

Tervisetehnoloogiate instituut, 2017. aasta teadus- ja arendustegevuse aruanne

Tervisetehnoloogiate instituut
Department of Health Technologies
Kalju Meigas, kalju@cb.ttu.ee, +372 620 2204

1. Struktuuriüksuse struktuur 2017. a

Instituudi struktuuriüksused on:

- Biomeditsiinitehnika keskus
- E-mediitsiini keskus
- E-NMR teaduslabor
- Kardiovaskulaarse meditsiini keskus

Structural units in the department are:

- Centre for Biomedical Engineering
- eMed Lab
- eNMR Lab
- Centre for Cardiovascular Medicine

Instituudis tegutsevad järgmised uurimisrühmad:

- Aju bioelektriliste signaalide uurimisrühm
- Vererõhu- ja südame-veresoonkonna seisundi mitteinvasiivne optilise monitooringu uurimisrühm
- Biovedelike optika uurimisrühm
- Hüpertensiooni ja ateroskleroosi diagnostika ning ravi tehnoloogiate uurimisgrupp
- E-tervise rakenduste ja teenuste uurimisgrupp
- E-NMR teaduslabor

The Department conducts research within 6 research groups:

- Brain Bioelectrical Signals
- Non-invasive Optical Monitoring of Blood Pressure and Cardiovascular System
- Biofluid Optics
- Centre for Cardiovascular Medicine
- eMed Laboratory
- eNMR Laboratory

2. Teadus- ja arendustegevuse ülevaade uurimisrühmade¹ lõikes

BIOMEDITSIINITEHNIKA KESKUS

Centre of Biomedical Engineering

Professor Ivo Fridolin, ivo@cb.ttu.ee, +372 620 2206

2.1. Aju bioelektriliste signaalide uurimisrühm

Brain bioelectrical signals

¹ Oma uurimisvaldkonnas teadusprojekte/-lepinguid teostav teadlaste ja/või õppejõudude kooslus, mis võib hõlmata liikmeid mitmest struktuuriüksusest. Viimasel juhul näidatakse tulemused kõigi uurimisgrupis osalevate struktuuriüksuste aruannetes.

Maie Bachmann, vanemteadur; Hiie Hinrikus, vanemteadur; Jaanus Lass, vanemteadur; Laura Päeske, nooremteadur, doktorant; Toomas Põld, doktorant.

Uurimisgrupp omab kompetentsi interdistsiplinaarsel infotehnoloogia ja aju füsioloogia puutealal. Uuringud on suunatud aju elektroentsefalograafilises (EEG) signaalis mentaalsete häirete, tööstressi või keskkonna (mikrolainekiirgus) poolt tingitud muutuste avastamisele ja tõlgendamisele. Uurimisgrupi poolt väljatöötatud EEG spektraalse asümmeetria indeks (SASI) on tõestanud end kui perspektiivne meetod erinevates rakendustes.

Grupp osaleb Eesti teaduse tippkeskuses EXCITE ja COST BM1309 EMF-MED võrgustikus.

Tähtsamad tulemused

- EEG signaali analüüs ühes kanalis, kombineerides lineaarseid ja mittelineaarseid mõõdikuid, tagab sama taseme depressiooni eristamisel kui mitmekanalilise signaali analüüs;
- Ei ole üht ülekaalukat EEG mõõdikut depressiooni eristamiseks;
- Graafi teoorial põhinevate mõõdikute lisamine EEG funktsionaalsele sidususele ei suurenda oluliselt klassifitseerimise täpsust tervete ja depressioonihaigete eristamisel;
- EEG mittelineaarne sidusus sõltub sagedusribast ja segmendi pikkusest;
- Juhtivatel ametikohtadel töötavate inimeste kõrgemad SASI väärtused võivad olla seotud suurema psühholoogilise stressiga
- Nõrga moduleeritud mikrolainekiirguse mõju aju bioelektrilistele võnkumistele on seletatav parameetrilise ergutusega ega ole piiratud modulatsioonisagedustega EEG spektri piires.

Valitud publikatsioonid

- Bachmann M, Päeske L, Kalev K, Aarma K, Lehtmets A, Ööpik P, Lass J, Hinrikus H. Methods for classifying depression in single channel EEG using linear and nonlinear signal analysis. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 2018, vol. 155, pp. 11-17.
- Orgo L, Bachmann M, Kalev K, Jarvelaid M, Raik J, Hinrikus H. Resting EEG functional connectivity and graph theoretical measures for discrimination of depression. 4th IEEE EMBS International Conference on Biomedical and Health Informatics, BHI 2017; Orlando; United States; 16 -19 February 2017; Pages 389-392, DOI: [10.1109/BHI.2017.7897287](https://doi.org/10.1109/BHI.2017.7897287)
- Põld T, Bachman M, Orgo L, Kalev K, Lass J, Hinrikus H. EEG Spectral Asymmetry Index Detects Differences Between Leaders and Non-leaders . IFMBE Proceedings, vol 65, Springer, EMBEC & NBC 2017 Joint Conference of the European Medical and Biological Engineering Conference (EMBEC) and the Nordic-Baltic Conference on Biomedical Engineering and Medical Physics (NBC), Tampere, Finland, June 2017, pp 17-20, DOI: [10.1007/978-981-10-5122-7_5](https://doi.org/10.1007/978-981-10-5122-7_5).

Brain bioelectrical signals research group

Group members: Maie Bachmann, senior research scientist; Hiie Hinrikus, senior research scientist; Jaanus Lass, senior research scientist; Laura Päeske, Early Stage Researcher, PhD student; Toomas Põld, PhD student.

The research group is experienced in the interdisciplinary area of information technology and brain physiology. The studies are aimed to detect and interpret the features in the brain electroencephalography (EEG) signal characteristic for mental disorder, occupational and/or environmental stressors comprising the advanced methods of signal analysis and the knowledge about brain neuronal activity. An original Spectral Asymmetry Index (SASI) has been developed and proved as a promising method in various applications.

The research group participates in the national centre of research excellence EXCITE and in the COST BM1309 EMF-MED.

Main results

- single-channel EEG analysis, employing the combination of linear and nonlinear measures, can provide discrimination of depression at the level of multichannel EEG analysis;

- there is no a single superior EEG measure for detection of depression;
- graph theoretical measures added to EEG functional connectivity do not significantly increase classification accuracy for distinguishing depressive and healthy subjects;
- EEG nonlinear coupling depends on the frequency band and the segment length;
- higher SASI values for the subgroup of leaders compared to non-leaders could indicate higher psychological stress of leaders;
- the effect of modulated low-level microwave radiation on brain bioelectrical oscillations is caused by parametric excitation and not limited to the modulation frequencies within the EEG spectrum.

Selected publications

- Bachmann M, Päeske L, Kalev K, Aarma K, Lehtmets A, Ööpik P, Lass J, Hinrikus H. Methods for classifying depression in single channel EEG using linear and nonlinear signal analysis. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 2018, vol. 155, pp. 11-17.
- Orgo L, Bachmann M, Kalev K, Jarvelaid M, Raik J, Hinrikus H. Resting EEG functional connectivity and graph theoretical measures for discrimination of depression. 4th IEEE EMBS International Conference on Biomedical and Health Informatics, BHI 2017; Orlando; United States; 16 -19 February 2017; Pages 389-392, DOI: [10.1109/BHI.2017.7897287](https://doi.org/10.1109/BHI.2017.7897287)
- Põld T, Bachman M, Orgo L, Kalev K, Lass J, Hinrikus H. EEG Spectral Asymmetry Index Detects Differences Between Leaders and Non-leaders . IFMBE Proceedings, vol 65, Springer, EMBEC & NBC 2017 Joint Conference of the European Medical and Biological Engineering Conference (EMBEC) and the Nordic-Baltic Conference on Biomedical Engineering and Medical Physics (NBC), Tampere, Finland, June 2017, pp 17-20, DOI: 10.1007/978-981-10-5122-7_5.

Loetelu struktuuriüksuse töötajatest, kes on T&A-ga seotud otsustuskogude liikmed

- Maie Bachmann - COST EMF - MED (Action BM1309) European network for innovative uses of EMFs in biomedical applications, Short Term Scientific Mission.

2.2. Vererõhu- ja südame-veresoonkonna seisundi mitteinvasiivne optilise monitooringu uurimisrühm ***Non-invasive optical monitoring of blood pressure and cardiovascular system***

Kalju Meigas, professor; Kristjan Pilt, vanemteadur; Margus Viigimaa, vanemteadur; Ardo Allik, nooremteadur, doktorant; Kristina Kõõts, doktorant; Sandra Silluta, doktorant; Vitali Vassiljev, doktorant.

Uurimisgrupp omab interdistsiplinaarset kompetentsi biooptiliste andurite ning andursüsteemide, füsioloogiliste mõõtmiste, biosignaali analüüsimeetodite, klassifitseerimise ning arterite jäikuse hindamise alal. Uurimisgrupi teadustöö eesmärgiks on uurida ning välja arendada meetodeid arterite jäikuse suurenemise ennetamiseks ja muutuste varajaseks hindamiseks ning löögilt-löögile vererõhu määramiseks. Uurimistöö fookuses on pulsiline registreerimine fotopletüsmograafiliste (PPG) anduritega ning algoritmide arendamine pulsiline kuju ning leviaja analüüsiks aja- ja sagedusvallas.

Grupp osaleb Eesti teaduse tippkeskuses EXCITE.

Tähtsamad tulemused

- Uudse algoritmi väljaarendamine südameveresoonkonna seisukorra hindamiseks, mis põhineb optiliselt registreeritud pulsiline signaali analüüsil.
- Uudset algoritmi koos optilise pulsiline registreerimissüsteemiga võib kaaluda kui perspektiivset meetodit suurenenud arteri jäikuse hindamiseks kliinilistes sõeluuringutes.
- Optiliselt registreeritud pulsiline signaali kujust määratud südameveresoonkonda kirjeldavate parameetritel on statistiliselt oluline erinevus parema ja vasaku käe vahel.
- Adaptiivse kammfiltriga on võimalik vähendada liikumisest tingitud müra PPG signaalis, mis suurendab pulsiline leviajal põhinevat löögilt-löögile vererõhu määramise täpsust.

Valitud publikatsioonid

- Pilt, K.; Silluta, S.; Kõöts, K.; Karai, D.; Meigas, K.; Viigimaa, M. (2017). Investigation of photoplethysmographic signal augmentation index estimation differences between fingers. IFMBE Proceedings, 65: Joint conference of the European Medical and Biological Engineering Conference (EMBEC) and the Nordic-Baltic Conference on Biomedical Engineering and Medical Physics (NBC), Tampere, Finland, in 11-15 June 2017. Springer, 819–822.
- Silluta, S.; Pilt, K.; Elja, B.; Kõöts, K.; Meigas, K.; Viigimaa, M. (2017). Stroke volume assessment by impedance cardiography: Comparative analysis with transthoracic echocardiography. IFMBE Proceedings, 65: Joint conference of the European Medical and Biological Engineering Conference (EMBEC) and the Nordic-Baltic Conference on Biomedical Engineering and Medical Physics (NBC), Tampere, Finland, in 11-15 June 2017. Springer, 398–401.
- Allik, A.; Pilt, K.; Karai, D.; Fridolin, I.; Leier, M.; Jervan, G. (2016). Activity Classification for Real-time Wearable Systems: Effect of Window Length, Sampling Frequency and Number of Features on Classifier Performance. 2016 IEEE EMBS Conference on Biomedical Engineering and Sciences (IECBES): IEEE-EMBS Conference on Biomedical Engineering and Science, Kuala Lumpur, 4-8 December 2016. IEEE, 460–464.
- Pilt, Kristjan; Meigas, Kalju; Ferenets, Rain; Temitski, Kristina; Viigima, Margus (2014). Photoplethysmographic signal waveform index for detection of increased arterial stiffness. Physiological Measurement, 35, 2027–2036.

Non-invasive optical monitoring of blood pressure and cardiovascular system research group

Group members: Kalju Meigas, Professor; Kristjan Pilt, Senior Research Scientist; Margus Viigimaa, Senior Research Scientist; Ardo Allik, Early Stage Researcher, PhD student; Kristina Kõöts, PhD student; Sandra Silluta, PhD student; Vitali Vassiljev, PhD student.

The research group is experienced in the interdisciplinary area of biooptical sensors and sensor systems, physiological measurements, biosignal analysis methods, classification and arterial stiffness estimation. The studies are aimed to investigate and develop methods for prevention and early detection of increased arterial stiffness and beat-to-beat blood pressure estimation. The research focuses on the recording of the pulse wave using photoplethysmographic (PPG) sensors and the development of algorithms for analyzing the waveform and pulse transit time in time and frequency domain.

The research group participates in the national centre of research excellence EXCITE.

Main results

- Development of novel algorithm for cardiovascular system state estimation, which is based on the analysis of optically registered pulse wave signal.
- Novel algorithm with optical pulse wave registration system can be considered as a prespective measure of increased arterial stiffness estimation in clinical screenings.
- Cardiovascular system state describing parameters, obtained from optically registered pulse wave signal, differ statistically between left and right hand.
- Motion caused noise in PPG signal is possible to reduce using adaptive comb filter, which increases the pulse transit time based beat-to-beat blood pressure estimation accuracy.

Selected publications

- Pilt, K.; Silluta, S.; Kõöts, K.; Karai, D.; Meigas, K.; Viigimaa, M. (2017). Investigation of photoplethysmographic signal augmentation index estimation differences between fingers. IFMBE Proceedings, 65: Joint conference of the European Medical and Biological Engineering Conference (EMBEC) and the Nordic-Baltic Conference on Biomedical Engineering and Medical Physics (NBC), Tampere, Finland, in 11-15 June 2017. Springer, 819–822.
- Silluta, S.; Pilt, K.; Elja, B.; Kõöts, K.; Meigas, K.; Viigimaa, M. (2017). Stroke volume assessment by impedance cardiography: Comparative analysis with transthoracic echocardiography. IFMBE Proceedings, 65: Joint conference of the European Medical and Biological Engineering Conference

(EMBEC) and the Nordic-Baltic Conference on Biomedical Engineering and Medical Physics (NBC), Tampere, Finland, in 11-15 June 2017. Springer, 398–401.

- Allik, A.; Pilt, K.; Karai, D.; Fridolin, I.; Leier, M.; Jervan, G. (2016). Activity Classification for Real-time Wearable Systems: Effect of Window Length, Sampling Frequency and Number of Features on Classifier Performance. 2016 IEEE EMBS Conference on Biomedical Engineering and Sciences (IECBES): IEEE-EMBS Conference on Biomedical Engineering and Science, Kuala Lumpur, 4-8 December 2016. IEEE, 460–464.
- Pilt, Kristjan; Meigas, Kalju; Ferenets, Rain; Temitski, Kristina; Viigima, Margus (2014). Photoplethysmographic signal waveform index for detection of increased arterial stiffness. *Physiological Measurement*, 35, 2027–2036.

2.3. Biovedelike optika uurimisrühm

Biofluid optics group

Ivo Fridolin, professor; Jürgen Arund, vanemteadur; Jana Holmar, vanemteadur; Sigrid Kalle, doktorant; Kai Lauri, doktorant; Merike Luman, vanemteadur, nefroloog MD; Risto Tanner, vanemteadur; Fredrik Uhlin, vanemteadur.

Uurimisgrupp omab interdistsiplinaarset kompetentsi biovedelike optika, vedelikkromatograafia, spektrofotomeetriliste andmete töötamise ja kroonilise neerupuudulikkuse (KNP) alal. Teadustöö eesmärgiks on välja töötada uudne optiline meetod ureemiliste toksiinide (UToks) – alatoitumuse (AT) ja kroonilise põletiku ning südame-veresoonkonna haiguste (SVH) riski potentsiaalsete markerite, monitooringuks, mille tulemusena tekiks arstidel täiendavat infot KNP patsientide seisundi interpreteerimisel ja ravi modifitseerimisel. Fookuses on kolme UToks grupi (väikesed, keskmised ja valkudega seotud soluudid) optilised monitooringuvõimalused biovedelikes.

Grupp osaleb Eesti teaduse tippkeskuses EXCITE, rahvusvahelises ureemiliste toksiinide töögrupis EUTox ja teeb tihedat koostööd erinevate dialüüsi osakondadega Euroopas ning ettevõtluskoostööd spin-off ettevõttega Optofluid Technologies OÜ H2020 projekti SME instrument – phase 2 project “On-line Dialysis Sensor Phase2 (OLDIAS2)” raames. Uurimisgrupi teadlased on mitmete patentide ja patenditaotluste autoriteks.

Tähtsaimad tulemused

- Uudse optilise meetodi arendamine väikeste, keskmiste ja valkudega seotud ureemiliste toksiinide elimineerimise määramiseks heitdialüsaadis kasutades spektrofotomeetrilist ja spektrofluorimeetrilist meetodit;
- Teadustöö tulemusena on välja arendamisel reaajas mõõtev sensor ehk nn „Multicomponent Monitoring (MCM)” kontseptsioon, mis kasutab uurimisgrupi poolt välja töötatud optilist meetodit toksiliste jääkainete verest eemaldamise jälgimiseks ja võimaldab meedikutel kohandada neeruasendusravi vastavalt vajadusele, et parandada 3,6 miljoni KNP patsiendi ravitulemusi ja kvaliteeti maailmas.

Valitud publikatsioonid

- Arund, J., M. Luman, et al. (2016). "Is Fluorescence Valid to Monitor Removal of Protein Bound Uremic Solutes in Dialysis?" *PLoS ONE* 11(5): e0156541.
- Holmar, J., F. Uhlin, et al. (2013). Estimation of Removed Uremic Toxin Indoxyl Sulphate during Hemodialysis by Using Optical Data of the Spent Dialysate. 35th Annual International Conference of the IEEE EMBS, Osaka, Japan, 3 - 7 July, 2013, IEEE.
- Arund, J., R. Tanner, et al. (2012). "Do Only Small Uremic Toxins, Chromophores, Contribute to the Online Dialysis Dose Monitoring by UV Absorbance?" *Toxins (Basel)* 4(10): 849-61.

Biofluid optics research group

Group members: Ivo Fridolin, Professor; Jürgen Arund, Senior Research Scientist; Jana Holmar, Senior Research Scientist; Sigrid Kalle, PhD student; Kai Lauri, PhD student; Merike Luman, Senior Research Scientist, Nephrologist MD; Risto Tanner, Senior Research Scientist; Fredrik Uhlin, Senior Research Scientist.

The research group is experienced in the interdisciplinary area of fluid biooptics, chromatography, photometrical data analysis and end-stage kidney disease (ESKD).

The aim is to develop a novel optical technology for monitoring of uremic toxins (UTox) related to malnutrition-inflammation syndrome on the ESKD patients and to cardiovascular disease (CVD), helping doctors to improve the life quality of the patients, and decrease hospitalisations and interventions. The uremic toxins are classified as: (i) small, (ii) middle and (iii) protein bound. Moreover, no standard laboratory analyses are available for a number of protein bound and small uremic toxins' measurements in the biological fluids so far.

The research group participates in the national centre of research excellence EXCITE, in the international uremic toxins workgroup EUTox, collaborates closely with several nephrology departments in Europe and with spin-off company Optofluid Technologies OÜ in H2020 SME instrument – phase 2 project “On-line Dialysis Sensor Phase2 (OLDIAS2)”. Group members are authors for a number of patents and patent applications.

Main results

- development of a new and unique method for determining (1) middle and protein bound uremic toxins utilizing fluorescence spectroscopy and (2) small uremic toxins utilizing absorption spectroscopy in the spent dialysate;
- research has led to an on-line dialysis sensor Multicomponent Monitoring (MCM) concept, which incorporates an optical method for the detection of toxic waste removal from blood, and enables the nephrologist and nursing staff adjust the dialysis treatment accordingly in order to improve the outcome and reach a higher level of care quality of the 3,6 million ESKD patients in the world.

Selected publications

- Arund, J., M. Luman, et al. (2016). "Is Fluorescence Valid to Monitor Removal of Protein Bound Uremic Solutes in Dialysis?" PLoS ONE 11(5): e0156541.
- Holmar, J., F. Uhlin, et al. (2013). Estimation of Removed Uremic Toxin Indoxyl Sulphate during Hemodialysis by Using Optical Data of the Spent Dialysate. 35th Annual International Conference of the IEEE EMBS, Osaka, Japan, 3 - 7 July, 2013, IEEE.
- Arund, J., R. Tanner, et al. (2012). "Do Only Small Uremic Toxins, Chromophores, Contribute to the Online Dialysis Dose Monitoring by UV Absorbance?" Toxins (Basel) 4(10): 849-61.

KARDIOVASKULAARSE MEDITSIINI KESKUS

Centre of Cardiovascular Medicine

Professor Margus Viigimaa, margus@cb.ttu.ee

2.4. Hüpertensiooni ja ateroskleroosi diagnostika ning ravi tehnoloogiate uurimisgrupp

Research group on diagnostics and treatment technologies of hypertension and atherosclerosis

Margus Viigimaa, professor; Toivo Laks, külalisprofessor; Ruth Sepper, professor; Katrin Gross-Paju, dotsent; Signe Bergert, programmijuhi abi; Galina Zemtsovskaja, doktorant; Anneli Talvik, doktorant; Davit Duishvili, Põhja-Eesti Regionaalhaigla teadur; Enn Jõeste, Põhja-Eesti Regionaalhaigla assistent; Vladislav Malikov, Põhja-Eesti Regionaalhaigla assistent; Mihhail Zemtsovski, Põhja-Eesti Regionaalhaigla teadur.

Kardiovaskulaarse meditsiini keskuse teadustöö aruanne

Uurisime antioksidantensüümide aktiivsust diabeetikutel koostöös Venemaa Kardioloogia keskusega Moskvast. Antioksidantensüümide (katalaas, glutatioonperoksüdaas [GPX] ja Cu, Zn-superoksiididismutaas [SOD]) määramine teostati invitro enne ja pärast aldehydi modifikatsiooni. Diabeediga patsientidel, kellel on kompenseerimata süsivesikute metabolism, suurendas glükoosisaldust langetav ravi oluliselt Cu, Zn-SOD aktiivsust, see toime on eriti ilmikas pärast metformiini manustamist. On tõenäoline, et metformiinil on antud aspektist eelis sulfonüüluurea preparaatide ees.

Jätkasime aordi pikkuse uuringuid. Igapäevases meditsiinilises praktikas on see oluline parameeter suhteliselt ebatäpselt määratud. Peamiselt kasutatakse sümfüüsi ja sternumi ülaosa (jugulumi) vahelise kauguse määramist, mis on piisavalt ebatäpne. Meie uuringutes kasutasime kompuutertomograafilist aordi pikkuse määramist ja konstrueerisime selle määramiseks antropomeetriliste andmete alusel ennustava valemi.

Uurisime geneetilisi assotsiatsioone, mis osalevad neerufunktsiooni regulatsioonis. Kokku osales metaanalüüsil 133 413 uuritavat, kellel uurisime glomerulaarfiltratsiooni (eGFR) seost erinevate geenidega. Leidsime 24 uut lookust ja kinnitasime 29 eelpool identifitseeritud.

Kardiovaskulaarse riski kahandamise põhialuseks on LDL-kolesterooli sisalduse vähendamine. Vaatamata traditsiooniliste ravimite optimaalsele kasutamisele jääb 60–80%-l residuaalrisk. PCSK9 (subtiliisiini ja keksiini sarnase paraproteiini konverteas 9) monokloonsed antikehad avavad uue võimaluse LDL-kolesterooli sisalduse vähendamiseks täiendavalt 40–70% lisaks traditsioonilisele maksimaalsele ravile.

STABILITY uuringus uurisime seoseid hammaste kaotuse ja südamehaiguste tüsistuste riski vahel. Südame isheemiatõve kohordis oli hammaste kaotus ja südame isheemiatõve tüsistuste risk tihedas korrelatsioonis. Hammaste kaotuse tase oli seotud esmase tulemusnäitaja, komposiitkardiovaskulaarsete surmade, mitte-fataalse müokardiinfarkti ja mitte-fataalse insuldi (HR 1,06 [95% CI 1,02-1,10]), CV surma (HR 1,17 [95% CI 1,10-1,24]), üldise suremuse (HR 1,16 [95% CI 1,11-1,22]) ja mittefataalse või fataalse insuldiga (HR 1,14 [95% CI 1,04-1,24]).

BEAUTY (Better control of BP in hypertensive patients monitored Using the HOTMANsYstem) uuringus uurisime integreeritud hemodünaamilise monitoorimise põhjal ravimite valiku korral saavutatavaid ravitulemusi Euroopa Hüpertensiooni Ekstsellentsikeskustes. Leidsime, et mitteinvasiivne hemodünaamika monitoorimine ei suurenda süstoolse ja diastoolse vererõhu langust, kuid vähendab statistiliselt oluliselt ($p=0.008$) kõrvaltoimete esinemist.

Valitud publikatsioonid

- Giugliano RP, Mach F, Zavitz K, Kurtz C, Im K, **Viigimaa M** et al. Cognitive Function in a Randomized Trial of Evolocumab. *N Engl J Med.* 2017 Aug 17;377(7):633-643.
- Kaldmäe M, **Zemtsovskaja G**, Abina J, Land T, **Viigimaa M**. Prevalence of cardiovascular disease risk factors in Tallinn, Estonia. *Medicina* 2017;53(4):268-276.
- Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, **Viigimaa M** et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2017 May 4;376(18):1713-1722.

Research report of the Centre for cardiovascular medicine

Group members: Margus Viigimaa, Professor; Toivo Laks, Visiting Professor; Ruth Sepper, Professor; Katrin Gross-Paju, Associate Professor; Signe Bergert, Assistant to Programme Director; Galina Zemtsovskaja, PhD student; Anneli Talvik, PhD student; Davit Duishvili, Researcher of the North Estonia Medical Centre; Enn Jõeste, Assistant of the North Estonia Medical Centre; Vladislav Malikov, Assistant of the North Estonia Medical Centre; Mihhail Zemtsovski, Researcher of the North Estonia Medical Centre.

We have studied the effect of aldehyde modification on antioxidant enzyme activity in diabetic patients in co-operation with Russian Cardiology Centre in Moscow. In diabetic patients with decompensated carbohydrate metabolism, glucose-lowering therapy significantly increased Cu,Zn-SOD activity, the effect being especially pronounced after administration of metformin. It is likely that metformin antagonizes the aldehyde-induced inhibition of erythrocyte Cu,Zn-SOD in diabetic patients more effectively than sulfonylurea drugs.

Aortic length is one of the important parameters in pulse wave analysis, which is widely used for arterial stiffness assessment. In our studies the equation-derived aortic length showed better accuracy than the aortic length estimated by approximation to jugulum-symphysis distance when compared with actual aortic length.

We participated in a meta-analysis of genome-wide association studies for estimated glomerular filtration rate (eGFR), combining data across 133,413 individuals with replication in up to 42,166 individuals. We have identified 24 new and confirmed 29 previously identified loci. Of these 53 loci, 19 associate with eGFR among individuals with diabetes.

Statins have become the first-line treatment against atherogenic dyslipidemia. However, even with optimal statin and other traditional treatment, there still remains 60% to 80% of residual cardiovascular risk. Monoclonal antibodies to proprotein convertasesubtilisin kexin type 9 (PCSK9) represent a new therapeutic option, reducing LDL cholesterol by an additional 40–70% on top of other lipid lowering therapies.

We investigated associations between self-reported tooth loss and cardiovascular (CV) outcomes in a global stable coronary heart disease (CHD) cohort of 15,456 patients from 39 countries with stable CHD (prior myocardial infarction, prior revascularization, or multivessel CHD) in the STABILITY trial. Cox regression models adjusted for CV risk factors and socioeconomic status, determined associations between tooth loss level (“26–32” teeth: lowest level; “No Teeth”: highest level) and CV outcomes.

In the better control of BP in hypertensive patients monitored Using the HOTMANsSystem study, we investigated patients with uncontrolled hypertension in European Hypertension Excellence centres. Noninvasive hemodynamic monitoring associated with a drug selection algorithm induced similar reductions in ambulatory daytime and office SBP compared with conventional drug selection in uncontrolled hypertensive patients. However, the number of adverse events was significantly lower in IHM than in controls (P=0.008).

Selected publications:

- Giugliano RP, Mach F, Zavitz K, Kurtz C, Im K, **Viigimaa M** et al. Cognitive Function in a Randomized Trial of Evolocumab. *N Engl J Med.* 2017 Aug 17;377(7):633-643.
- Kaldmäe M, **Zemtsovskaja G**, Abina J, Land T, **Viigimaa M**. Prevalence of cardiovascular disease risk factors in Tallinn, Estonia. *Medicina* 2017;53(4):268-276.
- Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, **Viigimaa M** et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2017 May 4;376(18):1713-1722.

Loetelu struktuuriüksuse töötajatest, kes on T&A-ga seotud otsustuskogude liikmed

- Margus Viigimaa – Rootsi Hüpertensiooni Ühing auliige, Bulgaaria Hüpertensiooni Liiga auliige, Kasahstani Kardioloogide Assotsiatsiooni auliige, Ukraina Arstiteaduste Akadeemia Kulmedali laureaht, Ungari Hüpertensiooni Ühingu auliige, Euroopa Hüpertensiooni Ühingu töögrupi juht, Euroopa Hüpertensiooni Ühingu Tallinna Eksellentsikeskuse juht, 2014 Tallinna Tehnikaülikooli aasta teadlane, Tallinna Linna 2016 teenetemärk/aukodanik ja Eesti Vabariigi Punase Risti III klassi aumärk.

e-MEDITSIINI KESKUS

eMed Lab

Professor Peeter Ross, Peeter.Ross@ttu.ee

2.5. e-tervise rakenduste ja teenuste uurimisgrupp

Research group of eHealth applications and services

Peeter Ross, professor; Madis Tiik vanemlektor; Janek Metsallik, e-tervise ekspert; Doris Kaljuste, projektijuht; Inge Pruks, projekti koordinaator; Melita Sogomonjan, õppekava arendusspetsialist; Julia Vohu, analüütik; Liisa Parv, doktorant; Kelli Podošvilev, doktorant; Ardo Reinsalu, doktorant.

E-tervise rakenduste ja teenuste uurimisgrupi teadustöö ülevaade

Teadustöö keskendub tervishoiu ja terviseiga seotud digitaalsete andmete ja e-teenuste mõju hindamisele. Uuringuteemadeks on jagatud töövoos rakendamiseiga seotud tegurid ja protsessid, digitaalsete meditsiiniliste andmebaaside alusel otsustustoe arendamine ja rakendamine ning tervishoius tekkiva

teksti, kui meditsiini alamkeele uurimine. Samuti uuritakse tervise ja meditsiiniga seotud andmete kasutamist uute e-tervise teenuste arendamisel patsientidele ja tervishoiutöötajatele, terviseandmete jagamist inimese ja tervishoiusüsteemi vahel, tervishoiuprotsesside uuendamist kasutades infotehnoloogiat, telemeditsiini teenuseid ning veebipõhise terviseandmetele ligipääsu mõju inimese tervisekäitumisele.

E-tervise rakenduste ja teenuste uurimisgrupi T&A ühiskondlik mõjukus

TTÜ on üks juhtpartneritest Eesti Vabariigi Valitsuse poolt heaks kiidetud „Eesti E-tervise Strateegia 2020“ rakendamisel. Strateegia käsitleb terviseandmete, personaalmeditsiini e-teenuste, terviseandmete kaugmonitoorimise ja analüüsi kvaliteeti, arendamist ja vajalikku taristut.

Loetelu uurimisrühma liikmete aruandeaastal juhitud olulisematest projektidest/lepingutest;

- TTÜ "Tervishoiutehnoloogia" magistriõppekava „Hariduse IT Sihtasutuse arendusprojekti taotlus“; „IT Foundation for Education development project application for TUT "Health Care Technology" Masters' program“, Peeter Ross, projekti number 7-1.4/2-16
- Ravimite doseerimise e-teenuse prototüübi väljatöötamine ja algoritmide arendus, Peeter Ross, projekti number LEP16070 *Development of a drug dosing e-service prototype and new algorithms*
- Vaimse tervisega seotud häirete haldamine uuenduslike tehnoloogiate ja teenuste abil – telemeditsiin vaimsele tervisele. *Management of mental health disorders Through advanced technology and services – telehealth for the MIND*, Peeter Ross, teadusasutusepoolne projekti number VFP658.
- DocuMental, Janek Metsallik, projekti number F17128
- BaltCityPrevention – Läänemere linnad elustiilihaiguste vastu – uuendusliku ennetustegevuste mudeli väljatöötamine rahvatervise eest vastutavatele institutsioonidele Läänemere maades, projekti number VIR17128 *BaltCityPrevention – Baltic Cities tackle lifestyle related diseases – Development of an innovative model for prevention interventions targeting public health authorities in the Baltic Sea Region*
- [Terveuspalveluiden analytiikakoulutuksen suunnitelu ja pilotointi /Tervishoiuteenuste analüütikaõppe planeerimine ja piloteerimine](#), projekti number V18008 *Development and piloting of Health and Welfare analytics education program*
- Sotsiaalministeeriumi hanke täitmine: Eelanalüüs personaalmeditsiini otsustustoe hanke ettevalmistamiseks

Publikatsioon:

- Anna Essén, Isabella Scandurra, Reinie Gerrits, Gayl Humphrey, Monika Alise Johansen, Patrick Kiergegaard, Jani Koskinen, Siaw-Teng Liaw, Souad Odeh, **Peeter Ross**, Jessica S. Ancker. Patient access to electronic health records: Differences across ten countries. *Health Policy and Technology* (2017), <https://doi.org/10.1016/j.hlpt.2017.11.003>

Research activity of eHealth applications and services Research group

Group members: Peeter Ross, Professor; Madis Tiik Senior Lecturer; Janek Metsallik, Expert of E-health; Doris Kaljuste, Project Manager; Inge Pruks, Project Coordinator; Melita Sogomonjan, Curriculum Development Specialist; Julia Vohu, Analyst; Liisa Parv, PhD student; Kelli Podošvilev, PhD student; Ardo Reinsalu, PhD student.

Scientific work is concentrating on the effect of the use of digital data and e-health services on diagnostic and treatment processes in public health and health care. The research topics include investigation of the actors and processes influencing the implementation of shared workflow, the use of digital medical databases in development of digital decision support systems, and research of a medical text as a sublanguage of medicine.

Research area also includes health and medical data exploitation in developing new e-health services for citizen and healthcare professionals, data sharing among healthcare professionals and with the citizen, process reengineering in healthcare, telemedicine services for the patients and personal health record services and patient motivation.

Research activity of eHealth applications and services Research group

Estonian government has acknowledged TUT as one of the leading partners in implementation of government approved „Estonian e-Health Strategic Plan until 2020“. The strategy addresses the quality and infrastructure of health data, personalised e-services and personal medicine, comprehensive case handling and integrating services, monitoring and analysis of the performance of health services and development of remote services.

Selected publication:

- Anna Essén, Isabella Scandurra, Reinie Gerrits, Gayl Humphrey, Monika Alise Johansen, Patrick Kiergegaard, Jani Koskinen, Siaw-Teng Liaw, Souad Odeh, **Peeter Ross**, Jessica S. Ancker. Patient access to electronic health records: Differences across ten countries. Health Policy and Technology (2017), <https://doi.org/10.1016/j.hlpt.2017.11.003>

Loetelu struktuuriüksuse töötajatest, kes on T&A-ga seotud otsustuskogude liikmed

- Peeter Ross - Finnish Society of eHealth and Telemedicine liige, European Society of Radiology liige.
- Madis Tiik - Finnish Society of eHealth and Telemedicine

e-NMR TEADUSLABOR

eNMR Laboratory

Lead Research Scientist Ago Samoson, ago.samoson@ttu.ee

2.6. e-NMR teaduslabori uurimisgrupp

Research group of eNMR

Ago Samoson, juhtivateadur, uurimisgrupi juht; Raiker Witter, dotsent; Tiina Titma, nooremteadur; Andres Reinhold, insener; Kalju Vanatalu, insener; Steffi Witter, insener, doktorant; Meelis Rohtmäe, tehnik; Palanivel Molaiyan, doktorant; Mohammad Irshad, doktorant; Mai-Liis Org, magistrant; Andres Oss, magistrant.

E-NMR teaduslabori ülevaade

Tuumamagnetresonants (NMR) meetod on univesaalne analüütiline meetod, mis pälvib üha enam tähelepanu, intensiivsemat arendust ning on kasutusel nii meditsiinis, ökoloogias kui ka uudsetes interdistsiplinaarsetes valdkondades. Meetod detekteerib esmased spin interaktsioonid, mida on võimalik suure usaldatavusega tõlgendada. NMR spekter võimaldab määrata spinnide ruumilise struktuuri 3D mõõtmisega, lisaks ka vastavate aatomite ja molekulide struktuuri ja dünaamika.

Meie töögrupp on seotud mitmete NMR valdkonna probleempunktide lahendamisega. Me arendame välja tõhusamaid NMR sensoreid, mis võimaldaksid tundlikumat vesiniku tuuma detekteerida nii viskoosses kui ka tahkes keskkonnas keskendudes proovi pöörlemiskiiruse tõstmisele. 120 kHz ületavaid pöördsagedusi on seni ainsana õnnestunud saavutada meie laboris, oleme ületanud 150 kHz. Tehnoloogiat on kavas kasutada olulistest arendustest nii biomeditsiinis kui ka floriidioonpatareide arendusel liitiumpatareide asendamiseks. Selle tööga on välja kujunenud oluline kompetents CAD/CAM, mikromehhaanika, tehnilise keraamika ja kõrgsageduselektroonika alal.

Inimese metabooli NMR uuring keskendub inimese füsioloogiliste koeproovide mõõtmise analüütilise tõlgenduse väljaarendamisele. Tarkvara kasutamise ja tõlgendusmudeli arendamisel on oluline koostöö Chenomicx Inc (Kanada) ja Birminghami Ülikooli teadlastega. Koostöös PERH ja kardiovaskulaarse meditsiini töögrupiga on oluline juhtumuring inimese seerumi metaboolse profiili erinevus erinevate RHK (ICD-10) koodide lõikes võrreldes kontrollgrupiga. Oleme profileerinud seerumis üle 83 metaboliidi, sh ka ravimpreparaatide spektrid, ning analüütilise tulemuse avaldamine on aktuaalne.

Metaboolika on oluline ka fütokeemiliste ühendite mõju hindamisel organismile. Ayurveedilises meditsiinis kasutatavate taimede hulgast oleme katseliselt leidnud mitmeid Alzheimeri fibrillatsiooni inhibeerivaid ekstrakte.

Elukvaliteeti mõjutava teemana tegeleme radikaalse, floor-ioonidel põhineva akude tehnoloogiaga, mis lisaks oluliselt suuremale mahtuvusele on ka põhimõtteliselt ohutumad.

Floriidioonopatareide arendusel keskenduti koostööle Karlsruhe Tehnoloogiainstituudiga (KIT) tehnoloogia arendamisele ja patentse leiutise kaitsmisele, NMR tehnoloogias on kõige intensiivsem koostöö Shveitsi, Inglise ja Hiina teadlastega.

eNMR teaduslabor on panustanud ka teadlaskonna järelkasvu. Meie laboris teevad doktoriõpinguid kolm rahvusvahelise õppetaustaga doktoranti. Meie laboris töötav doktorant kaitses edukalt doktoritöö Tallinna Ülikoolis ja viis läbi loenguid Tervisetehnoloogia instituudi kureeritavates õppekavades (DBR0210, DMK1022) kui ka TLÜs (meditsiiniline keemia).

Valitud publikatsioonid

- Carl Öster†‡, Simone Kosol†‡, Christoph Hartlmüller#⊗, Jonathan M. Lamley†, Dinu Iugall, Andres Oss⊥, Mai-Liis Org⊥, Kalju Vanatalu⊥, Ago Samoson⊥, Tobias Madl#⊗§, and Józef R. Lewandowski* Characterization of Protein–Protein Interfaces in Large Complexes by Solid-State NMR Solvent Paramagnetic Relaxation Enhancements. *J. Am. Chem. Soc.*, 2017, 139 (35), pp 12165–12174
- Kalokairinou, L., Howard, H.C., Slokenberga, S., Fisher, E., Flatscher-Thöni, M., Hartlev, M., van Hellemond, R., Juškevičius, J., Kapelenska-Pregowska, J., Kováč, P., Lovrečić, L., Nys, H., de Paor, A., Phillips, A., Prudil, L., Rial-Sebbag, E., Romeo Casabona, C.M., Sándor, J. Schuster, A., Soini, S., Søvig, K.H., Stoffel, D., Titma, T., Trokanas, T., Borry, P. (2017). Legislation of Direct-to-Consumer Genetic Testing in Europe: A Fragmented Regulatory Landscape. *Journal of Community Genetics*, 1–16.10.1007/s12687-017-0344-2.
- Varlec, J.; Krajnc, A.; Mazaj, M.; Ristić, A.; Vanatalu, K.; Oss, A.; Samoson, A.; Kaučiča, V.; Mali, G. (2016). Dehydration of AlPO₄-34 studied by variable-temperature NMR, XRD and first-principles calculations. *New Journal of Chemistry*, 40 (5), 4178–4186.10.1039/C5NJ02838H.
- Chen, R.; Maawad, E.; Knapp, M.; Ren, S.; Beran, P.; Witter, R.; Hempelmann, R. (2016). Lithiation-driven structural transition of VO₂F into disordered rock-salt LixVO₂F. *RSC Advances*, 6, 65112.10.1039/C6RA14276A.

Research activity of e-NMR Laboratory Research group

Group members: Ago Samoson, Lead Research Scientist; Raiker Witter, Associate Professor; Tiina Titma, Early Stage Scientist; Andres Reinhold, Engineer; Kalju Vanatalu, Engineer; Steffi Witter, Engineer and PhD student; Meelis Rohtmäe, Technician; Palanivel Molaiyan, PhD student; Mohammad Irshad, PhD student; Mai-Liis Org, Master degree student; Andres Oss, Master degree student.

NMR is a remarkably universal analytical method since essential spin interactions can be reliably calculated. The spectra allow in principle a 3D reproduction of the entire spin system and associated atoms/molecules, even a dynamics of it, given sufficient resolution and sensitivity.

We develop NMR sensors- probeheads, notably to use the most sensitive nuclei-hydrogens, in locally viscous and solid environment. The most critical feature is rapid sample spinning. We were first to reach rates beyond 120 kHz, getting presently over 150 kHz which facilitates a practical inverse detection in solid state NMR. The immediate sensitivity increase is two orders of magnitude. The technology is applied in contemporary priority areas: biomedical research and development of F-ion batteries as a safer and more potent alternative for Li-based energy storage. The related key competences comprise CAD/CAM design, RF circuit modelling, technical ceramics processing and micro-machining.

eNMR laboratory is active in research of methods used to interpret the results of NMR measurements. The method development of results of physiological tissue samples is enhanced by close communication of software development enterprises Chenomics Inc (Canada) and research group of Birmingham University. The metabolome profiled case study research is based on the results of NMR measurements of human serum and conducted with close cooperation of North Estonia Health Centre (PERH) and the research group of cardiovascular medicine of our institute. We have detected more than 83 metabolites (e.g. the spectra of medicines) in human serum and analytical profiling is comparatively evaluating the diagnosed (ICD-10) groups versus control group. Metabolomics is also important to evaluation of

phytochemical agents. We have investigated and discovered extracts from Ayurvedic medicinal herbs which inhibit formation of Alzheimer fibrillation.

A topic improving quality of life is the study of Li alternatives to the energy storage, based on fluorine ions. F-ion batteries are more potent and principally safer.

The research on fluoride-ion batteries was in close collaboration with Karlsruhe Institute of Technology and the application for patent registration was submitted.

Koostööpartnerid: University of Birmingham, PERH. Koostöös COST Action CA 16122 on kavas arendada välja rakuspetsiifilise metabooloomi detekteerimise meetod ja kasutamise võimalused meditsiinitehnikas.

Selected publications

- Carl Öster†‡, Simone Kosol†‡, Christoph Hartlmüller#⊗, Jonathan M. Lamley†, Dinu Iugall, Andres Oss‡, Mai-Liis Org‡, Kalju Vanatalu‡, Ago Samoson‡, Tobias Madl#⊗§, and Józef R. Lewandowski* Characterization of Protein–Protein Interfaces in Large Complexes by Solid-State NMR Solvent Paramagnetic Relaxation Enhancements. *J. Am. Chem. Soc.*, 2017, 139 (35), pp 12165–12174
- Kalokairinou, L., Howard, H.C., Slokenberga, S., Fisher, E., Flatscher-Thöni, M., Hartlev, M., van Hellemond, R., Juškevičius, J., Kapelenska-Pregowska, J., Kováč, P., Lovrečić, L., Nys, H., de Paor, A., Phillips, A., Prudil, L., Rial-Sebbag, E., Romeo Casabona, C.M., Sándor, J. Schuster, A., Soini, S., Søvig, K.H., Stoffel, D., Titma, T., Trokanas, T., Borry, P. (2017). Legislation of Direct-to-Consumer Genetic Testing in Europe: A Fragmented Regulatory Landscape. *Journal of Community Genetics*, 1–16.10.1007/s12687-017-0344-2.
- Varlec, J.; Krajnc, A.; Mazaj, M.; Ristić, A.; Vanatalu, K.; Oss, A.; Samoson, A.; Kaučiča, V.; Mali, G. (2016). Dehydration of AlPO₄-34 studied by variable-temperature NMR, XRD and first-principles calculations. *New Journal of Chemistry*, 40 (5), 4178–4186.10.1039/C5NJ02838H.
- Chen, R.; Maawad, E.; Knapp, M.; Ren, S.; Beran, P.; Witter, R.; Hempelmann, R. (2016). Lithiation-driven structural transition of VO₂F into disordered rock-salt Li_xVO₂F. *RSC Advances*, 6, 65112.10.1039/C6RA14276A.

Loetelu struktuuriüksuse töötajatest, kes on T&A-ga seotud otsustuskogude liikmed

- Ago Samoson - Elected ISMAR Fellow; National representative of the AMPERE society.
- Raiker Witter
- Tiina Titma - COST action CA16122 Biomaterials and advanced physical techniques for regenerative cardiology and neurology, MC member; European Association of Health Law, National contact; Expert review, Risk Sciences International, Health Canada and Environment and Climate Change Canada; Draft Screening Assessment for Antimony-containing Substances; the Government of Canada; Referee for journal *Cytotechnology* (SpringerNature), *American Journal of Alzheimer's Disease and other Dementias*® (AJADD).

Instituudist järel doktorantuuri suundunud

Vanemteadur Jana Holmar on "Ureemiliste toksiinide mõju veresoonte lubjastumisele dialüüsipatsientidel (1.03.2015–13.09.2018)" teemaga järel doktorantuuris Aacheni Ülikoolis Saksamaal.

Olulisemad tunnustused

2017. aastal pälvis uurimisrühm prof Ivo Fridolini juhtimisel „Energiasäästlikumad ja täpsemad algoritmid kiirendussensorite tootjale Bosch Sensortec rakendamiseks aktiivsuse monitorides”, TTÜ rakendusliku teadustöö konkursil I koha ja Tallinna linna aasta rakendusliku teadustöö ettevõtluasuhinna.