitletakse eeskätt sümptomaatilise ravina, millele sageli järgneb lõpuks operatiivne ravi. Uurijatele teadaolevalt ei ole varem maailmas uuritud enne operatiivset ravi tehtud injeksioonravi mõju operatiivse ravi tulemusele.

**EESMÄRK.** Uurida karpaalkanali sündroomi operatiivse ravi tulemuslikkuse sõltuvust operatsioonieelsest injeksioonravist 5 aastat pärast operatsiooni.

**MEETODID.** Küsitlesime TÜ Kliinikumis 2005. aastal opereeritud karpaalkanalisündroomiga patsiente telefoni teel, kogudes andmeid süsteravi saamise kordade ning praeguse hetke ravi tulemuslikkuse ja taas tekkinud kaebuste kohta. Ravi tulemuslikkust palusime hinnata visuaal-analoogskaalal 100 punkti ulatuses, kus 100 punkti vastas täielikule kaebuste puudumisele ning 0 punkti raviefekti puudumisele. Taas tekkinud kaebustest käsitlesime öist ärkamist, paresteesiat, valu, lihaskõrkkust ning tuimust. Statistiline analüüs tehti PASW Statistics 18 (IBM, 2009) tarkvara abil.

**TULEMUSED.** Analüüsiks sobivast 174 käest oli täielikult paranenud 93 (53,4%). Kõigi kaebuste riskid olid suuremad nendel, kes said injeksioonravi, kuid statistiliselt oluliseks osutusid seosed öise ärkamise ( $p = 0,003$ ) paresteesiate ( $p = 0,003$ ) ning valuga ( $p = 0,038$ ). Täieliku paranemise ja süstide arvu vahel oli ebaoluline seos ( $p = 0,086$ ).

**JÄRELDUSED.** Enne karpaalkanali operatsiooni süsteravi saanud patsientidel esineb pikemas perspektiivis suurema tõenäosusega selliseid kaebusi nagu valu, paresteesiad ning öised ärkamised.

## Käeliste oskuste neuropsühholoogiline hindamine Alzheimeri tõvega patsientidel

Siret Oja<sup>1</sup>, Terje Matsalu<sup>1</sup>, Evelyn Tamme<sup>2</sup>, Margus

Ennok<sup>3</sup>, Ülla Linnamägi<sup>3</sup>, Liina Vahter<sup>2</sup> – <sup>1</sup>TÜ

arstiteaduse 6. kursus, <sup>2</sup>Tallinna Ülikooli psühholoogia instituut, <sup>3</sup>TÜ närvikliinik

**EESMÄRK.** Uuringu eesmärgiks on hinnata ideatoorse (IDA), ideomotoorse (IMA) ja konstruktsioonilise apraksia (KA) esinemist Alzheimeri tõvega (AT) patsientidel ning leida kõige tundlikumad neuropsühholoogilised testid, mis eristaksid AT-haigeid kognitiivse defitsiidita patsientidest.

**MEETODID.** Uuringusse kaasati 37 AT-haiget, kellest 23 olid järjest pöördunud TÜK närvikliinikusse ja 14 Tallinna Meremeeste haiglasse ambulatoorsele vastuvõtule. Tegime kõigil patsientidel vaimse seisundi miniuuringu (MMSE) ja küsisime nõusoleku käeliste oskuste testide tegemiseks. Seejärel täitis patsient uurija korraldusel keskmiselt 30–60 minuti kestel ülesanded. Sama teostati sooliselt ja ealiselt standarditud 32 kontrollrühma (KT) inimesega. Uuringust jäeti välja patsiendid (3 AT-haiget), kellel oli liiga raske kognitiivne häire (MMSE < 15), oluline takistav füüsiline puue või kes keeldusid uuringus osalemast. Neuropsühholoogiliste testidega hindasime kõiki kolme apraksiaüüpi. IDAd väljendab käte liigutuste seeriade ülesanne, IMAd käte asendite matkimise ning žestide ja objektide kasutuse matkimise ülesanne ja KAd Ruppi katse ning ruutude-kolmnurkade vaheldamise ülesanne. Lisaks hindasime seerialise sõrmenäpsu ja raja järgimise abil üldist mootorset liigutuskiirust ja liigutuste täpsust.

**TULEMUSED.** Keskmise vanuse (AT 73,7 ja KT 71,8 aastat) ja haridusaastate (AT 12,7 ja KT 12,9) poolest rühmad oluliselt ei erinenud. Kontrollrühm ja uuritav rühm erinevad statistiliselt olulisel määral kõigi kolme apraksiaüübi osas, kusjuures suurem erinevus tuleb välja IDAd ja IMAd peegeldavate testide abil. Suurimad erinevused olid liigutusjärgnevuste õppimist hindavas käte liigutuste seeriade ülesandes ( $Z = -5,25$ ;  $p < 0,0001$ ), käeasendite matkimisel mõlema käega ( $Z = -5,20$ ;  $p < 0,0001$ ) ja objektikasutuse imiteerimise ülesandes uurija näidise järgi ( $Z = -4,58$ ;  $p < 0,0001$ ). Lihtne mootorne soorituskiirus ja täpsus uuringurühmades statistiliselt ei erinenud.

**KOKKUVÕTE.** AT-haige käeliste oskuste hindamine on oluline nii diagnoosi täpsustamise seisukohast kui ka patsiendi iseseisva toimetuleku hindamiseks. Käeliste oskuste testid, eriti käteliigutuste seeriade ja käteasendite matkimise ülesanded, on tundlikud, et eristada AT-patsienti samaealisest kontrollrühma liikmest.

## Gliomide esinemissagedus ning gliomidega haigete elulemus ei ole Euroopa erinevates regioonides sarnane

Jana Jaal – TÜ hematoloogia-onkoloogia kliinik, RARECARE töörühm

**TAUST.** Kesknärvisüsteemi (KNS) kasvavad moodustavad täiskasvanutel ainult 1% kõikidest pahaloomulistest kasvajatest. Väikse esinemissageduse tõttu kuuluvad KNS-kasvajad RARECARE (*The Surveillance of Rare Cancers in Europe*) projekti raames moodustatud harva esinevate kasvajate nimekirja. RARECARE projekt on loodud Euroopa Komisjoni toel, et hinnata harva esinevate kasvajate esinemissagedust ning selliste kasvajatega haigete elulemust kogu Euroopas. Glioomid moodustavad KNSi pahaloomulistest kasvajatest ligikaudu 2/3.

**EESMÄRK.** Kirjeldada gliomide esinemissagedust ning gliomidega haigete elulemust Euroopa eri regioonides.

**MEETOD JA TULEMUSED.** Gliomide esinemissagedust hinnati aastatel 1995–2002 (andmed 64-st Euroopa vähiregistrist). Elulemust hinnati 2000.–2002. aastal diagnoositud gliomidega haigetel (andmed 46-st Euroopa vähiregistrist). Euroopas tervikuna oli gliomide esinemissageduseks 5,4 juhtu 100 000 inimese kohta aastas. Gliome esines sagedamini meestel: 6,3 juhtu 100 000 mehe kohta ning 4,5 juhtu 100 000 naise kohta aastas. Haigestumuskordajad 100 000 inimese kohta suurenesid vanuse kasvuga: 1,2 juhtu 0–14 a, 1,3 juhtu 15–24 a, 5,8 juhtu 25–64 a ning 11,9 juhtu  $\geq$  65 a seas. Vanuserühmas  $\geq$  65 a oli ajaperioodil 1995–2002 märgata ka haigestumuskordajate kasvutrendi. Vanuse järgi standarditud gliomide haigestumuskordajad olid kõige kõrgemad Ühendkuningriigis ja Iirimaa (5,7 juhtu 100 000 inimese kohta aastas), millele järgnesid Põhja-Euroopa 5,3; Kesk-Euroopa 4,8; Lõuna-Euroopa 4,4 ning Ida-Euroopa 3,5 juhuga 100 000 inimese kohta aastas. Euroopas tervikuna oli gliomihaigete 5 aasta elulemus 19,6%. Kõige kõrgem oli 5 aasta elulemus Põhja-Euroopas (22,8%), järgnesid Kesk-Euroopa (22,6%), Lõuna-Euroopa (19,2%), Ida-Euroopa (17,2%) ning Ühendkuningriik ja Iirimaa (16,6%).

**JÄRELDUS.** Kokkuvõtvalt võib öelda, et gliomide esinemissagedus ning gliomidega haigete elulemus ei ole Euroopa eri regioonides sarnane. See viitab võimalikele erinevustele haiguse riskitegurites, diagnostikameetodites ja ka ravivõimalustes (operatiivne ravi, kiiritusravi, keemiaravi). Nii näiteks on kiiritusraviks vajalike lineaarkiirendite hulk 1 miljoni inimese kohta kõige suurem Põhja-Euroopas, kuid kõige väiksem Ida-Euroopas ning Ühendkuningriigis ja Iirimaa.

## Aju metaboliitide spekter ja apraksia Alzheimeri tõvega patsientidel

Terje Matsalu<sup>1</sup>; Siret Oja<sup>1</sup>, Ülla Linnamägi<sup>2</sup>, Tiit Tomberg<sup>2</sup>, Margus Ennok<sup>2</sup> – <sup>1</sup>TÜ arstiteaduse 6. kursus, <sup>2</sup>TÜ närvikliinik

**TAUST.** Alzheimeri tõbi (AT) on sagedasim neurodegeneratiivne dementsus (üle 60% diagnoositud juhtudest). AT-haige ajus esinevad histopatoloogilised ja neurokeemilised muutused, mis kliiniliselt põhjustavad patsiendil kognitiivse võimekuse vähenemist. Süveneva degeneratsiooniga tekivad muutused aju ainevahetuse metaboliitide sisalduses, näiteks suureneb koliini (Cho), glutamaadi ja glutamiini (Glx), müoiinositooli (mI) ning väheneb N-atsetüülaspartaadi (NAA) sisaldus. Seda saab uurida vesinik-magnetresonants-spektroskoopia (H-MRS) meetodil.

**EESMÄRK.** Selgitada välja, kas AT korral kujunevad muutused aju metaboliitide spektris korreleeruvad kliinilise leiuga.

**MEETODID.** Uuringus osales ajavahemikul detsembrist 2010 kuni juunini 2011 järjestikusest TÜK närvikliinikusse pöördunud 21 AT-haiget (14 naist, 7 meest, keskmine vanus 71,5 aastat) neuropsühholoogiliselt kinnitatud diagnoosiga. Tegime kõikidele patsientidele vaimse seisundi miniuuringu (MMSE) ning nende nõusolekul erinevaid apraksia komponente (ideatoorne (IDA), ideomotoorne (IDM) ja konstruktiooniline (KA) apraksia) ning käte üldist võimekust hindavaid teste. Uuringust jäid välja patsiendid, kel oli raske kognitiivne defitsiit (MMSE < 15), testide sooritamist takistav füüsiline puue või kes tarvitasid kognitiivseid protsesse oluliselt mõjutavaid ravimeid. Uuritavatele tehti peaaegu magnetresonantsstomograafia koos magnetresonants-spektroskoopiaga üksikvokslimeetodil (TE 30 ms) *g. cinguli* dorsaalse osa ja vasaku parietaalsagara valgeainest. Leidsime metaboliitide suhtarvud referentsmetaboliitidega: NAA/Cr; Cho/Cr; Glx/Cr; mI3,55/Cr; NAA/mI3,55 ja NAA/mI3,64.

**TULEMUSED.** Uuritavate keskmine MMSE oli 21,6 $\pm$ 4 (SD). Võrreldes parietaalsagara valgeainega oli patsientide *g. cinguli* piirkonna NAA/Cr ja Cho/Cr oluliselt ( $p < 0,05$ ) madalam. Mõlemas ajupiirkonnas oli NAA/Cr oluliselt madalam, kui MMSE oli < 20 ( $p < 0,05$ ). Ka korreleerus MMSE tulemus olulisel määral NAA/Cr ja Cho/Cr näitajatega parietaalsagaras ( $r = 0,536$ ;  $p = 0,015$  ja  $r = 0,449$ ;  $p = 0,04$  vastavalt). Leidsime positiivseid korrelatsioone parietaalsagara NAA/Cr väärtuse ja käte-liigutuste seeria IDA näitaja ning *g. cinguli* NAA/mI3,55 väärtuse ning žestide matkimise ja objektide imiteerimise (IDA, IDM) näitajate vahel.

**JÄRELDUSED.** AT korral kujunevad muutused aju metaboliitide spektris, mis korreleeruvad ideatoorse ja ideomotoorse apraksia näitajatega.

## Puusaliigese endoproteesimise lühiajalised tulemused ühes haiglas (2002–2009) – erinevus haigla ja Eesti Haigekassa andmete vahel

Laura A. Hintser<sup>1</sup>, Kaur Kirjanen<sup>2</sup>, Margus Kelk<sup>3</sup>, Aare Märton<sup>2</sup> – <sup>1</sup>TÜ arstiteaduse 6. kursus, <sup>2</sup>TÜ traumatoloogia ja ortopeedia kliinik, <sup>3</sup>Lääne-Tallinna Keskhaigla

**EESMÄRK.** Uuringu eesmärk on analüüsida Lääne-Tallinna Keskhaigla (LTKH) ja Eesti Haigekassa (EHK) andmete erinevust eesmärgiga täiendada LTKH andmeid ja selgitada üleriigilise proteesiregistri vajalikkust.

**MEETODID.** LTKH ortopeedia osakonnas loodi 2002. aastal andmebaas, kuhu kanti kõik esmased puusaliigese endoproteesimised ja revisjonid (korduslõikused opereeritud liigesel). Tehti 845 primaarset puusaliigese endoproteesimist, millest 560 juhul oli tegu naistega (66,3%) ning 285 juhul meestega (33,7%). Revisjone tehti 21 juhul, mis annab revisjoni sageduseks 2,4%. Revisjoni põhjusteks olid aseptiline loksumine 9 juhul (43%), infektsioon 5 juhul (24%), luksatsioon 4 juhul (19%), implantaadi mehaaniline tüsistus 1 juhul (5%) ning 2 juhul oli tegemist muude põhjustega (10%).

**TULEMUSED.** Selle perioodi vältel oli LTKH andmebaasi kantud 21 revisjoni, kuid EHK andmebaasis oli registreeritud 30 revisjoni, see tähendab, et 9 revisjoni oli tehtud teistes Eesti haiglates. Revisjoni põhjusteks EHK andmetel oli aseptiline loksumine 11 juhul (37%), infektsioon 12 juhul (40%), luksatsioon 4 juhul (13%), implantaadi mehaaniline tüsistus 1 juhul (3%) ning 2 juhul oli tegemist muude põhjustega (7%). Üldine revisjonide hulk oli EHK andmetel 1,4 korda suurem. Kaplani-Meieri kõver näitab puusaliigese endoproteesi 2 aasta püsivuse erinevust: 98,6% LTKH andmetel ning 97,7% EHK andmetel.

**JÄRELDUSED.** LTKH ja EHK andmed puusaliigese endoproteesi 2 aasta püsivuse kohta erinevad (98,6%–97,7%). Üldine revisjonide hulk, võrreldes LTKH andmebaasiga, on EHK andmetel 1,4 korda suurem. Liigese endoproteeside püsivuse (kaugtulemuste) uurimiseks ja hindamiseks ei piisa haigla enda andmetest või haigla loodud andmebaasist – seda on võimatu teha ilma üleriigilise proteesiregistriga.

## *Lactobacillus fermentum* ME-3 indutseeritud seerumi glutatioonisalduse suurenemise määramine MALDI mass-spektromeetria abil

Kärt Seer<sup>1</sup>, Kristen Reinmann<sup>2</sup>, Tiiu Kullisaar<sup>3</sup>, Aune Rehema<sup>3</sup>, Kalle Kilk<sup>3</sup> – <sup>1</sup>TÜ arstiteaduse 6. kursus, <sup>2</sup>TÜ arstiteaduse 5. kursus, <sup>3</sup>TÜ biokeemia instituut

**TAUST.** On teada, et *Lactobacillus fermentum* (LF) ME-3 sisaldava toidu tarvitamine vähendab organismis söögi-järgset oksüdatiivset stressi ja lipoproteiinide sisaldust ning et ME-3 omab täielikku glutatiooni süsteemi, s.t sünteesi, transporti ja redokstsükli.

**EESMÄRK.** Otsida ME-3 tarvitamise järel inimese verest molekuli, oletatavalt peptiidi, mille kaudu see toime avalduda võiks.

**MATERJAL JA MEETOD.** 50 uuritavat (terved täiskasvanud) tarvitas kahe nädala vältel 200 ml LF ME-3 sisaldavat kefiiri. Uurimismaterjaliks oli enne eksperimendi algust ja lõpus võetud söögijärgse veenivere seerum. Materjali analüüsimiseks kasutasime MALDI (*matrix-assisted laser desorption/ionization*) tehnikat. MALDI on mass-spektromeetria meetod, kus analüüt segatakse UV-kiirgust neelava maatrikslahusega ning lahusti aurustumisel need kristalliseeruvad koos MALDI plaadil. Saadud maatriksi-analüüdi segu pommitatakse katoodi ja anoodi sisaldavas kambris UV-laseriga ning analüüdis sisalduvad polümeerid ioniseeruvad ja aurustuvad. Aurustunud polümeerid liiguvad vastavalt oma laengule katoodi või anoodi suunas, vastava elektroodi jõudmise aeg sõltub polümeeri massist. Mõõdetakse massi-laengu suhe ja selliste signaalide hulka/intensiivsust.

Enne MALDI kasutamist töötlesime seerumeid, et eraldada neist suuremaid valgumolekule ning suurendada analüüsi tundlikkust. Filtreerisime seerumist välja väiksemad kui 10 000 D massiga osakesed. Materjali kontsentreerimiseks seda lüofiliseeriti ja seejärel lahustati 40 korda väiksemas lahusti (vee) hulgas. Magnet-terakeste abil eraldati peptiidid.

**TULEMUSED JA JÄRELDUSED.** Kahe molekuli sisaldus seerumites erines oluliselt enne ja pärast sekkumist: 1) m/z suhtega 304–309 ehk glutatioon ja 2) m/z 1466–1469, mis on tõenäoline ME-3 produtseeritud või indutseeritud ühend. Praegu puudub meil tehniline võimekus selle ühendi identifitseerimiseks. Ka see meetod näitab GSH hulga suurenemist 2-nädalase ME-3 kefiirijoomise järel (siiani on näidatud paranenud GSSG/GSH suhet, vähem GSH tõusu). Redoks-suhe kontrollib/reguleerib mitmete raku põhiliste sündmuste ja faktorite funktsionaalsust (sealhulgas transkriptsioonifaktoreid). Edasist arutelu vajab, kas MALDI kasutamise puhul seerumi kontsentreerimine annab uuringule reaalselt lisaväärtust uuritavate ühendite väikeste kontsentratsioonide juures.

## Particle size distribution of granules in tablets

Satu Lakio, Osmo Antikainen, Jouko Yliruusi – Division of Pharmaceutical Technology, University of Helsinki, Finland

**PURPOSE.** The purpose of this study was to determine particle size distribution at various points during continuous tablet manufacturing.

**METHODS.** Theophylline anhydrate and  $\alpha$ -lactose monohydrate were granulated with an aqueous solution of polyvinylpyrrolidone using an instrumented fluid bed granulator (Glatt WSG 5). Granules were tableted using an instrumented eccentric tableting machine (Korsch EK0). The upper punch forces were collected during the tableting process. Approximately after every 100 tablets, 10 tablets were collected during tableting. Also powder samples which had the same mass as the tablets were collected for particle size determination. Sampling points for particle size measurements were determined according to the upper punch force behaviour. Particle size was measured using the Parsum® equipment (IPP 70).

**RESULTS.** An evident correlation was detected between the upper punch force and tablet weight. In addition, particle size was noted to be smaller when the force and tablet weight were larger. Smaller particles can fill the mould more efficiently than larger particles, leading to production of a heavier tablet. Broad particle size distribution induces segregation, which affects the tableting force and tablet weight.

**CONCLUSION.** In conclusion, particle size distribution changes during the tableting process because of the segregation and compaction phenomena.

## Nanoparticles as systems for improving the bioavailability of poorly soluble natural molecules

Alexander Shikov<sup>1</sup>, Olga Pozharitskaya<sup>1</sup>, Inna Miroshnyk<sup>2</sup>, Sabiruddin Mirza<sup>2</sup>, Marina Karlina<sup>1</sup>, Valery Makarov<sup>1</sup>, Jyrki Heinämäki<sup>2,3</sup>, Jouko Yliruusi<sup>2</sup>, Raimo Hiltunen<sup>2</sup> – <sup>1</sup>St. Petersburg Institute of Pharmacy, Russia, <sup>2</sup>Division of Pharmaceutical Technology, University of Helsinki, Finland, <sup>3</sup>Department of Pharmacy, University of Tartu, Estonia

Bioavailability describes the part of an administered dose of an unchanged drug that reaches the systemic circulation. It has been estimated that roughly 40% of new compounds have poor bioavailability that is often associated with aqueous insolubility. According to the Biopharmaceutics Classification System, flavonoids, terpenes and benzochinones are Class II drugs which exhibit low solubility and slow dissolution rate from solid oral dosage forms. Development of innovational effective systems for drug delivery is one of the priority tasks in modern pharmaceutical industry.

Solid nanodispersions for delivery of taxifolin, betulin and coenzyme Q10 were developed and characterized and their bioavailability was studied. Polyvinylpyrrolidone, lactose and polyethylene glycol were used for preparation of solid formulations.

Mean sizes of particles in nanodispersions were 50–200 nm, mainly round and smooth nanoparticles were formed as observed by scanning electron microscopy and measured by photon correlation spectroscopy. Complementary analytical techniques were employed to verify the physical state of the drug in the formulations. The XRPD patterns of the nanodispersions displayed no sharp diffraction peaks attributable to the crystalline drug. DSC thermograms of the nanodispersions yielded no melting endotherm attributable to the crystalline drug. Comparison of the Raman spectra of the nanodispersions and the starting materials showed clearly differing spectra, signifying the formation of H-bonds between the drug and the polymer.

*In vitro* dissolution the behaviour of the nanodispersion of taxifolin was shown to be superior to that of either the pure drug or a drug-polymer physical mixture, reaching 90% of taxifolin released after 30 min. Incorporating betulin substance into a nanosystem allowed to significantly (an average of 6.6) increase its bioavailability *in vitro*. The bioavailability of coenzyme Q10 from nanoformulation was in 2 times higher compared with the bioavailability of the substance in experiments on rats.

Several mechanisms, including particle size reduction, loss of crystallinity, and stabilization of substances in nanodispersions are proposed to account for the increased dissolution rate of drugs from developed nanoformulations.

## Vananemisega seotud energiaülekanne ja glükolüüsisüsteemide ensüümide aktiivsuse muutused müoblastides

Liidia Smirnova<sup>1</sup>, Margus Eimre<sup>2</sup> – <sup>1</sup>TÜ proviisoriõppe 5. kursus, <sup>2</sup>TÜ üld- ja molekulaarpatoloogia instituut

**TAUST.** Vananemise käigus tekkiva lihasmassi kao ja lihaste nõrkuse üheks oluliseks põhjuseks peetakse ka vanade lihaste halba regeneratsioonivõimet, mille põhjuseks võivad olla energeetilise metabolismi häired lihaskude regeneratsiooni eest vastutavates satelliitrakkudes ehk müoblastides. Nende muutuste kohta pole senini veel piisavalt infot.

**EESMÄRK.** Uurida, kas müoblastides esinevate energiaülekanne ja glükolüüsi süsteemide ensüümide aktiivsused muutuvad replikatiivse ja *in vivo* vananemise käigus.

**MATERJAL JA MEETODID.** Eksperimentides kasutati 15 inimese (7 noore, 20–26 a ja 8 eaka, 70–81 a) *musculus vastus lateralis*'est võetud bioptaate, millest eraldati müoblastid ja kasvatati neid rakukultuurina, teostades *in vivo* vananemise uurimiseks 2 ümberkülvi ehk passaaži. Replikatiivse vananemise uurimiseks kasvatati müoblaste rakukultuuris oluliselt kauem, tehes 6 passaaži. Seejärel valmistati homogenaadid müoblastide töötlemisel ultraheliga. Püruvaatkinaasi (PK), heksokinaasi (HK), adenülaatkinaasi (AK) ja kreatiinkinaasi (CK) aktiivsuste määramiseks kasutati spektrofotomeetrilist meetodit.

**TULEMUSED.** HK, AK ja CK aktiivsused olid kõige kõrgemad noorte lihaste 2. passaaži müoblastides, keskmised väärtused ja standardvead vastavalt  $0,058 \pm 0,006$ ;  $0,49 \pm 0,03$ ;  $0,21 \pm 0,04$ . PK keskmine aktiivsus oli aga noorte lihastest saadud 2. passaaži müoblastidel arvuliselt kõige väiksem  $1,12 \pm 0,27$ , kuid erinevus teiste homogenaatidega polnud statistiliselt oluline. Ka HK aktiivsus jääb kõikides uuritud rühmades peaaegu muutumatuks. AK aktiivsus aga kahaneb noorte lihastest saadud müoblastidel 6. passaažis 14% võrra ( $p < 0,05$ ) ning CK aktiivsus 53% võrra ( $p < 0,01$ ). Eakate uuritavate lihastest saadud müoblastidel on võrreldes noorte rühma lihastest saadud müoblastidega AK aktiivsus 21% ( $p < 0,01$ ) ja CK aktiivsus 35% ( $p < 0,05$ ) võrra väiksem. 6. passaažis olid eakate lihastest saadud müoblastidel AK ja CK aktiivsused võrreldes noorte lihaste 2. passaažiga veelgi enam vähenenud, vastavalt 31% ( $p < 0,01$ ) ja 68% ( $p < 0,001$ ).

**JÄRELDUSED.** *In vivo* ja *in vitro* vananemine vähendavad oluliselt rakusiseses energiaülekanndes osalevate AK ja CK aktiivsusi müoblastides. Glükolüüsisüsteemi ensüümide aktiivsuse muutused müoblastide vananemisel ei osutunud statistiliselt oluliseks.

## Real-time image-based investigation of spheronization and fluid bed drying of different pharmaceutical pellet formulations

Anneleen Burggraeve<sup>1</sup>, Niklas Sandler<sup>2</sup>, Jyrki Heinämäki<sup>3</sup>, Heikki Räikkönen<sup>4</sup>, Jean Paul Remon<sup>5</sup>, Chris Vervaeet<sup>5</sup>, Jouko Yliruusi<sup>4</sup>, Thomas De Beer<sup>6</sup> – <sup>1</sup>Laboratory of Pharmaceutical Process Analytical Technology, Belgium, <sup>2</sup>Pharmaceutical Sciences Laboratory, Åbo Akademi University, Finland, <sup>3</sup>Department of Pharmacy, University of Tartu, Estonia, <sup>4</sup>Division of Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmacy, University of Helsinki, Finland, <sup>5</sup>Laboratory of Pharmaceutical Technology, Ghent University, Belgium, <sup>6</sup>Laboratory of Pharmaceutical Process Analytical Technology, Ghent University, Belgium

Extrusion-spheronization (ES) is a frequently used agglomeration process in pharmaceutical industry to manufacture spherical solid units or pellets with a narrow size and shape distribution. In this study, photometric stereo imaging (FlashSizer 3D, FS3D) was applied in real-time during the final steps of the ES process (spheronization and drying). In addition to the pellet size distribution of undispersed (wet) samples, the imaging technique captured visual information on pellet shape and surface brightness. Anhydrous theophylline and MCC were dry-mixed in a 1:1 ratio and purified water was added as a granulation liquid. For the spheronization study, pellets with 3 levels of granulation liquid (40% w/w, 43% w/w and 46% w/w on the basis of wet mass) were manufactured 3 times. For the fluid bed drying study, wet pellets were dried at two inlet air temperature levels (50°C and 59°C) in a small-scale fluid bed granulator. Samples taken from the pellet bed were analysed at-line using FS3D and Raman spectroscopy and off-line via loss on drying. Comparison of at-line obtained FS3D data for each 3 replicate batches showed an increase in spheronization reproducibility with an increasing amount of granulation liquid. Particle size variation between the replicates decreased with increasing water levels. This decrease in standard deviation was more pronounced for the smallest and median sized particles (D10 and D50). Furthermore, the at-line obtained images revealed the evolution of pellet formation in real-time. Particle size distributions and visual image information were both used to characterize the spheronization behaviour of different formulations. During fluid bed drying of the wet pellets, theophylline monohydrate was converted to the stable anhydrous form. The FS3D measured brightness value changes occurring on the surfaces of pellets during drying corresponded to reductions in residual moisture content and drug solid state transitions. Due to the rapidness of the technique with regard to sample preparation, sample measurement and the acquisition of results in combination with the possibility to measure undispersed (wet) samples, valuable information on spheronization and drying characteristics of different formulations was obtained in real-time.

## Heksokinaasi ja oksüdatiivse fosforüülimise seos inimese *musculus vastus lateralis*'es

Jevgeni Rušai<sup>1</sup>, Margus Eimre<sup>2</sup> – <sup>1</sup>TÜ arstiteaduse 5. kursuse, <sup>2</sup>TÜ üld- ja molekulaarpatoloogia instituut

**TAUST.** Heksokinaasi (HK) seost mitokondrites toimuva oksüdatiivse fosforüülimisega (OKSFOS) südamelihases on meie laboris uuritud oksügraafilisel meetodil ja kasutatud sama meetodit ka skeletilihaste uurimisel. Et muutused skeletilihastes on oksügraafial raskesti detekteeritavad mitokondrite väikese hulga tõttu, oleme käesolevas töös kasutanud inimese skeletilihase uurimisel spektrofotomeetrilist meetodit.

**EESMÄRK.** Selgitada, kas HK seos OKSFOSiga esineb ka inimese *musculus vastus lateralis*'es (MVL) ning kuidas mõjutab seda vananemine ja füüsiline inaktiivsus.

**MATERJAL JA MEETODID.** Eksperimentides kasutati 17 uuritava (7 noore, vanusega 20–26 a, 7 eaka füüsiliselt aktiivse, 65–81 a ja 3 eaka inaktiivse, 70–81 a isiku) MVList võetud bioptaate. Lihaskiududelt eemaldati rakumembraan, mõõdeti HK aktiivsus spektrofotomeetriliselt glükoos-6-fosfaatdehüdrogenaasi 2 U/ml, NADP 1 mM, ATP 0,1 mM ja glükoosi 10 mM juuresolekul ilma mitokondrite hingamissubstraatideta, siis lisati glutamaat (Glut) 10 mM ja malaat (Mal) 2 mM ning lõpuks atraktüloosiid (Atr) 0,1 mM, mis blokeerides ADP sisenemise mitokondrisse, peatab OKSFOSi ning seetõttu peeti HK aktiivsus Atr juuresolekul OKSFOSiga seostumatuks. HK aktiivsuse vähenemist Atr toimel tõlgendati kui OKSFOSiga seotut.

**TULEMUSED.** HK aktiivsuse keskmine väärtus inimese skineeritud MVLis oli ühes standardveega  $0,120 \pm 0,016$  mmool/min/g koe kohta. Keskmine HK aktiivsus Glut ja Mal lisamisel kasvas ning Atr lisamisel vähenes võrreldes eelneva tasemega vastavalt  $0,037 \pm 0,009$  ja  $0,043 \pm 0,007$  mmool/min/g koe kohta. Atr toimel vähenes HK aktiivsus eranditult kõigis preparaatides ( $p = 0,000007$ ). HK aktiivsused nii Glut/Mal kui ka Atr juuresolekul noorte ja eakate uuritavate lihastel oluliselt ei erinenud. Eakate füüsiliselt inaktiivsete grupis oli aga OKSFOSiga seotud HK suhe seostumata ensüümi, võrreldes aktiivse grupiga, suurenenud vastavalt  $67 \pm 17\%$  ja  $30 \pm 4\%$  ( $p = 0,006$ ). Noorte lihaste grupi vastav näitaja  $48 \pm 7\%$  ei olnud statistiliselt kummastki grupist erinev.

**JÄRELDUSED.** Inimese *musculus vastus lateralis*'es on HK funktsionaalses seoses OKSFOSiga. Vananemine ei muutnud HK aktiivsust ega selle seost OKSFOSiga. Füüsiline inaktiivsus ei suurendanud eakate lihastes HK aktiivsust, aga suurendas selle seostatust OKSFOSiga.

## Alzheimeri tõve 5xFAD-loomumudeli ajupatoloogia ja kognitsioon

Kirke-Hellen Kukumägi<sup>1</sup>, Kristiina Lepik<sup>2</sup>, Katrin Sonn<sup>3</sup> – <sup>1</sup>TÜ arstiteaduse 3. kursuse, <sup>2</sup>TÜ arstiteaduse 5. kursuse, <sup>3</sup>TÜ farmakoloogia instituut

**TAUST.** Alzheimeri tõbi (AD) on progresseeruv neurodegeneratiivne haigus, mille geneesis on roll ajus ladesuval amüloidil ning mikroglia aktivatsioonis. 5xFAD-hiired on AD transgeenne loomumudel. Usaldusväärse AD-mudelis peaks ilmneva progresseeruv AD-sarnane ajupatoloogia ja kognitiivne defitsiit.

**EESMÄRK.** Uurida 5xFAD-hiirte ajupatoloogia ja kognitiivsete võimete dünaamikat. Kõigis katsetes kasutati 2 ja 6 kuu vanuseid 5xFAD ja metsikut tüüpi (WT) hiiri, 5–8 looma rühmas.

**MEETODID.** Ajupatoloogia hindamiseks hiired anesteeriti, perfuseeriti 0,9% NaCl ja ajud postfikseeriti 4% paraformaldehüdiga. Koronaartasapinnas lõigatud 40 µm ajulõigud värviti Kongo punasega amüloidi ja Iba-1 vastaste antikehadega mikroglia visualiseerimiseks. ImageJ programmiga mõõdeti hipokampuses ja amügdalas vastavad amüloidi ja mikroglia värvingu poolt hõivatud pindalad, amüloidi puhul tehti ka partikkelanalüüs.

Katse Morrise vesipuuriga kestis 6 päeva. Läbi paistmatu veega basseini (Ø 1,5 m, sügavus 60 cm) paigutati veepinnast allapoole peidetud platvorm. 1.–5. päeval toimus 2 katset, igas 3 ujumiskorda (max 60 s) platvormi leidmiseks. 5. päeval oli platvorm nähtav. 6. päeval platvorm eemaldati ja mõõdeti platvormiga sektoris viibitud aja osakaal basseinis viibitud ajast. Katse eel lasti hiirtel basseinis kohaneda 30 s, seejärel asetati platvormile. Igal katsel asetati hiir vette kolmest erinevast sektorist. Mõõdeti platvormi leidmise kiirus, VideoMot2 programmiga salvestati loomade ujumiskiirused ja trajektoolid.

**TULEMUSED.** 2. kuul on 5xFAD-hiirtel Iba-1 värvingu poolt hõivatud pindala osakaal oluliselt suurem kui WT-l nii amügdalas ( $6,37 \pm 0,98$  vs  $1,63 \pm 0,42\%$ ,  $p = 0,002$ ) kui ka hipokampuses ( $5,45 \pm 1,13$  vs  $2,36 \pm 0,57\%$ ,  $p = 0,041$ ), erinevus WT-hiirtega süveneb 6. elukuuks. 6. kuul on 5xFAD-hiirtel suuremad amüloidnaastud, mis hõivavad suurema pindala kui 2. kuul, nii amügdalas ( $49,63 \pm 1,07$  vs  $37,32 \pm 2,24$  µm,  $p = 0,0008$ ) kui ka hipokampuses ( $42,20 \pm 1,30$  vs  $31,26 \pm 2,65$  µm,  $P = 0,006$ ). 2. kuul on 5xFAD-hiirte ujumiskiirus ja nägemine sarnane WTga; oluliselt aeglasem on õppimine ning puudub erinevus mälus. 6. kuul on 5xFAD-hiirte ujumiskiirus oluliselt madalam WT omast, õppimisvõime ja mälu seega näiliselt halvemad.

**JÄRELDUS.** Vaatamata progresseeruvale amüloidoosile ja mikrogliaosile ei süvene 5xFAD-hiirte mäluhäire.