

Kaasasündinud südamerikked täiskasvanutel

Sirje Kõvask – TÜ Kliinikumi südamekliinik

Võtmesõnad: spetsialiseeritud abi, nooruki üleminek lastekardioloogilt kardioloogi jälgimisele, rütmihäired, tsüanoosiga kongenitaalsed rikked, infektsioosse endokardiidi profülaktika, kehakultuur ja sport

Tänu lastekardioloogia ning kaasasündinud südamerikete kirurgia arengule viimase 30 aasta jooksul elab lähemas tulevikus maailmas kongenitaalse rikkega, opereeritud või opereerimata täiskasvanuid rohkem kui kongenitaalse rikkega lapsi. Levinud on nimetus GUCHi (*grown-up congenital heart disease*) patsiendid. Kui kaasasündinud südamerikete kirurgia algusaastail elas vähem kui 20% kongenitaalse rikkega lastest täiskasvanueani, siis tänapäeval sureb enamik neist täiskasvanueas. Seega on tekkinud uus põlvkond kardioloogilist abi vajavaid täiskasvanuid, kuid vastavat spetsiifikat tundvaid spetsialiste pole koolitatud. Täiskasvanute kardioloogid tunnevad end ebakindlalt kaasasündinud südamerikete anatoomias, hemodünaamika häiretes ning operatsioonimeetodites, lastekardioloogid aga täiskasvanute probleemides: sport, rasedus, sotsiaalsed probleemid, südame isheemiatõbi jm. Seega on ainus võimalus nende inimeste probleeme lahendada, kasutades multidistsiplinaarset meeskonda.

Enamikus maades on kaasasündinud südameriketega täiskasvanute jälgimise süsteem alles loomisel. 1994. aastal loodi Euroopa Kardioloogide Seltsi GUCHi-töörühm eesmärgiga integreerida laste ja täiskasvanute kardioloogiline teenistus, välja töötada soovitusel kaasasündinud südameriketega täiskasvanute jälgimiseks, uuringuteks ja raviks ning muuta noorukite üleminek täiskasvanute kardioloogilise abi süsteemi hõlpsamaks. Selle tööga on kaugemale jõutud Suurbritannias, kus esimene GUCHi-keskus loodi 25 aastat tagasi, aga ka Hollandis. Ka nendes maades puudub täielik ülevaade GUCHi-patsientide arvust ning koosseisust ning tavakardioloogi probleemid on samad mis meil Eestis: tihti puuduvad noorel täiskasvanul andmed eelnevate uuringute, operatsiooni jm kohta, puudub GUCHi-andmebaas, mistõttu kardioloog tunneb end ebakindlalt ega tea, kuhu GUCHi-patsient edasisteks uuringuteks saata. Näiteks Hollandis on eeldatavast GUCHi-patsientide hulgast kardioloogi külastanud ainult 40% (1). GUCHi-populatsioon suureneb ja vananeb, kuna kasutusele võetakse uusi diagnoosimis- ja operatsioonimeetodeid, kardiokirurgia areng on kiire ning tänu paremale postoperatiivsele elulemusele jõuavad esmakordselt kolmandasse eludekaadi kombineeritud kongenitaalse rikkega patsiendid. 2003. aastal andis Euroopa Kardioloogide Selts välja juhendi nende patsientide käsitlemiseks (2). Otstarbekaks peetakse luua 5–10 miljoni elaniku kohta üks GUCHi-keskus, kus koguneb andmepank ning kust saavat vajaliku teavet nii arstid kui ka patsiendid.

MEDITSIIINIABI KAASASÜNDINUD SÜDAMERIKKEGA TÄISKASVANUTELE

Iga patsient peaks olema vähemalt üks kord külastanud spetsialiseeritud GUCHi-keskust, et selgitada tema seisund ning planeerida edasine konsultatsioonide sagedus ning sekkumiste vajadus. Patsientide jälgimine on jagatud kolmele tasandile:

1. Jälgimine spetsialiseeritud keskuses, kus on olemas multidistsiplinaarne meeskond täiskasvanute kardioloogi juhtimisel (lastekardioloog, interventsionaalne kardioloog, (laste)kardiokirurg, elektrofüsioloog, günekoloog jt). Siia kuulub 20–25% GUCHi-patsientidest – kombineeritud kaasasündinud rikkega patsiendid, kelle prognoos on ebaselge, esineb kordusoperatsioonide/-interventsioonide vajadus ning komplikatsioonide oht või tavakardioloogile võõras seisund (nt Fontani vereringe).
2. Jälgimine on jagatud täiskasvanute spetsialiseeritud kardioloogiakeskuse ja spetsialiseeritud GUCHi-keskuse vahel – siia kuulub 35–40% patsientidest, vajalik on perioodiline spetsialisti konsultatsioon (nt Fallot' tetraad radikaalse korrektsiooni järel).
3. Mittespetsialiseeritud tase: 40% patsientidest, kellel on lihtsad korrigeeritud rikked, spetsialisti konsultatsioon vajalik harva, kuid alati seisundi halvenemisel ja enne igat interventsiooni / mittekardiokirurgilist operatsiooni.

Arvestades kaasasündinud südamerikete esinemissagedust (0,8%), peaksid GUCHi-patsiendid täiskasvanueas moodustama arvestuslikult 5–8% kardioloogilisest kontingendist. Seega on GUCHi-patsiente suhteliselt vähe, kuid kardioloogi vastuvõtul kulub niisuguse haige jaoks kolm korda rohkem aega kui nn tavahaige jaoks ja mõistetav on ka ebakindlus soovitude andmisel, sest patoloogia on võõras. Probleeme võib tekkida ehodiagnostikaga, kuna spetsiifiline ventrikliite geomeetria, läbitehtud operatsioon, „uus“ hemodünaamika, vatsakeste teistsugused mahukoormused, krooniline

hüpokseemia jne alluvad halvasti tavalistele ehokriteeriumitele. GUCHi-patsiendi ehokardiograafilisel jälgimisel tuleb lähtuda „uue“ hemodünaamika loogikast. Vasaku vatsakese funktsiooniga niisama tähtis või veel tähtsamgi on parema vatsakese süstoolse funktsiooni hindamine, sest mitmete rikete korrektsiooni järel võib kaugtulemusena areneda parema südamepoole puudulikkus. GUCHi-patsientide eluea pikendamise eelduseks on pidev kompetentne jälgimine ning õigel ajal tehtud adekvaatsed sekkumisotsused. GUCHi-haigete ravi ning uuringud on oluliselt kulukamad, kuna sageli on vajalikud korduvad operatsioonid ja/või interventsioonid. Praegune suundumus ongi just reoperatsioonide asendamine interventsionaalse kardioloogia meetoditega (nt aordi koarktatsiooni või aortopulmonaalise šundi stenoosi dilateerimine koos stentimisega). Seega on oluline teadvustada, et kardiale seisundi halvenemisel vajab GUCHi-patsient kardiokirurgilist konsultatsiooni spetsialiseeritud keskuses edasise ravitaktika otsustamiseks.

TEISMELISE ÜLEMINEK LASTEKARDIOLOOGILT KARDIOLOOGI JÄLGIMISELE

80% kongenitaalse rikkega opereeritud või mitteopereeritud lastest jõuab täiskasvanuikka. Seetõttu on nooruki lastekardioloogi juurest kardioloogi juurde ülemineku korraldamine tõsine probleem (3). Patsiendi ja perekonna nõustamine peaks algama 12 aasta vanuses, üleminek kardioloogi jälgimisele aga olenevalt arengutasemest ja kaasuvast patoloogiast 16–18 aasta vanuses. Nooruk ja perekond peavad olema üksikasjalikult informeeritud nii prognoosi, võimalike komplikatsioonide, reoperatsioonide, edasise ravi kui ka konsultatsioonide sageduse suhtes. Kindlasti tuleb käsitleda medikamentide kõrvaltoimeid, koosmõju alkoholi ja narkootikumidega. Vajalik on selgitada seisundi halvenemise sümptomeid. Perekond peab saama detailse etappepikriisi koos eelnenud uuringute, interventsioonide ja operatsioonide kirjeldustega. Kõik see nõuab aega ja

kannatust ning korduvaid konsultatsioone. Vajalik on nooruk vabastada perekonna ülehooldisest, läbi mõelda iseseisva elu ohud (lennureisid, sukeldumine jm), kiire abi saamise võimalused reisidel ja kodust eemal oles. Ülevaate nooruki kardiaalset seisundist ning probleemidest peab saama ka perearst. See osutub eriti vajalikuks mittekardio-kirurgiliste operatsioonide planeerimisel ning seisundi järsu halvenemise korral. Nõustada tuleb haridustee, elukutse valiku (sõltuvalt intellektuaalsest arengust, kaasuivatest sündroomidest, aju isheemilisest kahjustusest jm), aga ka pere planeerimise suhtes. Südamerikkega naisel on risk saada südamerikkega laps 3–5%, mistõttu raseduse korral on soovitatav nii geneetiku konsultatsioon kui ka loote ehokardiograafiline uurimine. Selgitada tuleb raseduse riske, lubatud kontratseptsiooni meetodeid (4). Noorukitel on tõsised psühhosotsiaalsed probleemid: hirm oma tervise ja tuleviku pärast, madal enesehinnang, mida võimendavad füüsilised puuded (armid rindkerel, rindkere deformatsioon jt). Sage dane on tõrjutus kaaslaste poolt, suhtlemisraskused, raskused tööturul, probleemid elukindlustuse taotlemisel. Mitmes riigis on loodud patsientide organisatsioonid, kus GUCHi-patsiendid saavad tuge ja teadmisi, seda ka Interneti teel (nt www.guch.org.uk).

ARÜTMIAID JA TEHISRÜTMURID

Põhiline kaasasündinud südamerikkega täiskasvanu hospitaliseerimise põhjus on rütmihäired. Rütmihäirete olemus sõltub rikket tingitud südameõõnte dilatatsioonist ja müokardi fibroosist, operatsioonimeetodist, armistumisest, vatsakeste düsfunktsioonist ja residuaalsest hemodünaamika häirest. Rütmihäired on neil haigetel haigestumise ja suremuse suurenev põhjus (5). Supraventrikulaarsed rütmihäired on sagedasemad kui ventrikulaarsed. Pärast kodade tasemel tehtud korrektsioone (Senningi, Fontani operatsioon, kodade vaheseina defekti sulgemine) on sage dane siinussõlme düsfunktsioon, aastate möödumisel sage-

neb supraventrikulaarne tahhükardia (intra-atriaalne *re-entry* tahhükardia või kodade laperdus) (6, 7). Pärast Fallot' tetraadi radikaalset korrektsiooni on sagedasimaks rütmihäireks kodade laperdus, kuid parema vatsakese dekompenseerumise korral esineb ka QRS-kompleksi pikenedust ning ventrikulaarset tahhükardiat, mis on halva prognoosi tunnus (8). Kõige sagedamini esineb ventrikulaarseid rütmihäireid aordiklapi steenoosi korral.

Rütmihäirete medikamentoosne ravi on raskendatud antiarütmikumide kõrvaltoimete tõttu ega ole tihti tõhus. Paremaid tulemusi on saadud amiodaroonraviga (9). GUCHi-patsientide rütmihäirete korrektsioon kateeterablatsiooni teel ei anna nii häid tulemusi kui normaalse struktuuriga südame puhul komplitseeritud ning mitmeste supraventrikulaarsete *re-entry*'de tõttu (10). Seetõttu suureneb nende patsientide rütmihäirete ravis kirurgilise vahelesegamise osa. Elektrokardiostimulaatori paigaldamine võib olla raskendatud nii ebatavalise südame anatoomia, raskendatud juurdepääsu tõttu südamele kui ka intrakardiaalsete šuntide olemasolu tõttu. Eelistatakse südamesageduse kontrolli ning kahe kambri stimulatsiooniga (DDDR) tehisrütmureid. Suure trombemboolilise riski puhul pole endokardiaalsed elektroodid soovitatavad. Tulevikus on kindlasti oodata elektrofüsioloogia osa suurenemist GUCHi-patsientide kompleksses ravis.

TSÜANOOSIGA GUCH-I-PATSIENDID

Paremalt vasakule šundi ja hüpokseemia tõttu tekib hulk hematoloogilisi probleeme, mis mõjutavad paljude elundite tööd. Sekundaarne erütrotsütoos tõstab vere viskoossuse suurenemise tõttu ajuinfarkti ohtu. Enamikul patsientidest on erütropoees kompenseeritud ja hemoglobiinisisaldus stabiilne. Aadrilaskmist peetakse näidustatuks vaid juhul, kui hemoglobiin on üle 200 g/l ja hematokrit üle 65%. Niisuguse erütrotsüütide arvu juures tekib hüperviskoossuse sündroom peavalu, tähelepanuvõime languse, näg-

emishäirete ja sõrmede, huulte ja varvaste paresteesiatega. Eemaldatakse 450 ml verd, mis asendatakse võrdse koguse füsioloogilise lahuse või dekstraaniga. Aadrilaskmine stimuleerib aga erütropoeesi, mistõttu tema kasutegur on küsitav. Sage aadrilaskmine viib raua defitsiidiga mikrotsüütide tekkeni, mis on halvemini deformeeritavad ning vere viskoossuse suurenemisel kasvab seetõttu ajuinfarkti oht. Trombotsütoopenia ja trombotsüütide funktsiooni häire ning hüübimistegurite puudus tingib spontaanseid ning postoperatiivseid veritsusi (menorraagiad, igemete veritsus, kopsuverejooks, mis on tihti fataalne). Seetõttu peab antikoagulant- ning antiagregantravi ordineerimine olema väga selgelt põhjendatud. Sagedased on neerufunktsiooni häired glomerulaarfiltratsiooni vähenemise, kreatiniini kontsentratsiooni suurenemise, proteiinuuria ja hüperurikeemiaga. Kroonilise tsüanoosi tingimustes heemi lagunemisel tekivad biliubiin põhjustab kaltsiumbilirubinaatsapiikivide tekke. Võivad esineda ortopeedilised komplikatsioonid (hüpertroofiline osteoartropaatia, skolioos). Nahanähtudest on näo ja kehatüve akne mitte ainult kosmeetiline probleem, vaid see võib kujuneda sepsise ja infektsioosse endokardiidi põhjuseks.

Viimase 20 aasta jooksul on tänu varajase diagnostikale ja paranenud lastekardiokirurgia tasemele vähenenud pulmonaalhüpertensiooniga noorukite ja täiskasvanute arv, kuid see populatsioon on ka Eestis olemas. Eisenmengeri sündroomiga patsiendid jõuavad küll tänu hoolikale jälgimisele ja ravile täiskasvanuikka, kuid nende füüsilise koormuse taluvus väheneb progresseeruvalt ning tsüanoos suureneb. Kõige sagedasemad on aju- ja kopsukomplikatsioonid. Kopsuverejooksu põhjuseks võib olla kopsuinfarkt või kopsuveresoonte ruptuureerumine. Nagu teistel tsüanoosiga GUCHI-patsientidel, on neil kalduvus spontaanseteks veritsusteks. Füüsiline koormus, igasugused kirurgilised manipulatsioonid, infektsioon võivad osutada fataalseks. Seetõttu lähtutakse Eisenmengeri sündroomiga patsien-

tide puhul reeglist, et kõik sekkumised ja operatsioonid on lubatud ainult elulisel näidustusel, et mitte rikkuda olemasolevat tasakaalu (11). Rasedus on vastnäidustatud. Ema surma risk on 50%. Vältida tuleb dehüdratatsiooni, üldnarkoosi, aneemiat, vasodilataatoreid, intravenoosseid liine.

INFEKTSIOOSSE ENDOKARDIIDI (IE)

PROFÜLAKTIKA

Enamik GUCHI-patsiente vajab eluaegset IE profülaktikat. Lähtuda tuleb Euroopa Kardioloogide Seltsi poolt 2004. aastal välja antud ravijuhendist (12). Erandina ei vaja IE profülaktikat sekundaarne kodade vaheseina defekt (ASD), vatsakeste vaheseina defekt (VSD) pärast sulgemist, valvulaarne kopsuarteri stenoos (PS) ja hemodünaamiliselt ebaoluline avatud arteriaalne juha (PDA). Infektsiooni väratiks võivad olla kõik hammaste ja suuõõne protseduurid, akne, tätoveeringute tegemine, naba-, huule- jt rõngad, aga ka intrauteriinne spiraali paigaldamine ja sünnitus. Patsiente ning nendega otseselt tegelevaid arste tuleb teavitada nii riskiteguritest kui ka IE varajase diagnoosimise vajalikkusest. Ebaselge temperatuuri tõusu puhul ei tohi alustada antibakteriaalset ravi enne verekülvide võtmist. Infektsioosse endokardiidi (protees-endokardiidi) profülaktikaks hammaste ja suuõõne protseduuride korral antakse 1 tund enne protseduuri suu kaudu 2 g Amoxicillini. Kuseteede, günekoloogiliste ja seedetrakti protseduuride puhul Ampicillini 2 g intravenoosselt koos Gentamyciniga 1,5 mg/kg intravenoosselt 0,5–1 tund enne protseduuri ning Amoxicillini või Ampicillini 1 g suu kaudu 6 tundi pärast protseduuri. IE profülaktika on kerge ununema, selles osas vajavad koolitust nii patsiendid kui ka arstikond.

NÕUANDED KEHAKULTUURI JA SPORDIGA TEGELEMISEKS

Kehaline aktiivsus on positiivne nii füüsilisest kui ka psühhosotsiaalsest aspektist. Lubatud füüsiline aktiivsus sõltub rikkedest, hemodünaamika häirest, kopsuringe rõhust.

Siin tuleks toetuda Euroopa Kardioloogide Seltsi poolt 2005. aastal välja antud juhistele (13), kus iga südamerikke juures on antud soovitused lubatud füüsiliseks koormuseks. Spordialad on liigitatud staatilisteks ja dünaamilisteks ning jagatud intensiivsuse järgi vähese, mõõduka ja tugeva intensiivsusega spordialadeks. Kehalise kontaktiga spordialad on keelatud Marfani sündroomi puhul, klapiproteesiga, kondiidiga, anti-koagulantravil olevale või elektrokardiostimulaatoriga haigele. Soovitused füüsiliseks koormuseks lähtugu Borgi skaalast, koormustest ning hingamisreeglit: füüsiline koormus on ohutu, kui hingamine lubab normaalset vestlust.

Võistlusspordi lubamisele eelnegu põhjalik seisundi hindamine (anamnees, rindkere röntgeniülesvõte, ehk kardioskopia, koormustest Bruce'i protokoll järgi koos spiroergomeetriaga) ja edaspidine dünaamiline kontroll vähemalt üks kord aastas. Soovitused põhinegu erinevate spordialade energiakulul, sobivamad on dünaamilised spordialad (14). Soovitatav on konservatiivsem suhtumine võistlussporti, kuna maailmakogemus on piiratud. Suurt tähelepanu tuleb pöörata rütmihäiretele. Sportimisest tingitud äkksurm ei teki tavaliselt mitte koormuse ajal, vaid koormuse järel (15). Rütmihäiretele disponeerituse tõttu on soovitatav keelata võistlussport, kui kongenitaalne rike on kõrvaldatud alles teismelise- või täiskasvanueas või korrigeerimiseks on kasutatud transventrikulaarset juurdepääsu, samuti

ulatuslike atriaalsete ning ventrikulaarsete operatsioonide puhul laialdase armistumise ja vatsakeste düsfunktsiooni ohu tõttu (nt Fallot' tetraadi radikaalne korrigeerimine). Võistlussport on New Yorgi Südameassotsiatsiooni (NYHA) klassifikatsiooni järgi lubatud ainult I astme kardialse puudulikkuse korral. Võistlussport on keelatud „õrna“ hemodünaamika tõttu Eisenmengeri sündroomi, sekundaarse pulmonaalhüpertensiooni, koronaararterite anomaalia, Ebsteini anomaalia, kongenitaalselt korrigeeritud suurte veresoonte transpositsiooni, vatsakeste düsfunktsiooni, Senningi operatsiooni ja veel mitmete seisundite korral.

Kokkuvõtlikult tuleb tõdeda, et kaasasündinud südameriketega opereeritud või opereerimata täiskasvanud vajavad asjatundlikku jälgimist. GUCHi-keskust Eestis veel ei ole ning paljud organisatoorsed probleemid on lahendamata. Tartu Ülikooli Kliinikum on ajalooliselt kogunenud Eesti kõige põhjalikum kongenitaalsete südameriketega patsientide andmebaas. Spetsialiseeritud kardiokirurgiline/interventsionaalne abi toimub kliinikumi kardiokirurgia osakonna baasil. Iga kaasasündinud südamerikkega täiskasvanut peaks selles keskses konsulteerima, et planeerida edasist ravi taktikat. Psühhosotsiaalne nõustamine ning igapäevaprobleemid on aga suures osas siiani jäänud tavakardioloogide ja perearstide õlule.

sirje.kovask@kliinikum.ee

KIRJANDUS

1. The Netherlands Heart Foundation. Adult congenital heart disease in the Netherlands. Guidelines 2000. The Hague; 2000.
2. The Task Force on Management of Grown Up Congenital Heart Disease. Eur Heart J 2003;24:1035–84.
3. Viner R. Transition from paediatric to adult care. Bridging the gaps or passing the buck? Arh Dis Child 1999;81(3):271–5.
4. Leonard H, O'Sullivan JJ, Hunter S. Family planning requirements in the adult congenital heart disease clinic. Heart 1996;76:60–2.
5. Somerville J. Management of adults with congenital heart disease: an increasing problem. Ann Rev Med 1997;48:283–93.
6. Sarkar D, Bull C, Yates R, et al. Comparison of long-term outcomes of atrial repair of simple transposition with implications for a late arterial switch strategy. Circulation 1999;100 (Suppl 19):III1176–81.
7. Julsrud PR, Weigel TJ, Van Son JA, et al. Influence of ventricular morphology on outcome after the Fontan procedure. Am J Cardiol 2000;86(3):19–23.
8. Gatzoulis MA, Till JA, Somerville J, et al. Mechano-electrical interaction in tetralogy of Fallot. QRS prolongation relates to right ventricular size and predicts malignant ventricular arrhythmias and sudden death. Circulation 1995;92(2):231–7.
9. Thorne SA, Barnes I, Cullinan P, et al. Amiodarone-associated thyroid dysfunction: risk factors in adults with congenital heart disease. Circulation 1999;100(2):149–54.

10. Triedman JK, Bergau DM, Saul JP, et al. Efficacy of radiofrequency ablation for control of intraatrial reentrant tachycardia in patients with congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1997;30(4):1032–8.
11. Ammash N, Warnes CA. Cerebrovascular events in adult patients with cyanotic congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1996;28(3):768–72.
12. Guidelines on prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis. *Eur Heart J* 2004;00(Suppl):1–37.
13. Recommendations for competitive sports participation in athletes with cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2005;26:1422–45.
14. Gatzoulis MA, Webb GD, Daubeney PEF. *Diagnosis and management of adult congenital heart disease*. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2003.
15. Garson A. Sudden death in a pediatric cardiology population, 1958 to 1983: Relation to prior arrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 1985;5:1348–78.

SUMMARY

Grown-up congenital heart disease

As a result of the success of paediatric cardiology and cardiac surgery over the last three decades, there will shortly be more adults than children with congenital heart disease. An important issue is transition of adolescents from paediatric to adult care with a clear management and follow-up plan. Patients' follow-up care is stratified into three levels depending on the patients' cardiac conditions. Specialist service must provide also support for many psychosocial problems among this population. Arrhythmia is the main reason for hospitalization of grown-ups with congenital heart disease as well as an increasingly frequent cause of morbidity and mortality. Pharmacological treatment is often disappointing. The success rate of catheter ablation is low because of scars and complicated and multiple arrhythmia circuits. Right to left shunts and the resulting hypoxemia and cyanosis in GUCH patients have profound haematological consequences which affect many organs. These patients have an increased risk of stroke,

problems with haemostasis, impaired renal function, acne, etc.

Adult patients with Eisenmenger syndrome have progressive reduction of effort tolerance and increased cyanosis. A general policy of “non-intervention”, unless absolutely indicated, is recommended to avoid destabilization of “balanced physiology”. Most grown-ups with congenital heart disease have a life-long risk of infective endocarditis and need antibiotic prophylaxis according to the European Society of Cardiology Task Force on infective endocarditis. Recommendations for exercise in this population need to be based on the ability of the patients as well as on the impact of physical training on cardiac haemodynamics. Exercise may have potentially harmful haemodynamic effects and arrhythmias. In Estonia, specialized care for GUCH patients is provided in the department of cardiac surgery of Tartu University Hospital.