

SCLEROSIS MULTIPLEXI EESTI RAVIJUHEND

Koostajad:

Katrin Gross-Paju (töögrupi juht)
Liina Vahter (töögrupi sekretär, psühholoogilised probleemid)
Andres Nurmiste (SM visualiseerimine)
Tiiu Tomberg (SM visualiseerimine)
Tiina Talvik (lapsed ja SM)
Häli Mets (SM ja rasedus, günekoloogilised probleemid)
Ulvi Sorro (tsütostaatiline ravi)
Inga Zopp (õendusprobleemid)
Ene Olt (õendusprobleemid)
Kadri Parts (füsioteraapia)
Heigo Maamägi (füsioteraapia)
Merje Proosa (füsioteraapia)
Mari Kivisalu (sotsiaaltöö)
Andrus Kreis (töögrupi liige)
Sulev Haldre (töögrupi liige)
Siiri-Merike Lüüs (töögrupi liige)
Irja Kalbe (töögrupi liige)
Katrin Antsov (töögrupi liige)
Tõnu Tiimus (töögrupi liige)
Helle Nurm (töögrupi liige)

Sisukord

I Üldosa

1. Taustast
2. SM diagnoosiga inimene
3. SM diagnoosiga inimeste ravitasandid (lisa 1)
4. Diagnoos (E soovitus)
5. MRT uuring
6. Liikvori diagnostika (lisa 5)
7. Esmassümptomid
8. Diagnoosi vormistamine
9. SM alatüübid
10. Ägenemised
11. Progresseerumine
12. Puue
13. SM Lastel
14. Ravijuhendis kajastuvate soovitude meetodika

II Ravijuhend SM kulutüüpide kaupa ja sümptomaatiline ravi

15. Kliiniliselt isoleeritud sündroomid ja muu äge täpsustatud dissemineeritud demüelinisatsioon (G 36.8)
16. Ägenemiste ja remissioonidega SM (G35)
 - 16.1 Ägenemiste ravi
 - 16.2 Haiguskulgu mõjutavad ravimid (ägenemiste ja remissioonidega kulg)
 - 16.2.1 Beetainterferoonravi
 - 16.2.2 Glatirameeratsetaat (*Copaxone*)
 - 16.2.3 Beetainterferoonravi praktiline kasutamine
 - 16.2.4 Beetainterferooniravi efektiivsuse hindamine
 - 16.3 Haiguskulgu mõjutavad ravimid lastel (lisa 8)
 - 16.4 Haiguskulgu mõjutavad ravimid - tsütostaatiline ravi (lisa11)
 - 16.4.1 Tsütostaatilise ravi praktiline kasutamine (lisa 11)
17. Sekundaarse progresseerumisega SM
 - 17.1 Sekundaarse progresseerumisega SM (koos ägenemistega)
 - 17.1.2 Beetainterferoonravi
 - 17.2 Sekundaarse progresseerumisega SM (ilma ägenemisteta)
 - 17.2.1 Haiguskulgu mõjutavad ravimid - beetainterferoonravi
 - 17.2.3 Haiguskulgu mõjutavad ravimid - glatirameeratsetaat (*Copaxone*)
 - 17.3 Haiguskulgu mõjutavad ravimid - tsütostaatiline ravi (lisa 11)
18. Primaarselt progresseeruv SM
19. Taastusravi
20. SM korral esinevad spetsiifilised probleemid – sümptomaatiline ravi
 - 20.1 Väsimus
 - 20.2 Parees
 - 20.3 Spastilisus
 - 20.4 Ataksia ja treemor
 - 20.5 Psühholoogilised muutused (lisa 12)
 - 20.6 Günekoloogilised probleemid ja SM (lisa 13)
 - 20.7 Seksoloogilised probleemid
 - 20.8 Kõhukinnisus
 - 20.9 Faecese inkontinents

- 20.10 Põieprobleemid (lisa 14)
- 21. SM ja töötamine (lisa 15)
- 21.1 Puude ekspertiis
- 21.2 Puude raskusastme vormistamine
- 21.3 Puude raskusastmed

III Lisad

- L1. Ravi tasemed
- L2. SM esmassümptomid
- L3. SM diagnoosi kriteeriumid
- L4. MRT uuringud SM korral
- L5. Soovitused liikvori diagnostilisteks uuringuteks
- L6. Puude raskusastme määramine (EDSS skaala)
- L7. Lühike korratav neuropsühholoogiliste testide patareid
- L8. SM diagnoosiga laste ravi
- L9. AAN ravimuuringute hindamise kriteeriumid
- L10. Beetainterferoonravi õendus
- L11. Tsütostaatiline ravi
- L12. Psühholoogilised muutused
- L13. Günekoloogilised probleemid ja SM
- L14. Põieprobleemid SM korral
- L15. SM ja töötamine
- L16. Kuluobjektid
- L17. Kasutatud kirjandus

***SCLEROSIS MULTIPLEXI* EESTI RAVIJUHEND**

I Üldosa

1. Taustast

Sclerosis multiplex (SM) on kõige sagedasem neuroloogiline haigus, mis põhjustab puude teket noortel täiskasvanutel. Eestis on kirjeldatud SM levimuseks 52/100 000 (Gross et al, 1993) elaniku kohta. Kahjuks kasutati selles epidemiloolises analüüsis Schumacheri diagnoosikriteeriume, mistõttu uuringus näidatud levimus on tegelikult tunduvalt väiksem. Arvestades SM levimust lähipiirkonnas, sh Soomes, võib oletada, et SM diagnoosiga inimesi on Eestis umbes 100/100 000 elaniku kohta e umbes 1500 inimest (E).

2. SM diagnoosiga inimene

SM diagnoosi kahtlusega inimene peaks suunatama võimalikult kiiresti neuroloogi vastuvõtule. Pärast vajalike uuringute tegemist peab SM diagnoosiga inimene sattuma uuesti neuroloogi juurde, et teada saada teostatud uuringute tulemused. Kui SM diagnoos kinnitub, peab neuroloog kohe inimest informeerima tema diagnoosi olemusest, neuroloogi kohus on diagnoos nimetada – *sclerosis multiplex* ning selgitada, mis on selle haiguse sisu ja millised on ravivõimalused. Otsuseid ravi üle teeb SM diagnoosiga inimene ise koos raviarstiga.

3. SM diagnoosiga inimeste ravitasandid (lisa 1)

SM iseloomulike sümptomite tekkel (vt. lisa 2) satub inimene perearsti juurde, kes suunab inimese edasi neuroloogi juurde. Demüeliniseeriva haiguse kahtlusel teostab neuroloog MRT uuringu peaajust, soovitatavalt kontrastainega. SM-ile iseloomulike kollete olemasolul tuleks inimene suunata statsionaarse neuroloogia osakonna juures töötava neuroloogi vastuvõtule diagnoosi kinnitamiseks ning edasise ravi määramiseks. Neuroloogia osakond on keskne struktuur SM diagnoosiga inimeste ravis.

SM diagnoosiga inimestele pakub kõiki teenuseid interdistsiplinaarse meeskonna teenuseid pakkuv spetsialiseeritud keskus. Tsütostaatilist ravi tehakse ainult spetsialiseeritud keskuse baasil. SM diagnoosiga inimesed peavad olema regulaarsel jälgimisel neuroloogi juures, samal ajal on soovitatav mitteneurooloogiliste probleemidega olla ravil perearsti juures (E soovitus).

4. Diagnoos (E soovitus)

SM diagnoos on kliiniline. SM diagnoosimiseks peab olema tõestatud dissemineeritud kahjustus ajas ja ruumis. SM tuleb diagnoosida vastavalt 2001. aasta McDonald'i diagnoosikriteeriumitele 2005. aasta täiendustega (lisa 3). Ettevaatlik tuleb olla SM diagnoosimisega vaid kliiniliste andmete alusel, reeglina tuleb kasutada parakliinilisi meetodeid muude diagnooside väljalülitamiseks (E soovitus). Olulisimad parakliinilised meetodid diagnoosi kinnitamiseks ning muude haiguste väljalülitamiseks on peaaaju magnetresonantstomograafiline (MRT) uuring ning oligoklonaalse gammopaatia määramine liikvorist.

5. MRT uuring

MRT peaaugust tuleks teha lisatud meetodika alusel (lisa 4). Demüeliniseeriva haiguse kahtluse korral on soovitatav teha uuring kontrastainega. Kontrastaine kasutamise vajaduse üle võib otsustada uuringu käigus ka radioloog. Radioloogilises vastuses peab kajastuma demüelinisatsioonikollete iseloom vastavalt kokkulepitud vormile. Seljaaju tuleb uurida vastavalt vajadusele (lisa 4).

6. Liikvori diagnostika (lisa 5)

Positiivne liikvori analüüs tähendab, et tegemist on oligoklonaalse gammopaatiaga. IgG indeksi isoleeritud määramine pole SM diagnostikaks otstarbekas selle madala tundlikkuse tõttu. Liikvoris tuleb määrata kompetentses laboratooriumis oligokloonid isoelektrilise fokuseerimise meetodil (Freedman et al, 2005).

7. Esmassümptomid

SM haigestumise alguseks loetakse esmassümptomite teket (McDonald et al, 2001). Esmased SM iseloomulikud sümptomid on kõige sagedamini seotud tundlikkuse häiretega, nägemishäiretega ja liikumishäiretega (Paty et al, 1998, lisa 2). Kui esmassümptomite tekke ajal tehtud peaaugu MRT uuringul ilmnevad kolded, mis ei seleta neuroloogilist leidu, siis tuleks diagnoosida muu äge täpsustatud dissemineeritud demüelinisatsioon (G 36.8) ja inimest tuleks käsitleda vastavalt McDonaldi diagnoosikriteeriumitele.

Hilisemal SM diagnoosimisel tuleks käsitleda esmassümptomeid retrospektiivselt esimese ägenemisena (McDonald et al, 2001). Kui esmase demüelinisatsioonikoldele viitava leiuga patsiendil kliiniliselt mitteavaldavaid koldeid ei visualiseeru, siis tõenäosus, et patsiendil kujuneb välja 5 aasta jooksul SM, on väike (vt lisa 4) (Beck et al, 1993).

8. Diagnoosi vormistamine

Sclerosis multiplex `i diagnoos tuleks vormistada ladinakeelsena - *sclerosis multiplex* (lühendina SM), lisades sulgudes juurde haiguse alatüübi.

9. SM alatüübid

SM diagnoosiga inimestel võib eristada nelja erinevat haiguse kulu tüüpi (Goodin et al, 2002). Igal visiidil peab neuroloog lisama diagnoosile alatüübi.

1. Ägenemiste ja remissioonidega SM
2. Sekundaarse progresseerumisega SM
 - a. Ägenemistega
 - b. Ägenemisteta
3. Primaarselt progresseeruv SM

10. Ägenemised

Ägenemised on SM-ile iseloomulikud. Ägenemise korral tekib või lisandub neuroloogiline(s) sümptom(id), esineda võivad nii subjektiivsed sümptomid kui objektiivne leid, mis püsib vähemalt 24 tundi (k.a Lhermitte sümptom jt viited kesknärvisüsteemi (KNS) kahjustusele) (McDonald et al, 2001, lisa 3). Ettevaatlik tuleb olla ägenemise diagnoosimisega, kui puudub muutus neuroloogilises leius (E) Ägenemist ei saa diagnoosida siis, kui neuroloogiliste sümptomite süvenemine on seotud muude põhjustega (näiteks uroinfektsioon, palavik) (McDonald et al, 2001).

Uue ägenemise diagnoosimiseks peab esimese ja teise ägenemise alguse vahel olema vähemalt 30 päeva (McDonald et al, 2001, lisa 3).

11. Progresseerumine

Progresseerumine on neuroloogiliste sümptomite süvenemine ägenemiste vahelisel perioodil. Primaarselt progresseeruva kulu korral ei ole mitte ühtegi neuroloogiliste sümptomite taandumisega haiguse episoodi ning SM sümptomid on süvenenud vähemalt aasta jooksul (McDonald et al, 2001). Sekundaarseks progresseerumiseks loetakse järk-järgulist haigussümptomite süvenemist, kui varem on esinenud vähemalt üks ägenemine (Paty et al, 1999).

12. Puue

Määravaks haiguse arengu ning ravi efektiivsuse hindamisel on puude raskusaste (Rio et al, 2005). SM diagnoosiga inimestel kasutatakse füüsilise puude raskuse hindamiseks EDSS skaalat (lisa 6), mis tuleb fikseerida igal visiidil neuroloogi juurde. Sama oluline on kognitiivsete võimete hindamine neuropsühholoogiliste testidega, spetsiaalselt on selleks välja töötatud *Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests* (BRB-N) (lisa 7). Kognitiivsete võimete hindamine on äärmiselt olulise tähtsusega, sest kognitiivsete võimete langus osutub sageli määravaks inimese töövõime säilitamisel, isegi suuremal määral kui füüsiline puue (Rao, 1991). Kognitiivsete häirete esinemine mõjutab oluliselt ka isikliku eluga toimetulekut (kodused tööd, ravimite võtmine, enda eest hoolitsemine, auto juhtimine) ning psüühikahäirete (nt depressioon, ärevus) teket.

Taastusravis tuleks funktsionaalse seisundi hindamisel kasutada WHO ametliku klassifikaatorina Rahvusvahelist Funktsioonide klassifikaatorit koos määrajatega (ICF).

13. SM Lastel

SM diagnoosimine lastel toimub samade kriteeriumite järgi kui täiskasvanutel. SM diagnoosiga lapse diagnostika ja ravi toimub lapsega SM-ile spetsialiseerunud keskuses (lisa 8). Väga oluline on lastel neuropsühholoogilise hindamise läbiviimine enne ravi alustamist.

14. Ravijuhendis kajastuvate soovitude metoodika

Analüüsitud on nii originaalartikleid kui ka teiste ekspertorganisatsioonide ravijuhtnööre ja soovitusi (viited on lisa 12). Vastavalt Ameerika Neuroloogia Akadeemia (AAN) poolt välja töötatud skeemile jagunevad ravimuringud I, II, III ja IV klassi ning annavad A, B, C, ja U klassi soovitusi, samu põhimõtteid on järgitud ka Eesti ravijuhendis. Kui tegemist on Eesti ekspertide arvamusega, on see tähistatud E-ga (lisa 9).

II Ravijuhend SM kulutüüpide kaupa ja sümptomaatiline ravi

15. Kliiniliselt isoleeritud sündroomid ja muu äge täpsustatud dissemineeritud demüelinisatsioon (G 36.8)

Muu äge täpsustatud dissemineeritud demüelinisatsioon (G 36.8)

Kui SM kahtlusega inimesel avastatakse SM esimeste sümptomite tekkel MRT alusel disseminatsioon ruumis, tuleb diagnoosida muu äge täpsustatud demüelinisatsioon. Kui järgneva kolme kuu jooksul ei lisandu uut atakki, siis tuleb korrata MRT uuring peaaugst kontrastainega, selgitamaks parakliinilist disseminatsiooni ajas (vt lisa 3, 4), et vastavalt diagnoosi kriteeriumitele diagnoosida SM. Kui tekkinud esmassümptomid on häirivad, siis tuleb neid ravida kui ägenemist (E soovitus).

On olemas I klassi tõestus, et varajane ravi beetainterferoonidega, nii subkutaansete kui intramuskulaarsetega (Jacobs et al 2000, Comi et al 2001, Kappos et al 2005) pärast SM esmaseid sümptomeid lükkab edasi teise kliinilise ägenemise teket ja seoses sellega kliiniliste andmete alusel diagnoositud SM (Goodin et al, 2002) (A soovitus).

Kokkuvõte: kui on tegemist halva prognoosiga SM diagnoosiga inimestega, kellel MRT-s visualiseerub hulgaliselt demüelinisatsioonikoldeid, rohkelt kontrasteeruvaid koldeid peaaugst, seljaaju kolded, pea- ja seljaaju atroofia (Filippi et al, 2002) ja liikvoris on kõrge IgG indeks või oligoklonaalne gammopaatia (Nilsson et al, 2005), siis võib interferoonravi alustada peale diagnoosi kinnitumist, kuid ainult spetsialiseeritud keskuse baasil (E soovitus).

16. Ägenemiste ja remissioonidega SM (G35)

Ägenemiste ja remissioonidega SM-ile on iseloomulikud ägenemised, mis mööduvad osaliselt või täielikult, või seisund stabiliseerub pärast ägenemist teatud aja jooksul. Selle vormi puhul ei esine SM-ile iseloomulike nähtude progresseerumist.

16.1 Ägenemiste ravi

Kui patsiendil esineb ägenemine vastavalt diagnoosi kriteeriumites toodud tingimustele, tuleb raviga alustada võimalikult vara (A soovitus).

Raviks kasutatakse metüülprednisolooni annuses 500 mg kuni 1000 mg intravenoosselt päevas, ühe infusioonina 3–5 järjestikusel päeval (A soovitus) (Sellebjerg et al, 2005). Kõige tavalisem skeem on 1000 mg kolmel järjestikusel päeval (Murray, 2006).

Ägenemise järgselt vajab SM diagnoosiga inimene nõustamist interdistsiplinaarse meeskonna poolt (B soovitus) (Sellebjerg et al, 2005). Glükokortikoidravi kiirendab SM diagnoosiga inimestel funktsionaalset paranemist (A soovitus), teadaolevalt puudub pikaajaline raviefekt (B soovitus).

16.2 Haiguskulgu mõjutavad ravimid (ägenemiste ja remissioonidega kulg)

16.2.1 Beetainterferoonravi

Beetainterferoonid on looduslikult esinevad tsütokiinid, millel on mitmeid immunomoduleerivaid ning antiviraalseid toimeid. Beetainterferooni uuringutes on osalenud 18–55 aastased SM diagnoosiga inimesed, kellel on olnud keskmiselt 1,2–1,7 ägenemist 2 aasta jooksul ning kelle puude raskustaste ei ületa EDSS skaalal 5.5

Subkutaanne interferon β 1b (Betaferon)

On olemas I klassi uuringu tõestus selle kohta, et subkutaanne interferon β 1b vähendab ägenemiste ja remissioonidega SM aktiivsust (IFNB; 1993, 1995, Paty et al 1993). Ravi toimel väheneb ägenemiste arv (34% võrra), oluliselt väheneb ka MRT-s visualiseeritavate demüelinisatsioonikollete arv (83% võrra), väheneb ka puude raskuse progresseerumine, mõõdetuna EDSS skaalal (vt. lisa 6), kuid see ei ostunud statistiliselt oluliseks tulemuseks (Goodin et al, 2002).

Subkutaanne interferon β 1a (Rebif)

On olemas I klassi uuringu tõestus selle kohta, et subkutaanselt kasutatav interferon β 1a vähendab SM bioloogilist aktiivsust, raviga väheneb ägenemiste arv 32% võrra, MRT-s visualiseeritavate demüelinisatsioonikollete arv 78% (PRISMS 1998, Li et al 1999). Selles uuringus tõestati ka puude aeglustunud progresseerumine EDSS skaalal (30% võrra) Rebifi ravi grupis (Goodin et al, 2002).

Intramuskulaarne interferon β 1a (Avonex)

On olemas I klassi uuringu tõestus selle kohta, et intramuskulaarne interferon β 1a ravi vähendab haiguse aktiivsust. Vähenes puude raskuse süvenemine (37% võrra), ägenemiste arv (-9,6% esimesel aastal, -32% teisel aastal, kokku -18%) (Jacobs et al 1996, Simon et al 1998). Uuringu probleemiks on ainult 57% ravimuuringus olnud patsiendi osalemine kuni teise aasta lõpuni (Goodin et al, 2002).

Kokkuvõte: mitmete I klassi uuringute andmetel vähendavad beetainterferoonid ägenemiste arvu nii SM diagnoosiga inimestel kui ka kliiniliselt esmassümptomitega haigetel, kellel on kõrge risk SM tekkeks (kliiniliseks disseminatsiooniks ajas ja/või ruumis) (A-soovitus). Beetainterferoonravi vähendab haiguse aktiivsust MRT-s (A soovitus) ja tõenäoliselt vähendab puude raskusastet (B-soovitus).

Beetainterferoonravi on näidustatud kõikidele SM diagnoosiga inimestele, kellel on kaks või enam ägenemist kahe järjestikuse aasta jooksul (A soovitus). Võimalik, et interferoonidel on annusest sõltuv toime, kuid see võib sõltuda ka annustamise sagedustest (B soovitus). Varajane ravi on efektiivsem kui hiline ravi (Coyle et al 2002, C soovitus).

16.2.2 Glatirameeratsetaat (*Copaxone*)

Subkutaanne glatirameeratsetaat on polüpeptiid, mille toimemehhanism pole lõpuni selge. Uuritud haiged on sarnased beetainterferoonravi uuringutes osalenutega 18–45 aastased, kellel oli kaks või enam ägenemist kahe aasta jooksul.

I klassi uuringu tulemusena tõestati 29% ägenemiste arvu vähenemist, kuid positiivne efekt puude raskuse vähendamisele polnud statistiliselt oluliselt erinev (Johnson et al 1995, Johnson et al 1998). MRT selles uuringus ei kasutatud.

Teises, üheksa kuud kestnud I klassi uuringus hinnati MRT muutusi SM diagnoosiga inimestel, kellel oli vähemalt üks ägenemine kahe aasta jooksul. Analüüs näitas kontrasteerivate kollete vähenemist 35% võrra, mis oli statistiliselt oluline erinevus platseebogrupist. Raviefekt tekkis 6 kuud pärast ravi alustamist. Samas uuringus ei selgunud positiivset toimet ägenemistele või puude raskusele (Bornstein et al 1991).

Kokkuvõte: on olemas I klassi uuringu tõestus, et glatirameeratsetaat vähendab ägenemiste arvu ägenemiste ja remissioonidega vormi korral (A soovitus). On olemas ainult üks I klassi uuring (kestvusega 9 kuud), mis tõestas glatirameeratsetaadi positiivset toimet MRT aktiivsusele. Ei saa välistada glatirameeratsetaadi positiivset toimet puude raskusele (C soovitus). On teise valiku preparaat ägenemiste ja remissioonidega SM korral. Glatirameeratsetaat on näidustatud siis, kui interferoonravi pole efektiivne või pole kõrvaltoimete tõttu talutav (C soovitus).

16.2.3 Beetainterferoonravi praktiline kasutamine

Neuroloogi roll SM ravis (lisa 1)

Ravi beetainterferoonidega tuleb alustada kohe, kui patsiendil on sagedaste ägenemistega kulg (2 ägenemist kahe aasta jooksul) (Oger et al, 1999).

Raviskeemides võib kasutada kõiki beetainterferoone, sest SM diagnoosiga inimesed võivad erinevatele preparaatidele erinevalt reageerida (Oger et al, 1999), teise valiku preparaat on glatirameeratsetaat.

Beetainterferoonravil olev SM-ga inimene peab olema pideval jälgimisel beetainterferooni välja kirjutanud neuroloogi juures (Oger et al, 1999), kellel on ka ainuõigus sellele SM diagnoosiga inimesele beetainterferoonravi retsepte kirjutada.

Enne ravi alustamist peab SM diagnoosiga inimesele andma ülevaate haigusest ning ta peab saama informatsiooni ravi efektiivsuse, süstiõppe ning kõrvaltoimete kohta. SM diagnoosiga inimene peab käima neuroloogi ja/või spetsialiseeritud õe vastuvõtul esimese kahe aasta jooksul iga kahe kuu järel, edasi vastavalt vajadusele. Igal visiidil fikseeritakse ägenemiste esinemine möödunud perioodil ning visiidil neuroloogi juurde patsiendi puue EDSS skaalal. Beetainterferoonravi välja kirjutanud neuroloog peab perioodiliselt andma hinnangu ravi efektiivsusele, andes hinnangu ravi muutmise või ärajätmise vajadusele (Oger et al, 1999).

Interferoonravi õde (lisa 10)

Beetainterferoonravi läbiviimisel on keskne roll spetsialiseerunud õel. Õde tegeleb SM-ga inimeste süstiõppe läbiviimisega, ravimi kättesaamise ja transpordiga seotud küsimustega, süstiravi jälgimisega ning kõrvaltoimete hindamise ja raviga. Kogu interferoonravi toimumise aja jooksul on spetsialiseerunud õde patsiendile tugiisikuks, vajadusel ööpäevaringselt (Denis et al, 2004). Vereanalüüsid (kliiniline veri, AST, ALT) peaks määrama iga 4 kuu tagant.

SM diagnoosiga inimene interfereeriravi

Iga SM diagnoosiga inimene, kellele beetainterferoonravi välja kirjutatakse, peab läbima kursuse, kus ta saab adekvaatset informatsiooni ravi toimest, efektiivsuse hindamisest, süstiõppest, kõrvaltoimete hindamisest ja ravist. Õppe eesmärk on parandada SM-ga inimeste ravisoostumust (Oger et al, 1999). Fertiilses eas patsiendid peavad olema nõus jälgima adekvaatseid kontratseptsiooni põhimõtteid (Oger et al, 1999).

16.2.4 Beetainterferooniravi efektiivsuse hindamine

Sageli määrab pikaajalise ravi efektiivsuse esimese kahe aasta ravitulemus. Interferoonravi on ebaefektiivne, kui SM diagnoosiga inimesel süveneb ravi foonil oluliselt puude raskus EDSS skaalal. Oluliseks puude süvenemiseks on järgnev punktide tõus EDSS skaalal: kui EDSS 0, siis 1,5 punkti; kui EDSS on 1,0 - 5,0, siis 1,0 punkti; kui EDSS on enam kui 5,5, siis 0,5 punkti. Eriti oluline on puude raskuse süvenemise jälgimine esimese kahe aasta jooksul pärast ravi alustamist. Tähelepanu tuleb pöörata ägenemiste arvule, kui ravi foonil on ägenemisi aastas üle 2, või kui ägenemiste arv on vähenenud vähem kui 30% (C soovitus) (Rio et al, 2005).

16.3 Haiguskulgu mõjutavad ravimid lastel (lisa 8)

Ravimiuuringutes on osalenud peamiselt juriidiliste probleemide tõttu reeglina 18–55 aasta vanused inimesed. Näiteks Prantsusmaal on alandatud beetainterferoonravi vanusepiiri kuni 16 aastani (Mikaleoff et al, 2001). Haiguskulgu modifitseeriva ravi näidustused praeguste seisukohtade järgi on samad kui täiskasvanutel. Siiski peab lastel ravi näidustuse otsustama konsiilium (kaks lasteneuroloogi koos täiskasvanutele spetsialiseeritud SM keskuse neuroloogiga) (E soovitus). Lisaks sellele on laste puhul alla 18 eluaastat ravi alustamiseks vajalik nii lapse kui tema vanemate informeeritud nõusolek ning põhjalik koolitus. Lapseas SM diagnoosimine ja ravi peab toimuma kas Tartu Ülikooli Lastekliinikus või Tallinna Lastehaiglas lapsega SM-le spetsialiseerunud keskustes ühtse protokollil alusel (E soovitus).

16.4 Haiguskulgu mõjutavad ravimid - tsütostaatiline ravi (lisa11)

Mitoksantroon

II klassi uuringutes on uuritud 18–45 aasta vanuseid EDSS $\leq 6,0$, kellel oli kaks ägenemist 12 kuu jooksul (Edan et al, 1997). On olemas II klassi uuringute tõestus, et mitoksantroon vähendab MRT-s kontrasteeruvate kollete arvu. Kontrasteeruvate kolleteta SM-ga inimeste arv mitoksantroonravi grupis oluliselt suurem (59% võrra), (B soovitus). III klassi uuringute järgi väheneb kliiniliste ägenemiste arv (77% võrra) (B soovitus). Oluline on arvestada ravi foonil tekkida võivate oluliste kõrvaltoimetelega.

Tsüklofosfamiid

III klassi uuringud näitavad, et tsüklofosfamiidi pulssravi aeglustab või peatab haiguse progresseerumise. Raviefekt on tõestatud SM diagnoosiga inimestel, kellel on kiirelt progresseeruv kulg, MRT-s kontrasteeruvad kolded, ägenemised ravile eelneva aasta jooksul, vähem kui 2 aastat progresseerumise faasis. Tsüklofosfamiid pole efektiivne progresseeruva SMi hilistes staadiumites, kus puudub põletikuline aktiivsus

või pole kiiret progresseerumist. (*Northeast Treatment Group*, 1993, Weiner, 2002) (U soovitus).

Kladribiin

I ja II klassi uuringud näitavad, et kladribiin vähendab kontrasteeruvaid koldeid nii ägenemiste kui ka progresseeruva kulu korral (A soovitus). On leitud, et ravim ei muuda haiguse kulgu ägenemiste ega progresseeruva kulu korral (C soovitus) (Rice, 2000).

Azatiopriin

Azatiopriin annuses 3mg/kg vähendab kontrasteeruvate kollete arvu ja mahtu (Massacesi, 2005) (B soovitus). Ravim vähendab haiguse ägenemisi 1/3 võrra (Yudkin, 1991) (C soovitus), sellel on mõõdukas efekt puude progresseerumisele (Palace, 1997) (U soovitus).

16.4.1 Tsütostaatilise ravi praktiline kasutamine (lisa 11)

Arvestades II ja III klassi kokkulangevate uuringute tulemusi on mitoksantroon efektiivne sagedaste ägenemistega SM kulu korral (B soovitus). Enne ravi alustamist tuleb põhjalikult kaaluda, kas oodatav kasu kaalub üles võimalikud tekkivad kõrvaltoimed. Tsütostaatilist ravi teostatakse ainult spetsialiseeritud keskustes, see on näidustatud teise või kolmanda valiku preparaadina siis, kui beetainterferoonravi on ebaefektiivne. Fertiilses eas naistel on kohustuslik adekvaatse kontratseptsiooni kasutamine. Neljanda valiku preparaadinatuleb kõne alla tsüklofosfamiidi kasutamine juhul, kui varasem ravi mitoksantrooniga on olnud efektiivne, kuid teised ravimid on osutunud ebaefektiivseteks (E soovitus). Arvestades positiivset kogemust azatiopriiniga võib seda erandjuhtudel kasutada kolmanda või neljanda valiku preparaadina (E soovitus).

17. Sekundaarse progresseerumisega SM

17.1 Sekundaarse progresseerumisega SM (koos ägenemistega)

Sekundaarse progresseerumise ning ägenemistega SM diagnoosiga inimestel on nii diagnoosi kriteeriumitele vastavad ägenemised kui ka nende vahelisel ajal toimuv sekundaarne progresseerumine.

17.1.2 Haiguskulgu mõjutavad ravimid - beetainterferoonravi

Subkutaanne interferon β 1b (Betaferon)

On olemas I klassi uuringu tõestus, et Betaferon on efektiivne SM-ga inimestel, kelle on 2 või enam ägenemist viimase 2 aasta jooksul ja sekundaarne progresseerumine vähemalt 1,0 punkti viimase 2 aasta jooksul (EDSS algselt 3-6,5). Betaferon vähendas 1,0 võrra puude süvenemist (22% võrra), lisaks ka ägenemiste arvu 31% võrra, MRT-s valgeaine kahjustuse ulatust 78% võrra (European study group 1998). Samuti tõestas uuring ratastooli kasutamise vähenenud tõenäosust 33% võrra (Goodin et al, 2002) (A soovitus).

17.2 Sekundaarse progresseerumisega SM (ilma ägenemisteta)

Sekundaarse progresseerumise ning ilma ägenemistega SM diagnoosiga inimestel on nii diagnoosi kriteeriumitele vastavad ägenemised kui ka nende vahelisel ajal toimuv sekundaarne progresseerumine, kuid viimase kahe aasta jooksul ei ole olnud ägenemisi.

17.2.1 Haiguskulgu mõjutavad ravimid - beetainterferoonravi

Subkutaanne interferon β 1b (Betaferon)

I klassi uuring, mis korraldati Põhja-Ameerikas, ei kinnitanud Betaferoni efektiivsust puude raskuse süvenemise osas sekundaarse progresseerumisega SM korral.

Arvatakse, et üheks põhjuseks võib olla oluliselt väiksem ägenemiste arv selles sekundaarse progresseerumisega SM haigete grupis (Goodin et al, 2002, Goodin & North American Study of interferon beta-1b in secondary progressive multiple sclerosis, 2000).

Subkutaanne interferon β 1a (Rebif)

SPECTRIMS uuringul ei selgunud efekt puude raskuse süvenemise osas, küll aga demonstreeriti olulist ägenemiste arvu langust (SPECTRIMS, 2001). Lisaanalüüsist selgus, et puude raskus süvenes oluliselt vähem neil, kellel esinesid ägenemised. Võimalik, et see on nõrk tõestus sellele, et beetainterferoonravi on efektiivsem nende puhul, kellel on ägenemised (Goodin et al, 2002).

Intramuskulaarne interferon β 1a (Avonex)

Sekundaarse progresseerumisega SM haigetel teostatud uuringus ei ilmnenud kindlat positiivset toimet Avonex ravil (Cohen et al 2001, Goodin et al, 2002).

Kokkuvõte: kui patsiendil on kaks ägenemist viimase kahe aasta jooksul, siis sõltumata sekundaarse progresseerumise lisandumisest on neile näidustatud esmavalikuna subkutaanne interferon β 1b (A soovitus).

17.2.2 Haiguskulgu mõjutavad ravimid - glatirameeratsetaat (Copaxone)

Pole kindlaid andmeid selle kohta, et glatirameeratsetaat oleks efektiivne progresseeruva kulu korral (U soovitus).

17.3 Haiguskulgu mõjutavad ravimid - tsütostaatiline ravi (lisa 11)

Mitoksantroon

III klassi uuringutes on uuritud 18–55 aasta vanuseid EDSS 3,0-6,0, kelle haigus progresseerus 1 või enam punkti EDSS skaalal eelneva 12 kuu jooksul (Hartung, 2002). On olemas III klassi tõestus, et väheneb haiguse progresseerumine. EDSS skaalal 1 punkti suurenemisega patsientide arvu langus (-83%) (Edan et al, 1997). On võimalik, et mitoksantroonil on positiivne toime haiguse progresseerumisele (C soovitus).

Tsüklofosfamiid

III klassi tõestus, et tsüklofosfamiidi pulssravi kiire progresseerumisega SM-ga inimestel aeglustab või peatab haiguse progresseerumise. Tsüklofosfamiid pole efektiivne progresseeruva SM hilistes staadiumites, kus puudub põletikuline aktiivsus, või ei esine kiiret progresseerumist (Northeast Treatment Group, 1993).

Tsüklofosfamiid ei muuda progresseeruva SM kulgu (B soovitus), võimalik, et on efektiivne noorematel progresseeruva vormiga SM-ga inimestel (U soovitus).

Kladribiin

I ja II klassi uuringud näitavad, et kladribiin vähendab kontrasteeruvaid koldeid nii ägenemiste kui ka progresseeruva kulu korral (A soovitus). Ravim ei muuda haiguse kulgu ei ägenemiste ega progresseeruva kulu korral (C soovitus) (Rice, 2000).

Metotreksaat ja tsüklosporiin

Nende ravimite kasutamiseks on võimalik mõõdukas haiguse progresseerumise aeglustumine (Goodkin, 1995, *The Multiple Sclerosis Study Group*, 1990) (C soovitus).

Kokkuvõte: mitoksantroonravi on efektiivne kiire sekundaarse progresseerumise korral (C soovitus), kuid oodatav kasu peab kaaluma üles võimalikud kõrvaltoimed.

18. Primaarselt progresseeruv SM

Efektiivset ravi tõestavad uuringud puuduvad. Haiguskulgu muutev efektiivne ravi puudub (A soovitus).

19. Taastusravi

Ägenemise järgselt või haiguse kiire progresseerumise korral on soovitatav SM diagnoosiga inimesel pöörduda ravi korrigeerimiseks neuroloogi vastuvõtule. Statsionaarse ja ambulatoorse taastusravi efektiivsus SM korral on tõestatud (Freeman et al, 1997, Liu et al, 2003; Patti et al, 2003, Grasso et al, 2005). Tõestatud on ka rehabilitatsiooni positiivne efekt pärast ägenemisi (Craig et al, 2003). Füsioteraapia on SM ravis efektiivne (Mostert et al, 2002, Romberg et al, 2004, Surakka et al, 2004, Oken et al, 2004, Rietberg et al, 2005).

Haiguse ägenemise järgne kompleksne intensiivne taastusravi on näidustatud vastavalt taastusarsti konsultatsiooni otsusele. Funktsioone toetav taastusravi on soovitatav läbi viia kas ambulatoorselt elukohajärgselt või näidustuste olemasolul (liikumise või muu funktsiooni häire) spetsialiseeritud taastusravi osakonnas või rehabilitatsioonikeskuses füsioterapeudi juhendamisel. Psühhosotsiaalset rehabilitatsiooni on soovitatav läbi viia vastavalt varem koostatud rehabilitatsiooniplaanile (U soovitus). Konkreetset soovitusi väsimuse, pareeside, spastilisuse ja ataksia raviks on toodud alljärgnevalt.

Haiguse retsidiivide korral (kuni 6 kuud retsidiivi algusest) kui kaasneb mõõdukas või raske funktsioonihäire on soovitatav taastusarsti konsultatsioon ning patsiendi suunamine kompleksele intensiivsele taastusravile. Funktsioone toetav taastusravi on soovitatav läbi viia kas ambulatoorselt elukohajärgselt või näidustuste olemasolul (mõõdukas või raske funktsiooni häire) spetsialiseeritud taastusravi osakonnas või rehabilitatsioonikeskuses.

20. SM korral esinevad spetsiifilised probleemid – sümptomaatiline ravi

20.1 Väsimus

Väsimus on reeglina ebameeldiv patsiendi subjektiivne füüsilise või vaimse energia puudumine, mis SM diagnoosiga inimese või tema hooldaja hinnangul segab igapäevaelu tavapäraseid ning soovitud tegevusi (*MS Council*, 1998). Väsimus pole ainult füüsiline, vaid ka vaimne (Krupp et al, 1988). Praktikas on otstarbekas jagada väsimus primaarseks ja sekundaarseks.

Sekundaarse väsimuse selgitamiseks tuleb esmalt täpsustada, kas tegemist võib olla ägenemisega. Kui tegemist on ägenemisega, tuleb seda käsitleda vastavalt ravijuhendile. Kui tegemist ei ole ägenemisega, siis tuleks sekundaarsete probleemide hindamiseks täpsustada depressiooni olemasolu, unehäirete esinemist (seotud võimalike põiehäiretega, valudega vms.). Täpsustada tuleks ka võimalike ravimite tarvitamist, mis tekitavad väsimuse tunnet. Näiteks võib interferoonravi tekitada väsimust 30-50% ravi saajatest, mis leevendub parasetamooli ja mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite kasutamisega (Leuschen et al, 2004, Metz et al, 2004).

Kui konkreetseid faktoreid ei õnnestu tuvastada, siis võib tegemist olla primaarse väsimusega, mille tekkepõhjuseks peetakse mitmeid immunoloogilisi, neuroendokriinseid ja neuronaalseid faktoreid (Krupp et al, 2003). On olemas neli I klassi uuringut, mis tõestasid amantadiini tagasihoidlikku, kuid positiivset toimet väsimusele, annustes 100 mg - 200 mg päevas (Branas et al, 2000, Murray, 1985, Sailer et al, 2000).

Väsimuse ravi on eeskätt mittemedikamentoosne: nõustamine ja füsioteraapia (E soovitus).

Juhul, kui väsimus hakkab oluliselt inimese elu segama, ja spetsialist peab vajalikuks füsioteraapia jätkamist, peab neuroloogilistele haigustele spetsialiseerunud füsioterapeut konsulteerima nende probleemidega inimest ning rakendama järgmisi soovitusi:

1. optimaalne järjepidev aeroobne treening (Mostert et al, 2002, Schwid et al, 2003, Freeman, 2004, Surakka et al, 2004, White et al, 2004, Rietberg et al, 2005),
2. külmaaplikatsioonid külma duši, vanni, külmavesti ja teiste võimaluste näol (Ku et al, 2000, White et al, 2000),
3. jooga (Oken et al, 2004),
4. päevakava energiakulu ja tegevuste optimeerimisel on soovitatav tegevuste lihtsustamiseks erinevate abivahendite kasutamine (Mathiowetz et al, 2001).

Ravimitest võib kasutada Amantadini 200 mg päevas (Krupp et al, 2003) (A soovitus).

Kokkuvõtte: kui väsimus segab inimese elu, peab neuroloog analüüsima, kas tegemist võiks olla ägenemise, depressiooni, unehäirete, ravimite kõrvaltoimetega (E soovitus). Väsimuse ravis on efektiivne füsioteraapia (aeroobne treening, jooga, külmaaplikatsioonid) (B soovitus) ning mõnevõrra efektiivne on medikamentoosne ravi amantadiiniga (A soovitus).

20.2 Parees

Tahtelise lihaskontraktsiooni jõu langus (nõrkus) on tavaline ülemise motoneuroni kahjustuse tagajärg, selle tagajärjel tekkiv tsentraalse pareesi e. halvatusena kaasneb spastilisus. SM diagnoosiga inimestel võib see esineda samaaegselt mitmete teiste mootorsete funktsioonide häiretega, näiteks koordineerimishäiretega. Neuroloog peab hindama, kas pareesi põhjuseks on ravimite kõrvaltoimed (steroidid või spastilisust leevendavad ravimid) või depressioon. Taastusarst koostöös füsioterapeudiga hindavad, kas nõrkuse põhjuseks võib olla väsimus, kindla lihasgrupi ülekoormus või atroofia, kõrge temperatuur või langenud kardiorespiratoorne vastupidavus. Seega on väga oluline täpsustada, mida inimene nimetatud kaebuste all silmas peab ning kas see põhjustab olulisi muutusi igapäevategevustes ja füüsilises võimekuses.

Nimetatud probleemi leevendamiseks tuleks rakendada järgnevat võimalusi:

1. harjutused ja tehnikad lihasjõu suurendamiseks vastavalt probleemi olemusele (Ransall et al, 2003, White et al, 2004, Romberg et al, 2004) (E soovitus),
2. venitusarjutused antagonistlihase toonuse alandamiseks ning lihaspikkuse suurendamiseks (Selles, 2005) (E soovitus),
3. aeroobne treening (Petajan et al, 1996, Rodgers et al, 1999, Romberg et al, 2004, Kileff et al, 2005) (E soovitus),
4. iseseisvuse ja toimetuleku parandamiseks erinevate abivahendite ja ortooside soovitamine ning kohandamine (Gok et al, 2003):
 - a. AFO tüüpi ortoosid,
 - b. põlve hüperekstensiooni vältivad ortoosid (E soovitus).

Kokkuvõtte: kõiki SM diagnoosiga inimesi, kellel on probleemiks nõrkus, peaks selle võimalike tekkepõhjuste osas hindama nii neuroloog, taastusarst kui füsioterapeut (E soovitus). Füsioterapeut hindab häireid SM-ga inimese sooritusvõimes võrreldes suutlikkusega ning sõnastab koos inimesega teraapia eesmärgi. Kõikidele selle probleemiga inimestele peab neuroloogilistele haigustele spetsialiseerunud füsioterapeut soovitama ning õpetama sobivat füsioteraapia programmi edaspidiseks kasutamiseks, sealhulgas aeroobseid harjutusi (B soovitus). Efektiivne medikamentoosne ravi pareesi vähendamiseks puudub (E soovitus).

20.3 Spastilisus

Spastilisus ja spasmid on SM korral tavaliseks sümptomiks ning paljudele selle diagnoosiga inimestele ka domineerivaks probleemiks. Näiteks täheldati valulikke spasme 21 %-l SM-iga inimestest (Moulin et al, 1988) ning spastilisust 49%-l 656-st SM-iga inimesest (Kraft et al, 1986). Järsult suurenenud spastilisuse puhul peab SM diagnoosiga inimest uurima võimalike valude, põletike ja nahaärritust suurendavate põhjuste (nt kitsad riided, jalanõud jne) osas. Spastilisuse ravi eesmärk ei ole spastilisuse alandamine, vaid spasmide vähendamine ja funktsionaalse võimekuse parandamine.

Spastilisuse medikamentoosne ravi: I klassi uuringute andmetel on baklofeen spastilisuse korral efektiivne ning vähendab lihasspasme (Duncan et al, 1976, Sachais et al, 1977, Sawa et al, 1979, Feldman et al, 1978) (A soovitus). Uuringute tulemustes

puudus selge positiivne toime liikumiskiirusele. I klassi uuringute andmetel on efektiivne ka baklofeenpumba kasutamine (Creedon, 1997, Penn et al, 1989).

Kahe I klassi uuringu andmetel on tisanidiinil positiivne efekt spastilisusele (*UK tizanidine trial group*, 1994, Rinne, 1980), kuid samas mitmes I klassi uuringus puudus üldine raviefekt (Knutsson et al, 1982, Lapierre, 1987, Smith et al, 1994) ning diazepam oli paremini talutav (Rinne, 1980). Gabapentiin vähendab spastilisust kahe I klassi uuringu alusel, ravim on oluliste kõrvaltoimeteta (Cutter et al, 2000, Mueller, 1997) (A soovitus).

Lokaalset *Clostridium botulinum* ÷ A-tüüpi toksiini süstimist pole SM diagnoosiga inimestel uuritud, I klassi uuringu andmetel polnud *Clostridium botulinum* ÷ A-tüüpi toksiini efektiivsus erinev platseebost ning ortoosidest laste tserebraalparalüüsi korral (Ade-Hall et al, 2002). Siiski võib tal olla oma koht lokaalse spastilisuse korral, spetsialiseeritud keskuse füsioteraapia osana (E soovitus).

Soovitused spastilisuse puhul:

1. venitusarjutused kombineeritud baklofeenraviga (Brar et al, 1991) (E soovitus),
2. venitusarjutused (Schapiro, 1998) (E soovitus),
3. lokaalne külm koos venitusraviga (Katz, 1988) (E soovitus),
4. *Clostridium botulinum* ÷ A-tüüpi toksiini kasutamine spastilisuse leevendamiseks (Wissel et al, 2001) (E soovitus),
5. spastilisust süvendavate kõrvalmõjude vältimine (valu, infektsioonid, väikesed ja ebamugavad riided ja jalanõud, põieprobleemid) (E soovitus),
6. vältida liigeskontraktuuride teket, oluline juhendada ka perekonda ning hooldajaid probleemide tekke ennetamisel (E soovitus),
7. asendravi, ortoosid (E soovitus).

Kokkuvõte: spastilisuse ravi eesmärgiks on valulike spasmide vähendamine ja funktsionaalse võimekuse parandamine. Esmavalikuna peab selle probleemiga inimest konsulteerima neuroloogilistele haigustele spetsialiseerunud taastusarst ja/või füsioterapeut (E soovitus), sõnastama teraapia eesmärgi ning seejärel töötama välja SM diagnoosiga inimesele sobiva füsioteraapia programmi. Medikamentoosse ravi esmavalikuks on baklofeen ja gabapentiin (A soovitus), teine valik on tizanidiin (A soovitus). Efektiivne on baklofeeni pump (A soovitus). *Clostridium botulinum* ÷ A-tüüpi toksiin on efektiivne lokaalse spastilisuse ravis (B soovitus) spetsialiseeritud keskuse füsioteraapia osana (B soovitus).

20.4 Ataksia ja treemor

Ataksia väljendub mittekoordineeritud tahtelistes liigutustes, mis on tingitud väikeaju või seonduvate juhteteede kahjustusest. Intensionaalset treemorit esineb 41% MS-iga inimestel.

Soovitused ataksia ja treemori puhul:

1. lokaalne külmaravi intensionaalset treemori korral (Feys et al, 2005) (C soovitus),
2. kompensatoorsete vahendite kasutamine, raskuste asetamine jäsemetele (E soovitus),

3. kompensatoorsed tehnikad ja abivahendid, tegevusteraapia (E soovitus),
4. kõndi ja siirdumist kergendavad abivahendid (E soovitus):
 - a. kepid, küünarkargud, kõnnikepid
 - b. rollaator
 - c. ratastool

Efektiivne medikamentoosne ravi ataksia raviks puudub (E soovitus).

Kokkuvõte: ataksiaga inimest peab konsulteerima spetsialiseeritud meeskond soovitamaks sobivaimat füsioteraapiat ning abivahendeid (E soovitus)

20.5 Psühholoogilised muutused (lisa 12)

Kognitiivne düsfunktsioon

Neuropsühholoogilist düsfunktsiooni esineb uuringute kohaselt SM diagnoosiga inimeste populatsioonivalimis 43 % testituist (Rao et al, 1991), haiglavalmis 59 % (Heaton et al, 1985), isegi äsjadiagnoositutel ja võimaliku SM korral 54 % (Achiron & Barak, 2003). Kognitiivset düsfunktsiooni võib teataval määral esineda keskmiselt 50 % SM diagnoosiga inimestel, see mõjutab elukvaliteeti, tekkida võivad probleemid suhtlemisel (sh nt anamneesi andmine), kaasneb enam psühhopaatoloogiat, probleeme seksuaalelus, häiruda võib igapäevaelu, iseseisvuse säilitamine. Uuringute kohaselt probleemid üldjuhul ei parane, muutused sageli püsivad, tendents on pigem süvenemisele ning see püsib kauem stabiilne kui neuroloogiline puue (Fischer et al, 1994). Muutuste teke ei ole seotud EDSS skooriga (lisa 6), s.t. füüsilise puude raskusega, haiguse kestvusega ega kulu tüübiga. Füüsilisest puudest enam mõjutab kognitiivne düsfunktsioon töölkäimise võimalikkust, problemaatiliseks võib osutuda auto juhtimine.

Kognitiivse düsfunktsiooni olemasolust sõltub nii ravi kui ka rehabilitatsiooni efektiivsus, võib kaasneda hooldajate/lähedaste läbipõlemine, selle määra tuleb hinnata neuropsühholoogiliste testidega. Kõige sagedamini kahjustatud funktsioonide hulka kuuluvad tähelepanu, infotöötlemise kiirus, verbaalne voolavus, mälusse kodeerimine ja hilisem vaba meenutamine. Keskmiselt häiritud on äratundev mälu, täidesaatvad funktsioonid, konseptuaalne järeldamine, kuulmis-nägemismaterjali töötlemise maht ja nägemis-ruumilised funktsioonid.

Depressioon

Depressiooni peetakse üheks sagedamini esinevaks probleemiks, mis kaasneb *sclerosis multiplex* ñga, esinedes 42–62 % juhtudest (Joffe, Lippert, Gray, Sawa & Horwarth, 1987). Uurimuste kohaselt on ühest neljandikust ühe kolmandikuni patsientidest depressioon pidevalt, olenemata haiguse kulust (Whitlock & Siskind, 1980) ning seda esineb sagedamini kui tervetel inimestel (Rao et al, 1991). Depressiooni võib olla akuutse neuroloogilise episoodi ajal kui ka enne ja pärast seda, ning erinevad uurimused on andnud selle mõõtmisel erinevaid tulemusi, sõltuvalt valimite representatiivsusest (haiglas vs kodus viibides), haiguse kulust (varane vs hiline staadium) ja valitud instrumentidest (Berrios & Quemada, 1990). *Sclerosis multiplexi* diagnoosiga inimeste käest oleks soovitatav periooditi küsida depressiooni esinemise kohta (soovitatav teha nii perearstil, taastusarstil kui ka neuroloogil). Lisaks tuleks depressiooni diagnoosimisel arvesse võtta muid võimalikke haigusega kaasnevaid muutusi – ägenemisest või haiguse süvenemisest tingitud muutustega

kohanemine, emotsioonide kontrollimatus, ärevus, kognitiivse düsfunktsiooni olemasolu.

Depressiooni raviks soovitatakse antidepressantravi (E soovitus) ja kognitiivkäitumuslikku teraapiat (A soovitus). Puuduvad uuringud, mis kajastaksid antidepressantravi kasutamist SM diagnoosiga inimestel, kuid nende ravi otsuste tegemisel tuleb lähtuda tavalisest antidepressantravi põhimõtetest.

20.6 GÜNEKOLOOGILISED PROBLEEMID JA SM (lisa 13)

Rasedus ja SM

SM ei muuda naise fertiilsust (Tillmann, 1950). SM muudab väga harva (kui üldse) raseduse kulgu ja sünnitust (Birk et al, 1986). Haiguse diagnoos on sageli see, mis viib naise otsusele saada vähem lapsi (Poser, 1983). SM ei ole näidustus terapeutiliseks abordiks või sterilisatsiooniks, siiski on vajalik eelnev patsiendi ja tema partneri nõustamine raseduse kandmise, võimalike rasedusaegsete tüsistuste ning sünnitusjärgsete ägenemiste osas (Cook et al, 1994).

Rasestumise eelselt on vajalik neuroloogi konsultatsioon, soovitav on kolm kuud enne rasedust mitte kasutada immunosupressiivset ravi (Weinreb, 1994). Juhul, kui naine on interferoonravi foonil rasestunud, ei ole vajalik rasedust katkestada, kuid on soovitav katkestada beetainterferoonravi (Boskovitc, 2005).

Raseduse ajal SM ägenemiste arv väheneb, ägenemiste minimaalne esinemine on raseduse III trimestris (Confavreux et al, 1998). Kui tekib olulist puuet tekitav ägenemine, siis on lubatud tavaline ägenemiste ravi. Raseduse katkemise või katkestamise korral SM ägenemise risk tõuseb (Birk et al, 1986). SM ei soodusta raseduse katkemist, surnultsündi, vastsündinu surma, loote arenguriket jms tüsistusi (Worthington et al, 1994).

20 – 40% naistest tekib SM ägenemiste sagenemine 3 kuu jooksul peale sünnitust (Birk et al, 1986). Ägenemiste arvu suurenemine ei ole seotud rinnaga toitmisega. Rinnaga toitmine ei põhjusta SM ägenemisi ja on soovitav lapse tervist silmas pidades, kuid rinnaga toitev ema vajab toetust perekonna poolt, et vältida üleväsimuse teket (Nelson et al, 1988). Kui ema vajab ravi kortikosteroidide või immunosupressantidega, tuleb rinnaga toitmine lõpetada (Birk et al, 1986).

Haiguse progresseerumine on sama toitvatel ja mittetoitvatel emadel, samuti ei sõltu hilisemas elus tekkida võiv puude raskus rasedusest, raseduste arvust või rasedusaegsetest ägenemistest (Weinshenker et al, 1989).

Kokkuvõte: rasedus ei mõjuta SM kulgu ja SM ei mõjuta raseduse kulgu (A soovitus). Puuet põhjustava ägenemise ravi raseduse ajal ei erine tavapärasest (A soovitus). Kui naine rasestub interferoonravi foonil, siis tuleb ravi katkestada, kuid ei pea katkestama rasedust (B soovitus). Tsütostaatiline ravi raseduse ajal pole soovitav (E soovitus).

SM ja günekoloogilised probleemid

Günekoloogiline abi naistel ei erine tavapraktikast (Birk et al, 1986). Siiski vajavad naised regulaarset günekoloogilist kontrolli juhul, kui nad saavad

immunosupressiivset ravi. Soovitatav kontrolli intervall on 6 kuud - 1 aasta, mis kaasab rindade kontrolli ja emakakaela PAP analüüsi (Birk et al, 1986). Risk on inimese papilloomviiruse levimiseks, mis kahjustab emakakaela ning soodustab kondüloomide teket.

SM ravimid võivad põhjustada tupekuivust, tundlikkuse häireid genitaalide piirkonnas, libiido langust, orgastilisuse vähenemist, põie ja soole inkontinentsust *coituse* ajal jne. (Zorzon et al, 1999). Probleemide olemasolul on soovitatav pöörduda günekoloogi konsultatsioonile. Siiski on SM diagnoosiga naiste günekoloogilisel nõustamisel mõned eripärad – parim rasestumisvastane vahend on kondoom, hormonaalset kontratseptsiooni ei soovitata naistele, kes kasutavad ratastooli, kuna vähene liikumine tõstab võimalike trombootiliste tüsistuste riske. Samuti tuleks olla ettevaatlik naistega, kes on üle 35 aasta vanad ning suitsetavad, kuna ka neil on trombootiliste tüsistuste risk tõusnud (Malanga et al, 1994).

Kokkuvõte: SM diagnoosiga naised peaksid käima günekoloogi juures vähemalt üks kord aastas (E soovitus). Enne tsütostaatilise ravi alustamist vajavad naised põhjalikku informatsiooni ravi võimalikest günekoloogilistest kõrvaltoimetest (E soovitus).

20.7 Seksoloogilised probleemid

SM diagnoosiga meestelt tuleb küsida, kas neil on erektsioonihäireid ja kas see on neile probleemiks (E soovitus). Kui erektsioonihäired esinevad ja vastunäidustused puuduvad, siis on tõestavad neli I klassi uuringut ravisoovituseks sildenafili 25 – 100 mg (Wilt et al, 1999, Fink et al, 1994, Burls et al, 1998) (A soovitus). Kui see osutub ebaefektiivseks, siis tuleb SM diagnoosiga inimene suunata androloogi konsultatsioonile (E soovitus).

SM diagnoosiga naistelt tuleb samuti küsida, kas neil on muutusi seksuaalelus (probleeme erutuvuse ja vaginaalse lubrikatsiooniga või anorgasmia) ning kas see on neile probleemiks (E soovitus). Probleemide olemasolul on soovitatav neile pakkuda nõustamist spetsialiseeritud keskuses (E soovitus).

20.8 Kõhukinnisus

39 – 73% SM diagnoosiga inimestest kurdab otsesel küsitlusel kõhukinnisust, inkontinentsi või mõlemat korraga (Popat & Fowler, 2004). Seetõttu on vajalik kõikidel SM diagnoosiga inimestel anamneesi võtmine soolestiku tegevuse kohta (E soovitus). Kõhukinnisuse ja inkontinentsiprobleemidega tegeleb eelkõige vastava väljaõppe saanud õde, kaasates vajadusel teisi spetsialiste.

Kõhukinnisuse diagnostika ei vaja rutiinselt täiendavate lisauuringute teostamist. Ravis on oluline nii mittemedikamentoosne ravi kui ravimite kasutamine.

Mittefarmakoloogilised ravisoovitused on elustiili muutused, piisav vedeliku tarbimine, sooletreening, vaagnapõhjalihaste treening.

Medikamentooskes ravis kasutatakse laksatiive, soovitatav valiku järjekord: väljaheidet vormiv (naturaalne ja sünteetiline kiudaine, näiteks nisukliid) → pehmendav (sisaldab dokusaati; ka mineraalõlid) → hüperosmolaarne (polüetüleenglükool, magneesium, laktuloos) → stimuleeriv lahtisti (näiteks sennosiidid). Prokineetikumid domperidoon, metoklopramiid on SM korral väheefektiivsed (Bleser et al, 2005, Wald, 2004).

Kokkuvõte: kõhukinnisuse ravis on võtmeisik eriväljaõppe saanud õde. Raviks tuleb eeskätt kasutada mittefarmakoloogilisi vahendeid, kui nende abil pole probleem kontrolli all, siis vastavalt soovitatud järjekorrale laksatiive (E soovitus).

20.9 Faecese inkontinents

Faecese inkontinentsi põhjused on rektumi täitumise tundlikkuse langus, vaagnapõhja lihaste halb kontraktsioonivõime, anaalsfinkteri funktsiooni langus, nõrkus, "ülevoolu inkontinents". Raviks soovatakse regulaarset soole tühjendamist (näiteks peale igat söögikorda), vajadusel kasutada supposiite, soolemotoorika aeglustamist (loperamiidvesinikkloriid, kodeiinifosfaat), vajadusel spetsiaalsete püksmähkmete või muude kaitsesidemete kasutamist (DasGupta et al, 2003).

Kokkuvõte: faece inkontinentsiga inimesel tuleb kõigepealt normaliseerida sooletegevus (vt. kõhukinnisus), alles selle järel võib kasutada loperamiidvesinikkloriid või kodeiini (E soovitus).

20.10 Põieprobleemid (lisa 14)

Uuringud näitavad, et umbes 75% SM diagnoosiga inimestel esineb oma haiguse jooksul põieprobleeme. Sagedasemaks probleemiks on detruusori hüperrefleksia ja tunginkontinents, samuti võib olla raskendatud põie tühjendamine koos osalise või totaalise retensiooniga.

Neuroloog peab igal visiidil küsima põiehäirete esinemise kohta (E soovitus), ning kaebuste esinemisel tuleb määrata jääkuriin kas ultraheliga või steriilse ühekordse kateteriseerimisega (DasGupta et al, 2003, Popat et al, 2004). Kui tegemist on detruusori hüperreflexiaga (sagedased imperatiivsed kutsed inkontinentsiga või ilma), ilma jääkuriiniga, siis on valikravimiks antikoliinergilised ravimid (oksübutüün (A soovitus), tolterodiin (E soovitus)). Kui põiehäiretega inimesel on jääkuriin üle 100 ml, siis tuleb hakata kasutama puhast enesekateteriseerimist spetsialiseerunud õde juhendamisel (E soovitus) samaaegselt koos või ilma antikoliinergiliste ravimitega.

Põietreeningu efektiivsust oksübutüüniga või ilma on uuritud mitmes II klassi uuringus (Eustice et al, 2002, Hay-Smith et al, 2002), kus on näidatud põietreeningu efektiivsust nii isoleeritud ravimeetodina kui kombineerituna oksübutüüniga.

II klassi uuringus võrreldi oksübutüüni ja tolterodiini, kus oksübutüün oli marginaalselt parem (Harvey et al, 2001). Efektiivne on ka intravesikaalne kapsaitsiin (O'Riordan et al, 1995, Deane et al, 1997). Kuus I klassi uuringut on tõestanud oluliste kõrvaltoimeteta desmopressiini efektiivsust noktuuria ravis (Hilton et al,

1983, Eckford et al, 1994, Valiquette et al, 1996, Fredrikson, 1996, Hoverd et al, 1998, Kinn et al, 1990).

Kokkuvõte: SM diagnoosiga inimestel on põiehäired väga tavalised. Sagenenud urineerimisega inimestel tuleb määrata jääkuriin. Kui jääkuriini ei esine, on soovitatav alustada antikoliinergilise raviga, mille esmavalikuks on oksübutuniin (A soovitus), teise valikuna tolterodiin (E soovitus). Kui esmavaliku ravimitega pole positiivset efekti või esineb jääkuriin üle 100 ml, siis tuleb SM diagnoosiga inimene suunata spetsialiseeritud keskusesse, kus töötab põiehäiretele spetsialiseerunud õde (E soovitus). Põietreening peab olema ka osa komplekssest taastusravi programmist.

21. SM ja töötamine (lisa 15)

SM avaldab märkimisväärset mõju kõikidele inimese elu aspektidele, sealhulgas töötamine. Väsimus, kognitiivsete võimete langus ning füüsilise puude teke on peamisteks asjaoludeks, miks SM diagnoosiga inimestel tuleb töötamisest loobuda. SM diagnoosi saanud inimesele on vajalik võimalikult vara selgitada, et diagnoosimine ei tähenda veel töövõimekaotust ja puuet, samuti on võimalik, et haigus kahjustab toimetulekut tööga ja igapäevaeluga alles kaugel tulevikus, kui üldse. Ka raskemat puuet tekitanud ägenemine pole põhjuseks koheseks tööst loobumiseks. Tööl käimisest ei pea loobuma ka siis, kui inimesel on tekkinud puue. Puuetega inimestele pakutakse nelja uut tööturuteenust: tööruumide ja –vahendite kohandamine, tehniline abivahend tasuta kasutamiseks, abistamine töointervjuul ja koos tugiisikuga töötamine. Puuetega inimestega tegelevad tööhõiveametites puuetega inimeste juhtumikorraldajad, kes selgitavad koostöös kliendiga tööturuteenuste vajaduse.

Kokkuvõte: SM ei tähenda seda, et inimene peaks töötamisest loobuma. Professionaalide ülesanne on toetada SM diagnoosiga inimese suutlikkust töötada. Kui on tegemist puudega inimesega, siis konsulteerivad neid Tööhõiveametites juhtumikorraldajad.

21.1 Puude ekspertiis

Püsiva töövõimetuse taotlemiseks täidab inimene arstliku ekspertiisi taotluse vormi ja esitab selle elukohajärgsele Pensioniametile. Dokumendid täidetakse vastavalt kehtestatud korrale.

Inimesele on vajalik selgitada, et töövõime kaotuse määramisel on otsustavaks inimese tervislik seisund ning osaline või täielik võimetus töötada ja endale elatist teenida. Juba olemasolev töövõime kaotuse protsent ei tähenda seda, et inimesel puudub igasugune töövõime.

21.2 Puude raskusastme vormistamine

Arstliku ekspertiisi taotluse esitab inimene elukohajärgsele pensioniametile. Kui inimesel on kehtiv rehabilitatsiooniplaan, mis pole koostatud Pensioniameti suunamisel, lisab inimene selle ekspertiisitaotluse juurde. SM diagnoosiga inimesel võib puue välja kujuneda väga kiiresti või pikema aja vältel, iga juhtum on eriline ja vajab erinevat käsitlust.

Puude raskusastme määramisel võetakse arvesse inimese tervislik seisundit, tegevusvõimet, kõrvalabi, juhendamise ja järelevalve vajadust, mis on suurem inimese eakohasest abivajadusest, kõrvalabi ja juhendamise vajadust, mis esineb inimesel tehniliste abivahendite kasutamisele vaatamata, elukeskkonda, puudest tingitud lisakulusid, rehabilitatsiooniplaani olemasolul selles ettenähtud tegevusi.

21.3 Puude raskusastmed

Inimesele määratakse sügav puue, kui isik vajab pidevat kõrvalabi, juhendamist või järelevalvet ööpäevaringselt. Raske puue määratakse, kui inimene vajab kõrvalabi, juhendamist või järelevalvet igal ööpäeval. Keskmine puue määratakse, kui inimene vajab regulaarset kõrvalabi või juhendamist väljaspool oma elamiskohta vähemalt korra nädalas

II LISAD

Lisa 1 RAVI TASEMED (E)

Perearst

1. SM-le iseloomulike esmassümptomite olemasolul suunab võimalikult kiiresti neuroloogi vastuvõtule või neuroloogia osakonda konsultatsioonile. Sealt saadetakse perearstile ammendav epikriisi lõpliku diagnoosi ja edasiste ravisoovitustega.
2. jälgib SM diagnoosiga inimest muude, mitte-neurooloogiliste tervislike probleemide tekkel. Lisaks sellele:
 - jälgib depressiooni olemasolu ja ravi
 - vajadusel soovib toimetulekuprobleemide (toimetulekutoetuse vajadus, ühekordsete sotsiaaltoetuste vajadus seoses abivahendi/ravimite ostmisega, koduteenuse vajadus, puudega inimese hooldaja ja isikliku abistaja vajadus) ilmnemisel konsulteerida SM keskuse sotsiaaltöötajaga või inimese elukohajärgse omavalitsuse sotsiaalhoolekande osakonna sotsiaaltöötajaga
 - koos pereõega jätkab spetsialiseeritud keskus antud ravisoovituste täitmist
 - stabiilse seisundiga SM diagnoosiga inimene võib taastusrsti suunamisel saada ambulatoorset taastusravi füsioterapeudi juhendamisel
 - pereõde küsitleb SM-ga inimest kõhukinnisuse suhtes, vajadusel nõustab toitumisküsimustes. Probleemide püsimisel edasine nõustamine neuroloogia osakonnas või spetsialiseeritud keskus

Neuroloog

Diagnoosi kahtlusel:

1. demüeliniseeriva haiguse kahtlusel suunab peaaegu MRT uuringule, soovitatavalt kontrastainega, märgib saatekirjale kahtluse demüeliniseerivale haigusele
2. kui MRT-s visualiseeruvad demüelinisatsioonikolded, siis suunab statsionaarse neuroloogia osakonna juures töötava neuroloogi vastuvõtule diagnoosi kinnitamiseks

Peale diagnoosi kinnitumist:

1. vajadusel suunab spetsialiseeritud keskusesse neuropsühholoogilisele hindamisele
2. jälgib depressiooni tekke suhtes, vajadusel alustab raviga
3. soovib tööga seonduvate probleemide (töökoha puudumine, vajadus ümberspetsialiseerumiseks, ümberkohanduste vajadus töökohas, töötaja õigused) ilmnemisel konsulteerida inimese elukohajärgse tööhõiveameti konsultantjuhtumikorraldajaga, suunab võimalusel spetsialiseeritud keskuse sotsiaaltöötaja juurde.
3. soovib toimetulekuprobleemide (toimetulekutoetuse määramise vajadus, ühekordsete sotsiaaltoetuste vajadus seoses abivahendi/ravimite ostmisega, koduteenuse vajadus, puudega inimese hooldaja ja isikliku abistaja vajadus) ilmnemisel konsulteerida inimese elukohajärgse omavalitsuse sotsiaalhoolekande osakonna sotsiaaltöötajaga.

4. väljastab kohaliku omavalitsuse jaoks tõendi abivahendi vajaduse kohta isikliku abivahendi kaardi vormistamiseks (soodushinnaga abivahendile on õigus lastel, töövõimekaotusega pensionäridel, vanaduspensionäridel), suunab võimalusel spetsialiseeritud keskuse sotsiaaltöötaja juurde
5. suunab puuetega inimeste sotsiaaltoetusi ja rehabilitatsiooni puudutavate küsimustega inimese elukohajärgsesse pensioniametisse, võimalusel spetsialiseeritud SM keskuse sotsiaaltöötaja juurde
6. puude tekkel suunab neuroloogiliste haigustega tegelemise kogemusega füsioterapeudi juurde, statsionaarsesse rehabilitatsiooni
7. stabiilse seisundiga SM diagnoosiga inimene võib omal soovil saada füsioterapeudi juhendamisel ambulatoorset taastusravi

Statsionaaris/neuroloogia osakonnas töötav neuroloog

Diagnoosi kahtlusel:

1. annab hinnangu varasematele võimalikele SM episoodidele, kliinilisele pildile, MRT uuringu tulemusele
2. otsustab liikvori analüüsi vajalikkuse üle
3. kui haiguse kliiniline pilt sobib McDonaldi diagnoosi kriteeriumitega, siis diagnoosib SM koos alavormiga

Peale diagnoosi kinnitumist:

4. neuroloog informeerib SM diagnoosiga inimest tema haiguse iseloomust, võimalikust prognoosist, ravivõimalustest
5. kui tekkinud esmassümptomid on häirivad, siis soovib raviks metüülprednisolooni 0,5 – 1 g i/v kolmel kuni viiel järjestikusel päeval
6. kui on tegemist ägenemiste ja remissioonidega SM-ga, siis määrab neuroloog ägenemiste arvu viimase kahe aasta jooksul ning sellest lähtuvalt otsustab SM kulgu mõjutava ravi vajaduse üle, vajadusel konsulteerib spetsialiseeritud keskuse meeskonnaga
7. kui SM-ga inimesel on kaks või enam ägenemist kahe aasta jooksul, siis vajab ta ravi interferoonidega või glatirameeratsetaadiga.
8. kui neuroloog peab vajalikuks ravi alustamise, siis tuleb tal informeerida SM diagnoosiga inimest tema haiguse iseloomust, võimalikust prognoosist ja oodatavast ravi tulemusest.
9. SM-le spetsialiseerunud õde õpetab SM diagnoosiga inimesele ravimite kasutamist.
10. interferoonravi alustamisel peab olema ravi alustanud inimesel võimalus 24 t konsulteerida professionaaliga (spetsialiseerunud õega)
11. interferoonravi välja kirjutanud neuroloog vastutab ravi efektiivsuse hindamise ning ravi õigeaegse ja paindliku muutmise eest.
12. kui beetainterferoonravi on ebaefektiivne, suunab spetsialiseeritud keskusesse
13. ägenemise korral kindlustab raviv neuroloog ägenemise ravi (vastavalt ravijuhendile) alustamise võimalikult kohe pärast patsiendi pöördumist,
14. standartne ägenemiste ravi on metüülprednisoloon 0,5 - 1 g i/v kolmel kuni viiel järjestikusel päeval.
15. vajaduse tekkel suunab SM diagnoosiga inimese spetsialiseeritud keskusesse neuropsühholoogilisele hindamisele
16. jälgib depressiooni olemasolu suhtes, vajadusel rakendab ravi

17. ägenemiste järgselt suunab neuroloog neuroloogilistele haigustele spetsialiseerunud füsioterapeudi konsultatsioonile
18. koostöös taastusarstiga suunab stabiilses seisundis SM diagnoosiga inimest taastusravile (ambulatoorsele või statsionaarsele) vastavalt vajadusele
19. igapäevaeluga toimetuleku, abivahendite vajaduse hindamine ja vajaliku teraapia läbiviimine tegevusterapeudi, füsioterapeudi poolt või suunamine vastava spetsialisti juurde
20. neuroloogia osakonnas töötav õde küsitleb SM-ga inimest põiehäirete, kõhukinnisuse ja toitumisega seotud probleemide kohta, probleemide esinemise korral teavitab sellest arsti. Õde nõustab patsienti kõhukinnisuse osas.
21. põiehäirete ja sooleprobleemide olemasolu korral suunab spetsialiseeritud keskusesse
22. kui haiglasoleval SM-ga inimesel on varasemalt spetsialiseeritud keskus määratud ravikorraldusi (puhas enesekateteriseerimine, lamatiste profülaktika ja ravi vms.), jälgib õde, et patsient vastavaid tegevusi sooritab. Kui on tekkinud probleeme SM-ga inimese igapäevases toimetulekus, peab õde sellest informeerima arsti ja vajadusel ka spetsialiseeritud keskuse vastavat spetsialiseerunud õde. soovib tööga seonduvate probleemide (töökoha puudumine, vajadus ümberspetsialiseerumiseks, ümberkohanduste vajadus töökohas, töötaja õigused) ilmnemisel konsulteerida inimese elukohajärgse tööhõiveameti konsultant-juhtumikorraldajaga, suunab võimalusel spetsialiseeritud SM keskuse sotsiaaltöötaja juurde
23. soovib toimetulekuprobleemide (toimetulekutoetuse vajadus, ühekordsete sotsiaaltoetuste vajadus seoses abivahendi/ravimite ostmisega, koduteenuse vajadus, puudega inimese hooldaja ja isikliku abistaja vajadus) ilmnemisel konsulteerida inimese elukohajärgse omavalitsuse sotsiaalhoolekande osakonna sotsiaaltöötajaga
24. väljastab vajadusel kohaliku omavalitsuse jaoks tõendi abivahendi vajaduse kohta isikliku abivahendikaardi vormistamisel (soodushinnaga abivahendile on õigus- lastel, töövõimekaotuspensionäridel, vanaduspensionäridel), suunab võimalusel spetsialiseeritud SM keskuse sotsiaaltöötaja juurde
25. suunab puuetega inimeste sotsiaaltoetusi ja rehabilitatsiooni puudutavate küsimustega inimese elukohajärgsesse pensioniametisse, suunab võimalusel spetsialiseeritud SM keskuse sotsiaaltöötaja juurde

Spetsialiseeritud SM keskus

1. spetsialiseeritud keskuse võtmeks on interdistsiplinaarse meeskonna olemasolu
2. interdistsiplinaarsesse meeskonda peab kuuluma lisaks neuroloogile veel mitmeid spetsialiste: põie-ning sooletegevuse häiretele spetsialiseerunud õde, interferoonravi õde, neuropsühholoog, spetsialiseerunud füsioterapeut, sotsiaaltöötaja, logopeed, nahahooldusõde jt.
3. spetsialiseeritud SM keskus pakub kõiki SM diagnoosiga inimestele vajalikke teenuseid
4. interdistsiplinaarne meeskond peab olema spetsialiseerunud SM-le, rakendab kõige kaasaegsemaid teaduspõhiseid ravipõhimõtteid

Diagnoosi kahtlusel:

5. annab keskuse neuroloog hinnangu varasematele võimalikele SM episoodidele, kliinilisele pildile, MRT uuring tulemusele
6. otsustab liikvori analüüsi vajalikkuse üle
7. kui haiguse kliiniline sobib McDonald'i diagnoosi kriteeriumitega, siis diagnoosib SM koos alavormiga

Peale diagnoosi kinnitumist:

8. neuroloog informeerib SM diagnoosiga inimest tema haiguse iseloomust, võimalikust prognoosist, ravivõimalustest, SM diagnoosiga inimesel on võimalik kuulata vastavasisulisi loenguid
9. kui tekkinud esmassümptomid on häirivad, siis soovib raviks metüülprednisolooni 1 g i/v kolmel järjestikusel päeval.
10. kui on tegemist ägenemiste ja remissioonidega SM-ga, siis määrab neuroloog ägenemiste arvu viimase kahe aasta jooksul ning sellest lähtuvalt otsustab SM kulgu mõjutava ravi vajaduse üle, määrab interferoonravi või ravi glatirameeratsetaadiga.
11. SM-le spetsialiseerunud õde õpetab SM-ga inimesele ravimite kasutamist, selgitab kõrvaltoimeid, nende ravi
12. interferoonravi käigus peab olema ravi alustanud inimesel võimalus ravi käigus tekkinud küsimuste korral konsulteerida spetsialiseerunud õega ööpäevaringselt
13. interferoonravi välja kirjutanud neuroloog vastutab ravi efektiivsuse hindamise ja ravi õigeaegse, paindliku muutmise eest.
14. ägenemise korral kindlustab raviv neuroloog ägenemiste ravi alustamise võimalikult kohe pärast patsiendi pöördumist,
15. standardne ägenemiste ravi on metüülprednisoloon 0.5 - 1 g i/v kolmel kuni viiel järjestikusel päeval.
16. tsütostaatiline ravi on näidustatud kui beetainterferoonravi pole efektiivne või kui on tegemist kiire sekundaarse progresseerumisega
17. teostab tsütostaatilist ravi
18. psühholoog teostab vastavalt vajadusele erinevate probleemide olemasolule psühhodiagnostikat ja nõustamist (individuaalne, grupiviisiline, pereteraapia)
19. viiakse läbi neuropsühholoogilist hindamist ja nõustamist
20. kõiki keskusesse pöördunud SM diagnoosiga inimesi konsulteerib SM-le spetsialiseerunud füsioterapeut ning koostab kõikidele individuaalse harjutuste programmi
21. pärast ägenemist ajal konsulteerib SM-i inimest spetsialiseerunud meeskond puude raskuse vähendamiseks
22. põie-ja sooletegevuse häiretele spetsialiseerunud õde nõustab kõiki SM diagnoosiga inimesi ning vajadusel õpetab puhast enesekateteriseerimist
23. nahahooldusega tegelev õde hindab SM-ga inimese naha seisundit ja vastavalt sellele nõustab teda ning korraldab vajadusel lamatiste ravi
24. kõik keskusel töötavad õded on põhijoontes kursis spetsialiseerunud õdede töö üldpõhimõtetelega, et tagada edukas õendustegevus kogu SM-ga inimese keskusel viibimise aja jooksul
25. puude tekkel konsulteerib meeskond töö käimise jätkamise võimaluste osas
26. sotsiaaltöötaja nõustab töötamisega seonduvate probleemide tekkel, töövõime kaotuse protsendi vormistamise ja puude raskuseastme määramise osas

27. igapäevaeluga toimetuleku, abivahendite vajaduse hindamine ja vajaliku teraapia läbiviimine tegevusterapeudi, füsioterapeudi poolt või suunamine vastava spetsialisti juurde

Lisa 2***Sclerosis multiplex'ile* iseloomulikud esmassümptomid (Paty et al, 1998)**

	%	Naistel (%)	Meestel (%)	Keskmine vanus tekkel
tundlikkuse häired jäsemetes	30.7	33.2	25.1	28.6
nägemislangus	15.9	16.3	15.1	28.2
aeglaselt süvenev motoorikahäire	8.9	8.3	10.4	36.4
topeltnägemine	6.8	6	8.5	26.4
kõnnakuhäired	4.8	3.2	8.3	34.9
äkitselt tekkinud motoorikahäire	4.3	4.4	4.2	28.4

Lisa 3

***Sclerosis multiplex'i* diagnoosi kriteeriumid**

(2005 parandused, McDonald et al, 2001 ja Polman et al, 2005)

Kliinilisi ägenemisi	Koldeid, neurol. leide	Muud nõudmised diagnoosi kinnitamiseks
2 või enam	2 või enam	Pole vajalikud; kliiniline tõendus on piisav (on soovitatav, aga kui on olemas, peab sobima SM-ga)
2 või enam	1	Disseminatsioon <u>ruumis</u> : MRT-s või positiivne liikvor ja 2 või enam MRT kollet, mis sobivad SM-ga või järgnev kliiniline ägenemine uues piirkonnas
1	2 või enam	Disseminatsioon <u>ajas</u> MRT-s või teine kliiniline ägenemine
1 (mono-sümp-toomne)	1	Disseminatsioon <u>ruumis</u> MRT-s või positiivne liikvor ja 2 või enam MRT kollet, mis sobivad SM-ga JA disseminatsioon <u>ajas</u> MRT-s või teine kliiniline ägenemine
0 (algusest progresseeruv)	1	Positiivne liikvor JA disseminatsioon <u>ruumis</u> - MRT-s - 9 või enam T2 kollet peaaegu või 2 või enam SA kollet või 4-8 peaaegu ja 1 SA kolle või positiivne VEP ja 4-8 MRT kollet või positiivne VEP ja vähem kui 4 peaaegu kollet ja 1 SA kollet JA Disseminatsioon <u>ajas</u> MRT-s või jätkuv progresseerumine 1 aasta jooksul

Märkused: SA - seljaaju

McDonald et al. *Recommended Diagnostic criteria for MS*. Ann Neurol 2001;50:121-127

Ägenemine

Ägenemine on neuroloogiliste sümptomide olemasolu, mis on iseloomulik SM-le. Ägenemise põhjuseks on põletikulised ja demüeliniseerivad muutused. Ägenemine, kas subjektiivsed sümptomid või objektiivne neuroloogiline leid, peab kestma vähemalt 24 tundi. Oluline on kliiniline ekspertarvamus, et tegemist pole palavikust või infektsioonist provotseeritud pseudoatakk. SM diagnoosimiseks on vajalik objektiivse kliinilise leiu olemasolu, ägenemise diagnoosimiseks piisab patsiendi subjektiivsest ajaloolisest informatsioonist. Üksik paroksüsmaalne episood pole ägenemine, kuid mitmete sarnaste episoodide kordumine vähemalt 24 tunni jooksul on. Selleks, et diagnoosida kahte ägenemist peab esimese ja teise ägenemise alguse vahel olema 30 päeva.

Positiivne MRT

Disseminatsioon ruumis

Esindatud peab olema kolm neljast alljärgnevast:

- 1 Gd-kontrasteeruv kolle või 9 T2 hüperintensiivset kollet kui pole Gd-kontrasteeruvat kollet
- 1 või enam infratentoriaalset kollet
- 1 või enam korteksi lähedast kollet
- 3 või enam periventrikulaarset kollet

NB! 1 SA kolle asendab 1 peaaegu kollet

2005 parandused:

Iga seljaaju kolle=infratentoriaalne kolle

Seljaaju kontrasteeruv kolle=kontrasteeruv kolle

MRT-s disseminatsioon ajas

1. Gd-kontrasteeruv kolle MRT uuringul, mis on tehtud vähemalt 3 kuud pärast ägenemist eelmisest korrast erinevas piirkonnas
2. Gd-kontrasteeruva kolde puudumine 3-kuu MRT-s, järelkontroll veel 3 kuu pärast, mis demonstreerib Gd-kontrasteeruvat kollet või uut T2 kollet

2005 a parandused:

Gd kontrasteeruv kolle või uus T2 kolle 1 kuu pärast ES

Lisa 4

MRT uuringud *sclerosis multiplex*'i korral

Magnetresonantstomograafiast on kujunenud väga oluline pildiagnostikameetod *sclerosis multiplex*'i kliinilise diagnoosi kinnitamiseks ja haiguse kulu jälgimiseks. Positiivne MRT leid on üks SM diagnoosi kriteeriumidest (Polman et al, 2005).

MRT on tundlik aju demüeliniseeriva kahjustuse visualiseerimiseks nii pea- kui seljaajus. Teine tänapäevane pildiagnostikameetod – röntgenkompuutertomograafia ehk KT on SM diagnoosimisel kasutatav ainult üksikudel juhtudel diferentsiaaldiagnostilistel eesmärkidel teiste haiguste välistamiseks, kui MRT-d pole võimalik teostada (vastunäidustused MRT-ks). Diagnoosikriteeriumid jätavad võimaluse SM diagnoosimiseks ka ilma uuringuta, pidades silmas riike, kus MRT ei ole piisavalt kättesaadav (Simon et al, 2005).

MRT uuringute eesmärk SM diagnoosimisel:

- SM demüeliniseerivate kollete disseminatsiooni hindamine ruumis ja ajas
- Diferentsiaaldiagnoosimine.
- Ravitulemuste hindamine.
- Prognoosi hindamine.

MRT leid SMi korral

T2-kolded

T2-kolleteks peetakse koldeid, mis on näha hüperintensiivsetena tugevasti T2-kaalutud (“pikk T2”) või prootontihedusele kaalutud (PD, *proton density* ehk “lühike T2”) ja ka FLAIR (*fluid attenuated inversion recovery*, liikvori signaal on maha surutud) sekventsides.

Nii ägeda kui kroonilise (aktiivse ja mitteaktiivse) SMi korral täheldatakse T2-koldeid pea- ja seljaajus, mis on tüüpilise paiknemise, kuju ja suurusega. Iseloomulikud on radiaalse orientatsiooniga ovoïdsed kolded periventrikulaarses valgeaines aju külgvatsakeste ülaserava kõrgusel, samuti frontaal- ja tagasarvede piirkonnas. Lisaks peetakse tüüpilisteks kolleteks jukstakortikaalsel (subkortikaalsel valgeaine nn U-kiududes), *corpus callosumis*, ajutüves, väikeajus ja eriti pontotserebellaarsel väikeaju jalakeste piirkonnas paiknevaid koldeid. Kolded on enamasti kuni 1–1,5 cm läbimõõduga, minimaalseks kolde suuruseks loetakse 2–3 mm. Üksikjuhtudel võib esineda suuremaid pseudotumoroosseid koldeid, mis põhjustavad mass-efekti.

Hallaine kahjustus, mis samuti esineb SMi puhul – näiteks basaalganglionides, tuleb MRT uuringul mõnikord nähtavale, kuid kortikaalsed kolded avalduvad halvasti. Hallaine kahjustus on paremini diagnoositav kvantitatiivsete MRT-meetoditega (Simon et al, 2005) ja seda esineb rohkem progresseeruvate SM vormide korral (Bergers & Barkhof, 2001).

T2-koldel on erinevad patofüsioloogilised tekkepõhjused, mida ei ole võimalik MRT kujutisel diferentsida. T2 hüperintensiivne kolle esineb nii demüelinisatsiooni, põletiku, turse, gliosisi kui aksonite kahjustuse korral (Sartor, 2002). Samuti pole võimalik täpselt hinnata kollete vanust. Kuna on ka rida teisi haigusi, mille puhul leid MRT uuringul võib olla rohkem või vähem sarnane SM leiuga (vt

diferentsiaaldiagnoos), on tähtis meeles pidada, et ainult MRT leiu alusel, ilma sobiva kliinilise sümptomaatikata SMi diagnoosida ei saa. T2-kollete hulga ja kliinilise leiu raskuse vahel ei ole otsest seost (nn kliinilis-radioloogiline paradoks) (Bergers & Barkhof, 2001).

T1-kolded

Ägedas staadiumis on kolded T1-kaalutud kujutisel iso- või kergelt hüpointensiivsed, kroonilised kolded aga selgelt hüpointensiivsed. Süvenevalt hüpointensiivsed kolded viitavad jätkuvale demüelinisatsioonile ja tugevalt T1-hüpointensiivsed kolded, nn *black holes*, demonstreerivad aksonite hävingut (Simon et al, 2005, Sartor, 2002). Püsivad T1-hüpointensiivsed kolded näitavad seega destruktsiooni, mis ei parane. Haiguse pikemaajalisel kestmisel kujuneb ajuatroofia, millega on otseses seoses püsiva puude tekkimine.

Kontrasteeruvad kolded

Peamiselt protsessi aktiivsuse hindamiseks, aga ka diferentsiaaldiagnostilisel eesmärgil tehakse kontrastuuring paramagneetilise kontrastainega (gadoliiniumiühend). Kontrasteeruv kolle on hüperintensiivne T1-kujutisel peale Gd manustamist. Kontrasteerumine viitab hematoentsefaalse barjääri kahjustusele, mis esineb põletiku ja demüelinisatsiooni ägedas staadiumis, kuid demonstreerib ka subkliinilist ägenemist, demüeliniseeriva protsessi aktiivsuse püsimist. Kontrasteeruv kolle võib olla erineva kuju ja suurusega. Vanade kollete aktiveerumisel täheldatakse ringjat kontrasteerumist, uute kollete puhul homogeenset (Sartor, 2002, Reimer, Parizel & Stichnoch, 2004), kuigi mitte alati – see sõltub ka ajast Gd manustamise ja uuringu teostamise vahel (Bacelar, De Vera & Radue, 2004). Kontrasteerumine möödub enamasti 1 kuni 4 kuuga.

Kui kontrastuuring määrakse haiguse kliinilise ägenemise tõestamiseks, siis tuleb uuring teha enne metüülprednisolooni pulssravi (surub maha ägeda põletiku ja seega võimaliku kontrasteerumise) (Reimer, Parizel & Stichnoch, 2004).

Seljaaju MRT-uuringu vajadus SM diagnoosimisel

Seljaaju kolded esinevad 75–90% SM haigetel ja on tüüpilised SMile (Simon et al, 2005, Bergers Barkhof, 2001). Kliiniliselt tekitab seljaaju kahjustus kiiresti puude. Seljaaju kaelaosas on koldeid palju sagedamini kui rinnaosas, samal ajal ei esine seljaajus nn mittespetsiifilisi koldeid (asümptomaatilisi isheemilis-gliootilisi, eaga seotud jt MR-signaali muutusi).

Positiivne MRT-leid seljaajus – spinaalsed kolded peavad olema fokaalsed, ekstsentrilise paiknemisega aksiaallõikudel ja nähtavad sagitaallõikudel kuni 1–2 segmendi ulatuses.

Näidustused seljaaju uuringuks:

- Kliiniliselt isoleeritud sündroom spinaalsete sümptomitega.
- Negatiivne peaju MRT leid.
- Mittespetsiifiline peaju MRT leid (hüpertooniatõbi, vanem patsient).
- Atüüpilised seljaaju sümptomid.
- Primaarselt progresseeruv SM.

2001. a McDonald'i kriteeriumid (2005. a parandustega) (Polman et al, 2005)

Positiivne MRT ja disseminatsioon ruumis

Peab esinema kolm MRT-tunnust neljast järgnevast:

- 1 Gd kontrasteeruv peaju või seljaaju kolle või 9 T2 hüperintensiivset peaju ja/või seljaaju kollet, kui ei ole Gd kontrasteeruvad kollet
- 1 või rohkem infratentoriaalset või seljaaju kollet
- 1 või rohkem jukstakortikaalset kollet
- 3 või rohkem periventrikulaarset kollet.

MRT disseminatsioon ajas:

- Gadoliiniumiga kontrasteeruv kolle leitakse vähemalt 3 kuud peale atakki erinevas piirkonnas atakile vastavast lokaliseerimisele
- Leitakse uus T2-hüperintensiivne kolle MRTs, kui uuring on tehtud vähemalt 30 päeva pärast atakki. Uus kolle peab olema piisavalt suur ja sellise lokaliseerimise, et saab välistada selle mittemärkamise eelmisel uuringul tehnilistel või subjektiivsetel põhjustel.

Prognoosi hindamine MRT-uuringu alusel kliiniliselt isoleeritud sündroomi (ehk monosümptomaatilise ataki) korral

Kui MRT koldeleiuat – 5 a järel on 6% juhtudest kliiniliselt kindel SM, 10 a järel – 10% juhtudest kindel SM. Kui MRT-s 1,2 cm või suurem T2-kolle – 5 a järel 96% juhtudest kindel SM, 10 a järel – 86% kindel SM.

Diferentsiaaldiagnoos

MRT-uuringul tuleks kaaluda teiste, rohkem või vähem sarnase MRT pildiga avalduvate haiguste võimalust. Loomulikult aitavad sealjuures palju kliinilised andmed. Loetelu haigustest, mis võiksid arvesse tulla diferentsiaaldiagnoosimisel (Bacelar, De Vera & Radue, 2004, Johnson, 2002):

- infektsioossed, postinfektsioossed haigused: akuutne dissemineeritud entsefalomüeliit (ADEM), progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia (PML), viiruslik entsefaliit, müeliit, bakteriaalne entsefaliit (tserebriit) ja abstsess, toksoplasmoos, neurotsüstitserekoos, -süüfilis, -borrelioos, -tuberkuloos;
- süsteemsed, autoimmuunsed haigused: luupus, Behçeti tõbi, vaskuliidid;
- vaskulaarsed: lakunaarinfarkt, Binswangeri tõbi, CADASIL (*cerebral autosomal arteriopathy with subcortical ischemic leukoencephalopathy*), embolism;
- neoplastilised: lümfoom, metastaatilised kasvaja, glioomid;
- metaboolsed: tsentraalne ponsi müelinolüüs, Marchiafava-Bignami sündroom;
- pärilikud leukodüstroofiad, toksiline demüelinisatsioon, neurosarkoidoos, Sjögreni sündroom.

MRT-uuringu protokoll

MRT-uuringu tulemuste võrreldavus pikema aja jooksul on oluline, seetõttu on tähtis nii esmase kui järgnevate MRT uuringute tegemisel järgida patsiendi positioneerimise täpsust ning kasutada kindlaid uuringuparameetreid.

Korduvuuringute teostamisel on võrdlus eelneva uuringuga obligatoorne, eriti kui

MRT kasutatakse ka ravitulemuse monitoorimiseks (nt enne immunomoduleeriva ravi alustamist ning 1 a pärast kordusuuringul). Standardiseeritud protokollide järgides on need eesmärgid saavutatavad.

Tehnilised nõuded:

- MRT süsteem >1,0 T.
- Lõikude paksus – peaaegu 5 mm, seljaaju 3 mm, vahedeta.
- Lõikude orientatsioon:
 - peaaegu – subkalloosne (*corpus callosumi*-alune),
 - seljaaju – sagitaaltasapind.
- Piksel <1mm².
- FOV (peaaegu) 250 mm.

MR sekventsides orienteeruvad parameetrid (võib modifitseerida vastavalt tomograafi tüübile, et saavutada parim uuringu kvaliteet):

- Dual ehk PD+T2 TSE TR 2000–3800 ms
TE1 14–45 ms
TE2 80–120 ms
- T1SE +/- Gd TR 500–650 ms
TE 10–20 ms
- FLAIR TR 7000–9000 ms
TE 100–160 ms
TI 2500 ms

Peaaegu MRT-uuringu protokoll (Simon et al, 2005, Osborn et al, 2004, Bacelar, DeVera & Radue, 2004, Reimer, Parizel & Stichnoch, 2004, Traboulsee et al, 2003, Frohman et al, 2003)

1. Esmane uuring kliiniliselt isoleeritud sündroomiga patsiendil; korduv uuring, kui esimene uuring ei täitnud diagnostilisi kriteeriume (PD + T2 TSE ax, T1 SE ax, FLAIR ax, FLAIR sag).

Kui ilmnevad T2 kolded, on soovitatav teha gadoliniumiga T1 SE sag ja T1 SE ax.

Kontrastaine manustatakse intravenoosselt tavapärasel doosis 0,1 mmol/kg.

Minimaalne ooteaeg peale manustamist sekventsialustamiseni on 5 min, soovitatavalt

7–10 min. Aja kokkuhoiu eesmärgil võib teha FLAIR sekventsides peale kontrastaine

manustamist (ei mõjuta T2 resultaati). Vastavalt vajadusele võib lisada näiteks

optikuse neuriidi puhul T2 korras rasvasignaali supressiooniga (T2FS, SPIR) kitsa kihiga retrobulbaarselt kuni *tractus opticus*'teni. Vahel on otstarbekas peaaegu uuringu käigus seljaaju kollete kahtlusel lisada 3 mm või kitsamad T2 mediaalsed sagitaallõigud.

Atroofia paremaks hindamiseks vastava tarkvara olemasolu korral kasutatakse T13D 1 mm aksiaallõike.

2. Korduv uuring kindla SMi puhul: PD+T2 TSE ax, T1 SE ax, FLAIR sag. Protsessi aktiivsuse hindamise vajadusel: postGd T1 SE ax.

Seljaaju uuringu protokoll (Simon et al, 2005, Bacelar, DeVera & Radue, 2004)

PD+T2 TSE sag, T1 SE sag, T2 TSE ax. Vajadusel postGd T1 SE sag, T1 pre- ja

postGd ax (NB! kui seljaaju uuring järgneb Gd-ga peaaegu uuringule, siis uuesti Gd ei manustata).

Kui seljaaju uuring järgneb Gd-ga peaaju uuringule: PD+T2 TSE sag, T2 TSE ax, PostGd T1 sag, PostGd T1 ax.

MRT uuringu kirjeldus peaks kajastama kollete arvu ja nende iseloomustust anotoomiliste piirkondade kaupa – kollete suurust, kuju, Gd kontrasteerumise iseloomu ja lisaks võimalikku ajuatroofiat.

Korduval uuringul on väga tähtis võrdlus eelmise uuringuga – kas on tekkinud uusi koldeid. Eelnevate uuringute salvestamine ja nende salvestuste käepärasuse olulisus vajab siinkohal rõhutamist. Kuna radioloogias on suund digitaalsele salvestusele, peaks üleriiklik PACS olema abiks, kuid soovitatakse ka patsiendil endal omada CD plaati (DICOM formaadis) eelnevate uuringutega (Simon et al, 2005).

Kirjelduses tuleks ära märkida üle 3 mm T2-kollete koguarv, märkides eraldi ära periventrikulaarsed, jukstakortikaalsed, *corpus callosumi*, infratentoriaalsed – keskaju, ponsi, piklikaju, väikeaju poolkerade kolded; leitud Gd kontrasteerivate kollete lokalisatsioon, arv ja iseloomustus; T1 *black hole*-tüüpi kollete arv; atroofia subjektiivne hinnang – atroofia tunnuseid pole, kerge, keskmine või raske atroofia.

Vajadusel lisada diferentsiaaldiagnoosi arutelu ning kindlasti leiu vastavus SM diagnoosikriteeriumidega. Kirjeldus lõpeb kokkuvõttega – kas leid sobib või ei sobi SMile, kas on tegemist aktiivse protsessiga või aktiivsuse tunnused puuduvad (Gd kontrasteerumise alusel) (Simon et al, 2005, Bacelar, DeVera & Radue, 2004, Traboulsee et al, 2003).

Lisa 5

Soovitused liikvori diagnostilisteks uuringuteks (Freedman et al, 2005)

SM diagnoos on kliiniline ning parakliinilised meetodid vaid toetavad diagnoosi. Samal ajal näiteks kasutades korraga kahte parakliinilist uurimismeetodit saame oluliselt kiirendada SM diagnoosimist.

Parakliinilised uuringud on olulised ka diferentsiaaldiagnostiliselt – kui kõik parakliinilised uuringud on negatiivsed, siis on kahtlane ka SM diagnoos.

Soovitused:

1. Üks ja kõige informatiivsem uuring on liikvori kvalitatiivne IgG uuring, mida teostatakse isoelektrilise fokuseerimise meetodil.
2. Seda kvalitatiivset uuringut peaks tegema mitte-kontsentreeritud liikvorit kasutades ja tuleb otseselt võrrelda sama meetodikaga, kõrvalseerumis
3. IgG hulk on sarnane paarisserumites ja liikvoris
4. Kindlalt negatiivsed ja positiivsed kontrollid on vajalikud uuringu tegemisel. Kogu geel tuleb kõlbmatuks tunnistada, kui positiivsed kontrollid ei eristu piisavalt selgesti, või kui negatiivsed kontrollid on liiga kontrastsed
5. Liikvori oligokloone tuleks määrata ühega tunnustatud viiest oligokloonide määramise meetodist
6. Uuringut saab interpreteerida vaid kasutatud tehnikas kogenud spetsialist
7. Neuroloog peab arvesse võtma kõik liikvori vastuses kajastuvad tulemused (rakkude arv jne)
8. Tuleb kaaluda korduvat lumbaalpunktsiooni kui kliiniline kahtlus on suur, kuid liikvori analüüs on negatiivne või esineb ainult üks oligokloonide riba
9. Kvantitatiivne IgG määramine on informatiivne lisatestina, kuid ei asenda kvalitatiivset uuringut
10. Uuringuid teostatavad laborid peaksid pidevalt jälgima teostatavate analüüside kvaliteeti

Lisa 6

Puude raskusastme määramine

FUNKTSIONAALNE SÜSTEEM EDSS (*EXPANDED DISABILITY STATUS SCALE*) SKAALA REFEREERIMISEKS

PÜRAMIDAALSED FUNKTSIOONID.

0. Normaalne
1. Süptomid ilma puudeta.
2. Minimaalne puue.
3. Kerge või mõõdukas paraparees või hemiparees, raske monoparees.
4. Väljendunud paraparees või hemiparees; mõõdukas tetraparees; või monoplegia.
5. Paraplegia, hemiplegia, või väljendunud tetraparees.
6. Tetraplegia.
- V. Teadmata.

TSEREBELLAARSED FUNKTSIOONID.

0. Normaalne.
1. Süptomid ilma puudeta.
2. Kerge ataksia.
3. Mõõdukas kere või jäseme ataksia.
4. Tugev ataksia kõikides jäsemetes.
5. Ataksia tõttu võimetu sooritama koordineeritud liigutusi.
- V. Teadmata.
- X. On kasutusel peale igat numbrit, kui nõrkus (funktsionaalne aste 3 või rohkem püramidaalsetes funktsioonides) häirib funktsiooni kontrollimist

AJUTÜVE FUNKTSIOONID.

0. Normaalsed.
1. Üksnes süptomid.
2. Mõõdukas nüstagm või muu kerge puue.
3. Väljendunud nüstagm, väljendunud silmavälise lihaste nõrkus või mõõdukas teiste kraniaalnärvide puue
4. Väljendunud düsartria või muu väljendunud puue.
5. Võimetus neelata või rääkida.
- V. Teadmata.

TUNDLIKKUSE FUNKTSIOONID.

0. Normaalne
1. Vibratsioonitundlikkuse või üksnes grafesteesia alanemine ühel või kahel jäsemel.
2. Nõrk puute-, valu- või asenditundlikkuse ja/või mõõdukas vibratsioonitundlikkuse langus ühel või kahel jäsemel; või ainult vibratsioonitundlikkuse langus kolmel või neljal jäsemel.
3. Mõõdukas puute-, valu- või asenditundlikkuse ja/või oluline vibratsioonitundlikkuse kadu ühel või kahel jäsemel, või nõrk puute-, valu ja/või mõõdukas propriotseptiivse tundlikkuse langus kolmel või neljal jäsemel.

4. Väljendunud puute-, või valu- või propriotseptiivse tundlikkuse alanemine, eraldi või kombineeritult, ühel või kahel jäsemel; või mõõdukas puute-, või valu- ja/või tugev propriotseptiivse tundlikkuse kadu rohkem kui kahel jäsemel.
 5. Tundlikkuse peaaegu täielik puudumine ühel või kahel jäsemel; või mõõdukas puute-, või valu- ja/või propriotseptiivse tundlikkuse kadu enamusel kehast allpool pead.
 6. Tundlikkuse peaaegu täielik puudumine peast allpool
- V. Teadmata.

SOOLE JA PÕIE FUNKTSIOONID.

0. Normaalne
 1. Kergelt raskendatud urineerimise alustamine, imperatiivsed kutsed või uriini retensioon.
 2. Mõõdukalt raske alustamine, imperatiivsed kutsed, väljaheite või uriini retensioon, või harv uriini inkontinents
 3. Sage uriini inkontinents
 4. Vajadus pidevaks kateteriseerimiseks
 5. Põie funktsiooni kaotus
 6. Soole ja põie funktsiooni kaotus
- V. Teadmata.

NÄGEMISFUNKTSIOONID.

0. Normaalne.
 1. Skotoom koos nägemisteravusega (korrigeeritud) parem kui 20/30.
 2. Halvem silm koos skotoomiga koos maksimaalse nägemisteravusega (korrigeeritud) 20/30 kuni 20/59.
 3. Halvem silm koos ulatusliku skotoomiga, või mõõdukas vaatevälja langus, kuid koos maksimaalse nägemisteravusega (korrigeeritud) 20/60 kuni 20/99.
 4. Halvem silm koos väljendunud vaatevälja defektiga ja maksimaalse nägemisteravusega (korrigeeritud) 20/100 kuni 20/200, funktsionaalne kraad 3, pluss maksimaalne nägemisteravus paremas silmas 20/60 või vähem.
 5. Halvem silm koos maksimaalse nägemisteravusega (korrigeeritud) vähem kui 20/200; funktsionaalne kraad 4 pluss maksimaalne nägemisteravus paremas silmas 20/60 või vähem.
 6. Funktsionaalne kraad 5 pluss maksimaalne nägemisteravus paremas silmas 20/60 või vähem.
- V. Teadmata.
- X. Lisatakse funktsionaalsetele kraadidele 0 kuni 6 temporaaalse kahvatuse olemasolul.

KOGNITIIVSED (mälu, keskendumine) FUNKTSIOONID.

0. Normaalne.
1. Üksnes meeoleolu muutus (ei mõjuta EDSS punktiseisu).
2. Nõrk kognitiivsete võimete langus.
3. Mõõdukas kognitiivsete võimete langus.
4. Väljendunud kognitiivsete võimete langus

5. Dementsus või väljendunud kõrgemate kortikaalsete funktsioonide häire või ebakompetentsus
V. Teadmata.

TEISED FUNKTSIOONID.

0. Normaalne.
1. Ükskõik milline muu SM-ga seotud neuroloogiline leid (täpsusta)
V. Teadmata.

EDSS skaala

0 Normaalne neuroloogiline staatus (kõik funktsionaalsed süsteemid 0 kraadi, võib olla kognitiivsete häirete 1. kraad).

1,0 Puuet pole, minimaalsed sümptomid ühes funktsionaalses süsteemis (s.o. 1. kraad, välja arvatud kognitiivsete häirete 1. kraad).

1,5 Puuet pole, minimaalsed sümptomid rohkem kui ühes funktsionaalses süsteemis (rohkem kui üks kraad, v.a. kognitiivsete häirete 1. kraad).

2,0 Minimaalne puue ühes funktsionaalses süsteemis (ühes funktsionaalses süsteemis 2. kraad, teistes 0 või 1.).

2,5 Minimaalne puue kahes funktsionaalses süsteemis (kahes funktsionaalses süsteemis 2. kraad, teistes 0 või 1.).

3,0 Mõõdukas puue ühes funktsionaalses süsteemis (ühes funktsionaalses süsteemis 3. kraad, teistes 0 või 1.) või kerge puue kolmes või neljas funktsionaalses süsteemis (kolmes/neljas funktsionaalses süsteemis 2. kraad, teistes 0 või 1.), aga täielikult liikumisvõimeline.

3,5 Täielikult liikumisvõimeline, aga mõõduka puudega ühes funktsionaalses süsteemis (ühes 3. kraad) ja ühe või kahe funktsionaalse süsteemi 2. kraadi, või kaks 3. kraadi või viis 2. kraadi (teised 0 või 1.).

4,0 Võimeline täiesti iseseisvalt ilma abita liikuma, sõltumatu umbes 12 tundi päevas, hoolimata suhteliselt tõsisest puudest, mis koosneb 4. kraadist ühes funktsionaalses süsteemis (teised 0 või 1.) või madalamate kraadide kombinatsioonidest, mis ületavad eelmiste astmete piirid. Võimeline kõndima ilma abita ja puhkamata umbes 500 meetrit.

4,5 Täiesti iseseisev ilma abita enamuse päevast, võimeline töötama terve päeva; võib mõnikord omada mingit piirangut tegevustes või vajada minimaalselt abi; iseloomustatakse suhteliselt tõsise puudega, mis tavaliselt koosneb 4. kraadist ühes funktsionaalses süsteemis (teised 0 või 1.) või madalamate kraadide kombinatsioonidest, mis ületavad eelmiste astmete piirid. Võimeline kõndima ilma abita ja puhkamata umbes 300 meetrit.

5,0 Võimeline liikuma iseseisvalt ilma abita ja puhkamata umbes 200 meetrit; puue on piisavalt tõsine, et mõjutada kõiki päevategevusi (sealhulgas võimet töötada kogu päeva ilma eritingimusteta). (Tavaliselt 5. kraad ühes süsteemis, teistes 0 või 1; või kombinatsioonid väiksematest kraadidest, mis tavaliselt ületavad 4,0 astme normid.)

5,5 Suudab käia ilma abita või puhkama ~100 m, puuet piisavalt sügav selleks, et takistada kõikide päevategevuste sooritamiseks. (tavaliselt 1 kraad 5, teised 0 või 1, või kombinatsioon väiksematest kraadidest, mis ületavad eelmiste punktide all toodud puuet.

6,0 Kasutab vahelduvalt või ühepoolset pidevalt abivahendit (kepp, kark või ortoos), on võimeline kõndima 100 meetrit kas puhkamisega või ilma. (Tavaliselt 3+ kraadid on rohkem kui kahes funktsionaalses süsteemis.)

6, 5 Vajab pidevalt kahepoolset abivahendit (kargud, kepid või ortoosid), et suuda kõndida 20 meetrit ilma puhkamata. (Tavaliselt 3+s kraadid on rohkem kui kahes funktsionaalses süsteemis.)

7,0 Pole võimeline kõndima kaugemale kui 5 meetrit isegi abiga, "aheldatud" ratastooli, võimeline ise sõitma standardse ratastooliga ja selle abil üksinda ühest kohast teise liikuma; on ratastoolis umbes 12 tundi päevas. (Tavaliselt 4+s kraadid on rohkem kui ühes funktsionaalses süsteemis; väga harva on ainult 5s püramidaalne kraad.)

7,5 Võimetu kõndima rohkem kui mõne sammu; "aheldatud" ratastooli, sõidab ise, aga ei pea vastu standardses ratastoolis tervet päeva, võib vajada elektrilist ratastooli. (Tavaliselt 4+s kraadid on rohkem kui ühes funktsionaalses süsteemis.)

8,0 Põhiliselt "aheldatud" voodisse või tooli või siis sõidutatakse teda ratastoolis; üldiselt võib ta olla voodist väljas enamuse päevast; säilunud on isikliku hügieeni eest hoolitsemise funktsioonid; üldiselt on võimeline kasutama efektiivselt oma käsi. (Reeglina hinded moodustuvad kombinatsioonidest, põhiliselt 4+ kraadid mitmetes süsteemides.)

8,5 Põhiliselt "aheldatud" voodi külge enamuse päevast, olemas mõningane käe (käte) efektiivne funktsioon, säilitab mõned enesehoolduslikud funktsioonid. (Tavaliselt moodustuvad kombinatsioonidest, põhiliselt 4+ kraadid mitmetes süsteemides.)

9,0 Abitu voodihaige, suudab suhelda ja süüa. (Tavaliselt moodustuvad kombinatsioonidest, põhiliselt kraad 4+.)

9,5 Täiesti abitu voodihaige; võimetu efektiivselt suhtlema ja sööma/neelama. (Tavaliselt kombinatsioonid, peaaegu kõik kraad 4+.)

10,0 Surm SM tõttu

Lisa 7

Lühike korratav neuropsühholoogiliste testide patarei (*Brief repeatable Battery of Neuropsychological Tests* (BRB-N)) (Rao et al, 1991)

Lühike korratav neuropsühholoogiline testipatarei koosneb 6 alatestist:

1. verbaalne mälu (12 sõna omandamine ja hilisem meenutamine)
2. nägemis-ruumiline mälu (10/36)
3. infotöötlemise kiirus (sümbolite-numbrite alatest)
4. verbaalne voolavus (kategooria nimetamine)
5. lühike seeriaviisiline lisamistest keskendumisvõime säilitamise oskuse hindamiseks (PASAT)
6. hilisem meenutamine (nii sõnad kui nägemis-ruumiline mälu).

Testipatarei valiidsust ja sensitiivsust on tõestatud mitmetes erinevates uuringutes, see on efektiivne muutuste jälgimisel ajas ja ravimuuringutes.

Lisa 8

SM diagnoosiga laste ravi

Sclerosis multiplex lastel e. varase algusega SM (*early onset multiple sclerosis*) on SM, mis algab enne 16-eluaastat ja moodustab 3-5 % kõigist SM juhtudest (Yann et al, 2001). Viimasel ajal on saagenud SM diagnoosimine lastel, mida seostatakse ühelt poolt arstide suurema teadlikkusega lapsea SM-ist, teiselt poolt aga paranenud neuroradioloogiliste uuringute võimalustega (Banwell & Kennedy, 2006). Samad autorid rõhutavad vajadust jälgida hoolikalt kõiki lapsi, kes on läbi teinud mingi demüeliniseeriva haigestumise.

Diagnoosimine

Diagnoosimise kriteeriumid on lastel samad kui SM diagnoosimiseks täiskasvanutel. Tuleks aga meeles pidada, et lapseas on SM esmasümptomiteks ajutüve sümptomid ja tasakaaluhäired sagedamini kui täiskasvanutel. Seega lapsea SM-kahtlusega tuleb laps suunata täiendavatele uuringutele lasteneuroloogia osakonda. Neuroradioloogilised uuringud lastel tehakse sama protokollil alusel (vt MRT lisa).

Kognitiivsed muutused

Oluline on lapsea SM korral teha neuropsühholoogiline uuring kohe haiguse diagnoosimisel ja enne ravi alustamist, kuna uuringud on näidanud, et enamusel lastest esinevad juba haiguse algstaadiumus tähelepanu, töömälu, informatsiooni töötlemise kiiruse, visuaalse mälu, verbaalse mälu jms häired (Deryck et al, 1996). Kognitiivsete funktsioonide häired on erineva ulatusega, ei progresseeru paralleelselt motoorika häiretega, kuid omavad prognostilist tähtsust ja võimaldavad paremini koostada individualiseeritud rehabiliteerivaid programme.

Ravi olulisus

Probleemiks lapsea SMi puhul on varakult tekkiv puue, mis on tingitud varasest aksonaalsest kahjustusest (Boiko et al, 2002). Sellest tulenevalt on kirjanduses viimasel ajal üha enam domineerivaks muutunud seisukoht modifitseeriva ravi kasutamise vajalikkusest ka lapseas vaatamata piisava hulga uuringute ja kokkulepete puudumisele (Pohl et al, 2005), kuna senised kogemused modifitseeriva ravi rakendamisel lastel on andnud positiivse kogemuse. Modifitseeriva ravi näidustused praeguste seisukohtade järgi on samad kui täiskasvanutel. Siiski peab lastel ravi näidustuse otsustama konsiilium (kaks lasteneuroloogi koos SM-keskuse neuroloogiga). Lisaks sellele on laste puhul enne 18 eluaastat ravi alustamiseks vajalik nii lapse kui vanemate informeeritud nõusolek ning põhjalik koolitus. Lapseas SMi diagnoosimine ja ravi peab toimuma kas Tartu Ülikooli Lastekliinikus või Tallinna Lastehaiglas lapsea SM-ile spetsialiseerunud keskustes ühtse protokollil alusel

Lisa 9

AAN ravimuuringute hindamise süsteem

Soovituse reiting	Tõestus ja soovitus	Teadusliku artikli hindamine
A – tõestatult efektiivne, ebaefektiivne, või ohtlik antud haigete kontigendi jaoks	A-tase – peab olema vähemalt 1 veenev I klassi uuring või kaks kokkulangevat veenvat II klassi uuringut	I klassi uuring – prospektiivne, kontrollitud ravimuuring, pime-tulemuste uurimisega, representatiivsel populatsioonil. Peavad olema täidetud järgmised kriteeriumid: **olulisemad oodatavad tulemused on selgelt defineeritud **sisse ja väljalülitamiskriteeriumid on selgelt defineeritud **peetakse adekvaatset arvet uuringust väljalangejate ja teise uuringu gruppi sattujate üle, samas on nende arv piisavalt väike, oleks minimaalne mõju **olulised baasandmed esitatakse, mis on sarnased gruppides või tehakse vastavad korrigeerimised
B – tõenäoliselt efektiivne, ebaefektiivne, või ohtlik antud populatsioonile	B-tase nõuab vähemalt 1 veenvat II klassi uuringut või vähemalt kolme kokkulangevat III klassi uuringut	II klass – prospektiivne uuring, sobitatud representatiivse populatsiooni kohordiga, uuringutulemuste pimeanalüüsiga, mis vastab ülemistele **kriteeriumitele või on tegemist randomiseeritud kontrollitud uuringuga, mis ei vasta ühele **kriteeriumile
C – võimalik et efektiivne, ebaefektiivne või ohtlik antud populatsioonil	C – vähemalt kolm veenvat III klassi uuringut	III klass – kõik muud uuringud representatiivsel populatsioonil, kus tulemuste analüüs on sõltumatu haige ravist
U – ebapiisav informatsioon		IV klass – arvamus, üksijuhitud kirjeldused jne.

Juhendis on kasutatud E – Eesti ekspertarvamus
(Goodin et al, 2002)

Lisa 10

Beetainterferoonravi õendus

Eduka beetainterferoonravi läbiviimiseks on keskne roll spetsialiseerunud õel. Õde tegeleb patsientide koolitamisega ja süstiõppe läbiviimisega, ravimi kättesaamise ja transpordiga seotud küsimustega, süstiravi jälgimisega ning kõrvaltoimete hindamise ja raviga. Kogu interferoonravi toimumise aja jooksul on spetsialiseerunud õde patsiendile tugiisikuks (Denis et al, 2004).

Patsientide koolitamisel räägib õde ravimi toimest, selle oodatavast efektist (ebarealistlikud ootused esinevad 34–57% patsientidest), hindab patsiendi ravivalmidust, tutvustab ravimi kättesaamise ja transpordiga seonduvat, viib läbi süstiõppe (kuidas ravimit ette valmistada, kuidas ennast süstida, milline on süsterežiim, süstekohtade roteerumise vajalikkus, süstimisel abivahendite kasutamise võimalikkus). Põhjalikult tutvustatakse kõrvaltoimete esinemise võimalikkust, nende hindamist ja ravi. Väga oluline on patsiendi jälgimine kogu süstiravi perioodi jooksul. Esimese kahe aasta jooksul peab patsient käima spetsialiseerunud õe vastuvõtul iga 2 kuu järgi, kusjuures igakordselt peab õde patsienti küsitلهma ja vaatلهma kõrvaltoimete võimaliku esinemise suhtes. Alljärgnevalt on välja toodud sagedamini esinevad kõrvaltoimed

Gripilaadsed sümptomid (50–90% patsientidest)

Ravisoovitused:

- d. süstimine enne magamaminekut
- e. vajadusel kasutada T.Ibuprofeni või T.Paracetamoli
- f. kui kõrvaltoimed on väga tugevad ja kestvad, võib vajadusel kasutada väikestes kogustes steroide (suukaudselt) (Leuschen et al, 2004, Reeβ et al, 2002, Galetta ja Markowitz, 2005)
- g. kui kõrvaltoimed on väga tugevad ja segavad oluliselt inimese igapäevast toimetulekut, võib vajadusel kasutada doosi titreerimist, alustades väiksemate ravimi kogustega, kuna kõrvaltoimete tugevus on sõltuvuses doosi suurusest.

Süstekoha reaktsioon (esineb sagedamini s/cut süstide korral)

- valu (eriti eeltäidetud süstalde korral) (9–66% patsientidest)
- punetus (46–92% patsientidest)
- abstsess, nekroos (5% patsientidest)

Ravisoovitused:

- h. steriilne süstetehnika
- i. ravimi õige ettevalmistamine süstiks
- j. õige süstekoha valik (mitte süstida põletikulisse piirkonda, mitte kohtadesse, kus on tegemist nahaprobleemidega või –kahjustusega)
- k. oluline pidev süstekohtade roteerumine
- l. jälgida, et nõel satuks piisavale sügavusele
- m. aeglasem süstimine vähendab valutunnet
- n. valu korral jahutada süstikohta enne ja pärast süsti
- o. valusa süsti korral hoida ravimit enne kasutamist mõned tunnid toatemperatuuril, kuna külma ravimi süstimine on valusam

- p. punetuse korral võib kasutada lokaalselt 1% hüdrokortisooni (Galetta ja Markowitz, 2005, Frohman et al, 2004) – vältida abstsessi, nekroosi korral!
- q. valusa süsti korral võib kasutada lokaalselt Lidokaiini 2,5% või EMLA plaastrit (Munschauer ja Kinkel, 1997, Galetta ja Markowitz, 2005, Frohman et al, 2004)

3. *Peavalu*

4. *Liiges/lihasvalulikkus*

Ravisoovitus:

- kasutada tavapäraselt kasutatavaid valuvaigisteid

5. *Spastilisuse tõus*

Ravisoovitus:

- vajadusel Baclofen, Sirdalud

6. *Väsimus*

7. *Depressioon*

8. *Naha sügelemine*

9. *Psoriaas*

10. Laste puhul võivad esineda gastrointestinaalsed kaebused

11. Leukopeenia, lümfopeenia, neutropeenia, tõusnud AST, ALT

- analüüsid teha esimesel raviaastal 4 kuu järgi
- edaspidi vähemalt 2 korda aastas

Lisa 11

Tsütostaatiline ravi

Mitoksantroon

On olemas II klassi tõestus, et mitoksantroon vähendab MRI-s kontrasteeruvate kollete arvu. Kontrasteeruvate kolleteta pt-de arv mitoksantroonravi grupis oluliselt suurem (+59%). III klassi tõestus, et väheneb kliiniliste ägenemiste arv (-77%). III klassi tõestus, et väheneb haiguse progresseerumine. EDSS skaalal 1 punkti suurenemisega pt-de arvu langus (-83%) (Edan et al, 1997).

Tsüklofosfamiid

III klassi tõestus, et tsüklofosfamiidi pulssravi kiire progresseerumisega patsientidel aeglustab või peatab haiguse SMI hilistes staadiumites, kus puudub põletikuline aktiivsus või pole kiiret progresseerumist. (*Northeast Treatment Group*, 1993).

Kladribiin

I ja II klassi tõestus, et kladribiin vähendab kontrasteeruvaid koldeid nii ägenemiste kui ka progresseeruva kulu korral. Ei muuda haiguse kulgu ägenemiste ega progresseeruva kulu korral (Rice, 2000).

Azatiopriin

C-klassi tõestus, et vähendab haiguse ägenemisi 1/3 võrra.

Metotreksaat ja tsüklosporiin

C-klassi tõestus – võimalik mõõdukas haiguse progresseerumise aeglustumine (Goodkin, 1995, *The Multiple Sclerosis Study Group*, 1990).

Tsütostaatilise ravi – praktiline kasutamine:

Tsütostaatilist ravi teostatakse ainult spetsialiseeritud keskustes. Näidustatud kui beetainterferoonravi on ebaefektiivne. Fertiilses eas naistel kohustuslik adekvaatne kontratseptsioon

Raviskeemid:

Mitoksantroon:

- 12mg/m² iga 3 kuu tagant i/v infusioonina
 - kumulatiivne doos 140mg/m²
 - iga annusega 1g metüülprednisolooni
 - enne ravi algust määrata LVEF
- Vastunäidustatud kui LVEF < 50% või oluliselt langeb ravi käigus
- enne iga doosi kliiniline veri ja maksa funktsiooni näitajad

Tsüklofosfamiid:

- i/v pulssravi fikseeritud doosis – 800-1200mg/m²/4-8 näd 12-36 kuud
- iga annusega 1g metüülprednisolooni
- enne iga doosi kliiniline veri, maksa funktsiooni näitajad, uriini analüüs
- 3 l vedelikku ravi päeval ja ravijärgsel päeval

Lisa 12

Psühholoogilised muutused ja *sclerosis multiplexiga* inimene.

Neuropsühholoogilised probleemid

Uuringute kohaselt kipuvad SM diagnoosiga inimestega töötavad professionaalid neuropsühholoogiliste muutuste esinemise määra pigem alahindama.

Neuropsühholoogilist düsfunktsiooni esineb uuringute kohaselt SM diagnoosiga inimeste populatsioonivalimis 43 % testituist (Rao et al, 1991), haiglavalimis 59 % (Heaton et al, 1985), isegi äsjadiagnoositutel ja võimaliku SM korral 54 % (Achiron & Barak, 2003). Kognitiivset düsfunktsiooni võib teataval määral esineda keskmiselt 50 % SM diagnoosiga inimestel.

Kognitiivne düsfunktsioon mõjutab elukvaliteeti, tekkida võivad probleemid suhtlemisel (sh nt anamneesi andmine), kaasneb enam psühhopaatoloogiat, probleeme seksuaalelus, häiruda võib igapäevaelu, iseseisvuse säilitamine. Uuringute kohaselt probleemid üldjuhul ei parane, muutused sageli püsivad, tendents on pigem süvenemisele ning kognitiivne düsfunktsioon, kui ta on kord tekkinud püsib stabiilsemana kui neuroloogiline puue (Fischer et al, 1994). Muutuste teke ei ole seotud EDSS skooriga, s.t. füüsilise puude raskusega, haiguse kestusega ega kulu tüübiga. Füüsilisest puudest enam mõjutab kognitiivne düsfunktsioon töölkäimise võimalikkust, problemaatiliseks võib osutuda auto juhtimine. Kognitiivse düsfunktsiooni olemasolust sõltub nii ravi kui ka rehabilitatsiooni efektiivsus, võib kaasneda hooldajate/lähedaste läbipõlemine.

Kognitiivse düsfunktsiooni esinemise määr seondub ajuatroofia suurusega (Edwards et al, 2001, Zivadinov et al, 2001), kollete hulga suuruse ning kahjustuste määraga corpus callosumis ning periventriculaarses valgeaines (Rao et al, 1989; Miller et al, 1998) ning kahjustuse määraga frontoparietaalses valgeaines (Sperling et al, 2001, Benedict et al, 2002). Leitud on, et haiguse kiirem progresseerumine võib kognitiivsete probleemide ilmnemist kiirendada.

Kõige sagedamini kahjustatud funktsioonide hulka kuuluvad tähelepanu, infotöötlemise kiirus, verbaalne voolavus, mälusse kodeerimine ja hilisem vaba meenutamine. Keskmiselt häiritud on äratundev mälu, täidesaatvad funktsioonid, konseptuaalne järeldamine, kuulmis-nägemismaterjali töötlemise maht ja nägemisruumilised funktsioonid.

Kognitiivset düsfunktsiooni tuleb hinnata neuropsühholoogiliste testidega. Neuropsühholoogilist hindamist peab tegema neuropsühholoog, hindamise korral on soovitatav läbi viia testid (Lisa 7), mis katavad eelpoolnimetatud funktsioone (U).

Neuropsühholoogilist hindamist on soovitatav läbi viia järgnevatel juhtudel (U):

- Inimese enda kahtlused, kaebused
- Lähedaste/hooldajate kaebused
- Professionaalide kahtlused/kaebused
- Haiguse süvenemise määra täpsustamine
- Ravisoovituste andmisel
- Iseseisva toimetuleku võimalikkuse hindamine
- Ravi efektiivsuse hindamisel (puude süvenemine)

- Auto juhtimise võimalikkuse hindamisel
- Teovõime täpsustamisel

Kognitiivne düsfunktsioon on tavaline SM korral, siiski on düsfunktsioon harva nii väljendunud, et diagnoositakse dementsust. Reeglina põhjustab kognitiivne düsfunktsioon aeglust ning kiiret väsimust kogntiivsete protsesside osas. Probleemide tekkel on vajalik neuropsühholoogiline hindamine ja kognitiivse düsfunktsiooni olemasolu nõustamine ja kogntiivkäitumisteraapia spetsialiseeritud keskuse baasil.

Meeleoluhäired

Depressioon

Depressiooni peetakse üheks sagedamini esinevaks probleemiks, mis kaasneb sclerosis multiplex'iga, esinedes 42 - 62 % juhtudest (Joffe, Lippert, Gray, Sawa & Horwarth, 1987). Uurimuste kohaselt on ühest neljandikust ühe kolmandikuni patsientidest depressioon pidevalt, olenemata haiguse kulust (Whitlock & Siskind, 1980) ning seda esineb sagedamini kui tervetel inimestel (Rao jt., 1991). Depressiooni võib esineda akuutse neuroloogilise episoodi ajal kui ka enne ja pärast seda, ning erinevad uurimused on andnud selle mõõtmisel erinevaid tulemusi, sõltuvalt valimite representatiivsusest (haiglas vs kodus viibides), haiguse kulust (varane vs hiline staadium) ja valitud instrumentidest (Berrios & Quemada, 1990).

Sclerosis multiplexi diagnoosiga inimestel oleks soovitatav aeg-ajalt/vastavalt vajadusele küsida depressiooni esinemise kohta (soovitatav teha nii perearstil, taastusraviarstil kui ka neuroloogil). Depressiooni diagnoosib ja ravib perearst, neuroloog ja taastusarst. SM diagnoosiga inimestel on reeglina depressioon kerge või mõõdukas, harva sügav. Uuringute kohaselt on SM diagnoosiga inimestel depressioon alaravitud.

Depressiooni esinemise kahtlusel on soovitatav selle esinemist hinnata:

- küsides selle kohta ("Kas Te tunnete ennast depressiivsema?") kõikidel ravitasanditel (E)
- vajadusel kliiniliselt (spetsialiseeritud keskuses) (E)
- sügava depressiooni korral on näidustatud psühhiaatri konsultatsioonile suunamine kõikidel ravitasanditel (E)

Depressiooni raviks soovitatakse:

- antidepressantravi (E)
- kognitiiv-käitumuslikku teraapiat (A).

Lisaks tuleks depressiooni diagnoosimisel arvesse võtta muid võimalikke haigusega kaasnevaid muutusi – ägenemisest või haiguse süvenemisest tingitud muutustega kohanemine, emotsioonide kontrollimatus, ärevus, kognitiivse düsfunktsiooni olemasolu.

Lisa 13

Günekoloogilised probleemid ja SM

Rasedus ja SM

SM ei muuda naise fertiilsust (Tillmann, 1950), haigus muudab väga harva (kui üldse) raseduse kulgu ja sünnitust (Birk et al, 1986). Haiguse diagnoos on sageli see, mis viib naise otsusele saada vähem lapsi (Poser, 1983). SM ei ole näidustus terapeutiliseks abordiks või sterilisatsiooniks. Vajalik on eelnev patsiendi ja tema partneri nõustamine raseduse kandmise, võimalike rasedusaegsete tüsistuste ning sünnitusjärgsete ägenemiste osas (Cook et al, 1994).

Otsus rasestumise kohta tuleb teha arvestades puude astet ning haiguse kulgu antud momendil (Thompson et al, 1986). Rasestumiseelselt on vajalik neuroloogi konsultatsioon, soovitatav on 3 kuud enne rasedust mitte kasutada immunosupresseerivat ravi (Weinreb, 1994). Juhul, kui naine on rasestunud interferoonravi foonil, ei ole vajalik rasedust katkestada. Samas on soovitatav ravi katkestada (Boskovitc, 2005).

Rasedusaegne jälgimine toimub naistearsti poolt. Raseduse esimesel trimestril võimalusel ravimeid mitte kasutada, kuna toimub loote organogenees.

Rasedustüsistuste sagedus on sama, mis kontrollgrupis. Arvestama peab sagenenud urotrakti infektsioonide ja kõhukinnisusega (Weinreb, 1994). Sagedaste urotrakti infektsioonide või enesekateteriseerimise korral võib teha profülaktikat nitrofurantoiini või ampitsilliniga (Gilmore et al, 1998). Raseduskomplikatsioone tuleks ravida rutiinselt.

Puuduvad tõendid, et rasedus põhjustab *sclerosis multiplexi* (Herman, 1984).

Raseduse ajal SMi ägenemiste arv väheneb, ägenemiste miinimum on III trimestris (Confavreux et al, 1998). Raseduse katkemise või katkestamise korral SM ägenemise risk tõuseb (Birk et al, 1986). SM ei soodusta raseduse katkemist, surnultsüüdi, vastsündinu surma, loote arenguriket jne. (Worthington et al, 1994).

Rasedus ja ravimid

Vajalik on anda igale naisele, kes plaanib rasestuda, adekvaatset infot ravimite toimest munarakkudele, fertiilsusele, loote arengule ja rinnaga toitmisele (Sadovnik et al, 2003).

Rasedusaegsete SMi ägenemiste ravi on sama kui tavaliselt. Kerget ägenemist ei ole vaja ravida, rasket ägenemist tuleks ravida kortikosteroididega, eelistatud lühiaegsed suure doosiga skeemid. Immunosupressantidest võimalusel hoiduda, kuna need kahjustavad loodet. Sümptomaatiline ravi sama, mis tavaliselt (Cook et al, 1994).

Sünnitus

Sünnitust juhtida tavareeglite järgi (Iffi et al, 1981). Sünnitusel on lubatud kõik analgeesia vormid, k.a. epiduraalanalgeesia (Zorzon, 1999). Keisrilõike puhul valutustamiseks pigem epiduraal- kui spinaalanalgeesia (Warren, 1982). Vajadusel sünnituse lõpe vaakumekstraktsiooni või sünnitusabi tangidega (Davis, 1992) Keisrilõike vajadus ainult sünnitusabi näidustustel (Birk et al. 1986). Müelopaatia naised ei tunnetata aeg ajalt sünnituse algust, mistõttu vajavad sünnituseelselt hospitaliseerimist. Sünnitusaegse spastilisuse kupeerimiseks võib kasutada baklofeeni või epiduraalanalgeesiat (Weinreb, 1994).

20–40% naistest tekib SMi ägenemiste sagenemine 3 kuu jooksul peale sünnitust (Birk et al, 1986). Ägenemiste arvu suurenemine ei ole seotud rinnaga toitmisega. Rinnaga toitmine ei põhjusta SMi ägenemisi ja on soovitatav, kuid vajab toetust perekonna poolt (katkestatud uni, üleväsimus) (Nelson et al, 1988). Kui ema vajab ravi kortikosteroidide või immunosupressantidega, tuleb toitmine lõpetada (Birk et al, 1986). Diazepamit kasutada rinnaga toitmise ajal ettevaatusega. Haiguse progresseerumisindeks on sama toitvatel ja mittetoitvatel emadel. Puude raskus hilisemas elus ei korreleeru rasedusega, raseduste arvuga või rasedusaegsete ägenemiste sagedusega (Weinshenker et al, 1989).

SM ja günekoloogilised probleemid

Günekoloogiline abi naistel ei erine tavapraktikast (Birk et al, 1986).

Kontratseptsiooni määramisel naistele esinevad mõningad eripärad:

- parim rasestumisvastane vahend on kondoom
- emakasisest vahendit ei soovitata, kuna immuunsuse langusega võimalikud günekoloogilise sfääri põletikud või emakakaela düsplaasia (Birk et al, 1986)

Hormonaalset kontratseptsiooni ei saa kasutada naistel:

- kes kasutavad fenütoiini, uinuteid või barbituraate, kuna need indutseerivad maksaensüüme (Stockley et al, 2002)
- kes kasutavad ratastooli, kuna vähene liikumine tõstab trombootiliste tüsistuste riski (Malanga et al, 1994)
- kes on üle 35-aastased ja suitsetavad, kuna neil on trombootiliste tüsistuste risk samuti tõusnud.

Ravimitega kaasnevad günekoloogilised muutused

Naised vajavad regulaarset günekoloogilist kontrolli immunosupressiivse ravi tõttu. Soovitatav kontrolli intervall 6 kuud kuni 1 aasta, mis kaasab rindade kontrolli ja emakakaela PAP analüüsi (Birk et al, 1986). Risk on inimese papilloomviiruse levimiseks, mis kahjustab emakakaela ning soodustab kondüloomide teket. SMi ravimid põhjustavad tupekuivust, tundlikkusehäireid genitaalide piirkonnas, libiido langust, orgastilisuse vähenemist, põie ja soole inkontinentsust coituse ajal jne. (Zorzon et al, 1999). Probleemidest on vajalik rääkida günekoloogiga abi saamiseks.

Tsütostaatilise raviga võib kaasneda ajutine või täielik munasarjade kahjustus. Tsüklofosfamiid põhjustab sekundaarset amenorröat, enneaegset menopausi, infertiilsust. Kahjustuse ulatus sõltub oluliselt naise vanusest, alla 30-aastastel munasarjade funktsiooni taastumine on oluliselt parem. Fertiilses eas naistel on vajalik eelnev fertiilsuse säilitamine (ovariumi krüopreservatsioon, embrüote külmutamine jne.). Toimuvad uuringud munasarja kaitsvast ravist tsütostaatilise ravi ajal (Tulandi et al, 2004).

Enneaegse menopausi korral on kindlasti vajalik hormoonasendusravi. Sellega aga ei saavutata enam fertiilsust. Ajalise menopausi korral hormoonasendusravi kohta on arvamused vastukäivad (arvestada trombootiliste tüsistuste riski, rinnavähiriski). Hormoonasendusravi ei soovitata ratastoolis kasutavatele ja suitsetavatele naistele (tõusnud tromboosirisk) (Rossouw et al, 2002).

Ravimite ohutus seoses rasedusega (Merck and co. Inc., 1995-2001)

Ameerika FDA kategooriad ravimite ohutuse kohta:

- Kategooria A- kontrollitud inimkatsetes ei leitud riski lootele, need ravimid on ohutud.
- Kategooria B- Loomkatsed ei näita riski lootele ja kontrollitud inimkatsed puuduvad või loomkatsed näitavad riski lootele, kuid hästi kontrollitud inimkatsed mitte.
- Kategooria C- puuduvad adekvaatsed loom-või inimkatsed või muutused loomkatsetes olemas, kuid inimkatsed puuduvad.
- Kategooria D- esineb risk inimesele, kuid oletatav kasu ületab võimaliku kahju teatud situatsioonides (eluohtlik olukord, tõsine haigus, mille puhul ohutumad ravimid on mitteefektiivsed)
- Kategooria X- tõestatud risk lootele, mis ületab võimaliku kasu

Haiguse kulugu modifitseerivad ravimid:

Kategooria B - glatirameeratsetaat

Kategooria C - interferoonid, intravenoosne gammaglobuliin, mitoksantroon

Kategooria D - asatiopriin, tsüklofosfamiid

Kategooria X - metotreksaat

SM ägenemise ravimid:

Kategooria C - AKTH, beetametasoon, deksametasoon, metüülprednisoloon, prednisoon, prednisoloon

Sümptomaatiline ravi SM korral:

Kategooria B- oksübutüniin, pemoliin, sildenafil

Kategooria C- baklofeen, karbamazepiin, tizanidiin, dantroleen, gabapentiin, isoniaziid, loperamiid, prpranolool, Ca kanali blokkerid, tolterodiin, johimbiin

Kategooria D- benzodiazepiinid, fenütoiin

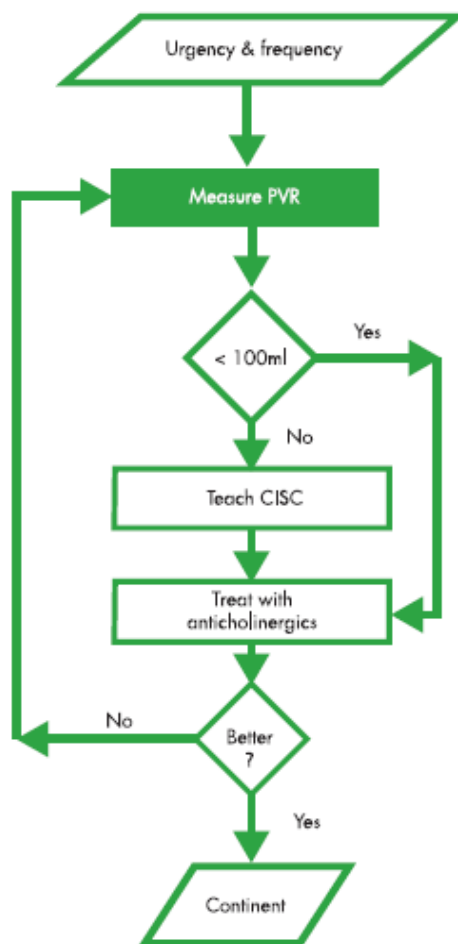
Antud tabelid ei sisalda kõiki SM ravis kasutatavaid ravimeid või kombinatsioone. Antud ravimid avaldatud käesoleval hetkel olemasoleva kirjanduse põhjal (Dwosh, Guimond, Sadovnick, 2003).

Lisa 14

Põieprobleemid *sclerosis multiplex*'i korral

Uuringud näitavad, et umbes 75%-l SM diagnoosiga inimestel esineb oma haiguse jooksul põieprobleeme. Sagedasemaks probleemiks on detruusori hüperrefleksia ja tunginkontinents, samuti võib olla raskendatud põie tühjendamine koos osalise või totaalse retensiooniga.

Neuroloog peab igal visiidil küsima põiehäirete esinemise kohta (E soovitus) ning kaebuste esinemisel tuleb määrata jääkuriini kas ultraheliga või steriilse ühekordse kateteriseerimisega (DasGupta et al, 2003, Popat et al, 2004). Sagedasemaks probleemiks on detruusori hüperrefleksia ja tunginkontinents, samuti ka raskendatud põie tühjendamine koos osalise või totaalse retensiooniga. Kuna sageli esineb patsientidel jääkuriini (s.t. nad ei suuda põit täielikult tühjendada), on äärmiselt oluline regulaarselt jälgida jääkuriini kogust. (DasGupta & Fowler, 2003, Popat & Fowler, 2004). Kuna sagenenud urineerimine koos jääkuriiniga on sagedasem põieprobleem *sclerosis multiplex*'i korral, on otstarbekas ravis järgida C.Fowleri algoritmi (esitatud allpool).



Joonis 1 (Fowler & O'Malley, 2003).

Kui tegemist on detruusori hüperrefleksiaga (sagedased imperatiivsed kutsed inkontinentsiga või ilma), ilma jääkuriiniga, siis on valikravimiks antikoliinergilised

ravimid (oksübutoniin, A soovitus, tolterodiin – D soovitus). Kui põiehäiretega inimesel on jääkuriin üle 100 ml, siis tuleb hakata kasutama puhast enesekateteriseerimist spetsialiseerunud õe juhendamisel (D soovitus) antikolinergiliste ravimitega samaaegselt või ilma ravimiteta

Oluline osa ravis on põietreeningul ning vaagnapõhja lihaste treeningul, mille abil saab patsient parandada kontrolli oma põietegevuse ja inkontinentsiepisoodide üle (DasGupta & Fowler, 2003, Popat & Fowler, 2004, De Ridder et al, 2005).

Põietreeningu efektiivsust oksübutüniiniga või ilma on uuritud mitmes II klassi uuringus (Eustice et al, 2002, Hay-Smith et al, 2002), kus on näidatud põietreeningu efektiivsust nii isoleeritud ravimeetodina kui kombinatsioonis oksübutüniiniga. II klassi uuringus võrreldi oksübutüniini ja tolterodiini, kus oksübutüniin oli marginaalselt parem (Harvey et al, 2001). Kui eelnevad ravimid pole efektiivsed, siis võib kasutada kolmanda valikuna ka trospiumi (E soovitus). Efektiivne on ka intravesikaalne kapsaitsiin (O’Riordan et al, 1995, Deane et al, 1997). Kuus I klassi uuringut on tõestanud desmopressiini efektiivsust noktuuria ravis oluliste kõrvaltoimeteta (Hilton et al, 1983, Eckford et al, 1994, Valiquette et al, 1996, Fredrikson, 1996, Hoverd et al, 1998, Kinn et al, 1990).

Kui SM diagnoosiga inimesel esineb detruusori hüperrefleksia ja jääkuriini kogus on üle 100 ml, on ravis oluline regulaarne põie tühjendamine patsiendi poolt puhast enesekateteriseerimist (PEK) kasutades. PEK õppe viib läbi selleks eriettevalmistuse saanud õde. Samaaegselt kasutatakse antikolinergilisi preparaate detruusori motoorika normaliseerimiseks.

Retensioonitüüpi põiehäirete ravis on samuti esmaseks ravivõtteks puhta enesekateteriseerimise õpetamine patsiendile. Kui patsient pole võimeline omandama puhast enesekateteriseerimist, on järgmiseks ravisoovituseks epitsüstostoomi rajamine. Püsikateetrite kasutamist on soovitatav vältida või vajadusel kasutada väga lühiajaliselt nende suure infektsiooniohu ning tüsistuste (ureetra kahjustus, krooniline prostatiit) tõttu. Antikolinergilisi preparaate peab ka püsivate kateetrite korral kasutama detruusori üliaktiivsuse mahasurumiseks.

Lisa 15

Sclerosis multiplex ja töötamine

SM avaldab märkimisväärset mõju kõikidele inimese elu aspektidele, kaasa arvatud töötamine. Väsimus, kognitiivsete võimete langus ning füüsilise puude teke on peamisteks asjaoludeks, miks *sclerosis multiplexi* diagnoosiga inimestel tuleb töötamisest loobuda. Võimalus töötada on kõikide inimeste, ka puuetega inimeste jaoks, oluline eneseväärikuse ning eneseleidmise allikas, samuti oluline võimalus suurendada sissetulekut.

Oluline on kõikides ravietappides rõhutada töötamise tähtsust osana elutervikust ning toetada inimest töötamisega seoses tekkinud probleemides ja küsimustes andes adekvaatset informatsiooni olemasolevate tööturu- ja muude toetavate teenuste kohta. Samuti on oluline toetada puuetega inimeste integreerumist tööturule läbi aktiivsete tööturumeetmete ning panustada tööandjate teavitamisse puuetega inimestest kui arvestatavast potentsiaalsest tööjõust.

Tööturuteenuste ja –toetuste seadus annab puuetega inimestele võimaluse tulla töötuna arvele ja saada osa aktiivsetest tööturumeetmetest. Puuetega inimestele pakutakse 4 uut tööturuteenust: tööruumide ja –vahendite kohandamine, tehniline abivahend tasuta kasutada andmiseks, abistamine tööintervjuul ja tugiisikuga töötamine. Lisaks on võimalus saada osa ka teistest tööturuteenustest ja nendega seonduvatest toetustest. Puuetega inimestega tegelevad tööhõiveametites puuetega inimeste juhtumikorraldajad, kes selgitavad koostöös kliendiga tööturuteenuste vajaduse (<http://www.sm.ee>).

SM-diagnoosi saanud inimesele on vajalik võimalikult varakult selgitada, et diagnoos ei tähenda veel töövõimekaotust ja puuet hetkeni kuni haigus on otseselt kahjustama hakanud toimetulekut tööga ja igapäevaeluga.

Püsiva töövõimetus ja puude raskusastme määramine

Vastavalt Püsiva töövõimetus, selle tekkimise aja, põhjuse ja kestuse arstliku töövõimetus ekspertiisiga tuvastamise korrale (Vastu võetud Vabariigi Valitsuse 14. jaanuari 2002. a määrusega nr 13 (RT I 2002, 6, 23), jõustunud 24.01.2002, rakendatakse alates 1.01.2002 Muudetud järgmiste määrustega : 28.01.2003 nr 34 (RT I 2003, 12, 62) 7.02.2003 ; 8.12.2005 nr 291 (RT I 2005, 66, 507) 16.12.2005)

§3. Ekspertiisi taotlemine

(3) Isik täidab seaduse § 16 lõike 11 alusel kehtestatud arstliku ekspertiisi taotluse vormi ja esitab selle perearstile või isikut põhiliselt ravivale eriarstile (edaspidi *arst*). Juhul kui isik taotleb püsiva töövõimetus ja puude tuvastamist üheaegselt, täidetakse ühine arstliku ekspertiisi taotlus.

(4) Arst täidab tema käsutuses olevate andmete põhjal seaduse § 16 lõike 11 alusel kehtestatud terviseseisundi kirjelduse vormi vastavalt taotlusele. Arstliku ekspertiisi taotluse esitamisel paber kandjal või edastamisel elektrooniliselt täidetakse terviseseisundi kirjeldus vastaval vormil (<http://www.riigiteataja.ee>).

Seega saab püsiva töövõimekaotuse määramise algatajaks olla ka inimene ise ning perearsti, neuroloogi, sotsiaaltöötaja ning kogu ülejäänud meeskonna ülesandeks on suunata ja teavitada inimest et ta langetaks otsuse mis on hetkel parim. Vajalik on selgitada, et töövõime kaotuse määramisel on otsustavaks inimese terviseseisund ning osaline või täielik võimetus töötada ja endale elatist teenida. Juba olemasolev töövõimekaotus ei tähenda, et tal puudub igasugune töövõime, võti on just temale sobiva töö leidmises ning et riigi poolt ei ole mingeid takistusi töö otsimisel, piiranguid tööajas, rahalist kaotust (töövõimekaotus pension).

Sarnane olukord on ka puude raskusastme vormistamisega seoses.

Vastavalt Puude raskusastme määramise ja lisakulude tuvastamise korrale (Vastu võetud sotsiaalministri 8. jaanuari 2002 määrusega nr 9 (RTL 2002, 10, 104), jõustunud 1.01.2002), Muudetud järgmiste määrustega: 27.03.2002/55 (RTL 2002, 47, 654) 13.04.2002; 17.02.2003/25 (RTL 2003, 26, 397) 28.02.2003; 26.03.2004/22 (RTL 2004, 35, 580) 10.04.2004; 24.03.2005/48 (RTL 2005, 38, 547) 10.04.2005; 26.10.2005/108 (RTL 2005, 109, 1691) 11.11.2005

§ 3. Ekspertiisi taotlemine

(1) Arstliku ekspertiisi taotluse (edaspidi *ekspertiisitaotlus*) esitab isik elukohajärgsele pensioniametile. Kui isikul on kehtiv rehabilitatsiooniplaan, mis pole koostatud pensioniameti suunamisel, lisab isik selle ekspertiisitaotluse juurde.

SM diagnoosiga inimesel võib puue välja kujuneda väga kiiresti või pikema aja vältel, iga juhtum on eriline ja vajab erinevat käsitlust.

Puude raskusastme määramise alused on kehtestatud eelpool nimetatud seaduses järgnevalt (§ 5 ja § 6):

Puude raskusastme määramisel võetakse arvesse:

- 1) terviseseisund;
- 2) tegevusvõime;
- 3) kõrvalabi, juhendamise ja järelevalve vajadus, mis on suurem inimese eakohasest abivajadusest;
- 4) kõrvalabi ja juhendamise vajadus, mis esineb inimesel tehniliste abivahendite kasutamisele vaatamata;
- 5) elukeskkond;
- 6) puudest tingitud lisakulud;
- 7) rehabilitatsiooniplaani olemasolul selles ettenähtud tegevused.

Puude raskusastmed

Isikule määratakse:

- 1) sügav puue, kui isik vajab pidevat kõrvalabi, juhendamist või järelevalvet ööpäevaringselt;
- 2) raske puue, kui isik vajab kõrvalabi, juhendamist või järelevalvet igal ööpäeval;
- 3) keskmine puue, kui isik vajab regulaarset kõrvalabi või juhendamist väljaspool oma elamiskohta vähemalt korra nädalas (<http://www.riigiteataja.ee>).

Lisa 16.

Kulukohakoodid

Kasutatud kirjandus:

Achiron A, Barak Y. Cognitive impairment in probable multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003, Apr;74(4):443-6

Bacelar O, De Vera A, Radue E-W. *MS in MRI. A Learning CD-ROM*. Basel; Point de vue, 2004.

Beck RW, Cleary PA, Trobe JD, Jonathan D, Kaufman DI, Kupersmith MJ, Paty DW, Brown HC. Effects of corticosteroids for acute optic neuritis on the subsequent development of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 1993;329:1764-1769

Benedict RHB, Bakshi R, Simon JH, Priore R, Miller C & Munschauer F. Frontal cortex atrophy predicts cognitive impairment in multiple sclerosis. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 2002, 14:44–51

Bergers E, Barkhof F. Multiple sclerosis. In: *Recent advances in diagnostic neuroradiology*. Springer; 2001. p.235–248.

Berrios GE & Quemada JI. Depressive Illness in Multiple Sclerosis: Clinical and Theoretical Aspects of the Association. *British Journal of Psychiatry*, 1990;156, 10 - 16

Bitsch A, Bruck W. Differentiation of multiple sclerosis subtypes: implications for treatment. *CNS Drugs*. 2002;16(6):405-18

Bleser S, Brunton S, Carmichael B, Olden K, Rasch R, Steege J. Management of chronic constipation. Recommendation from a consensus panel. *The Journal of Family Practice*, 2005, 54(8), 691-698.

Boiko A, Vorobeychik G, Paty D, Devonshire V, Sadovnick D. University of British Columbia MS Clinic Neurologists. Early onset multiple sclerosis: a longitudinal study. [Journal Article] *Neurology*. 59(7):1006-10, 2002 Oct 8)..

Bornstein MB, Miller A, Slagle S et al. A placebo controlled double blind, randomized two-center pilot trial of COP1 in chronic progressive multiple sclerosis. *Neurology* 1991;41:533-539

Branas P, Jordan R, Fry-Smith A, Burls A, Hyde C. Treatments for fatigue in multiple sclerosis: a rapid and systematic review. *Health Technol Assess.* 2000;4(27):1-61.

Brar SP, Smith MB, Nelson LM et al. Evaluation of treatment protocols on minimal to moderate spasticity in multiple sclerosis. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 1991;72:186-9.

Burls A, Clark W, Gold L, Simpsons S. Sildenafil: an oral drug treatment for male erectile dysfunction. DPHE 12. Birmingham: West-Midlands development and Evaluation Service, Department of Public Health and Epidemiology, 1998

Bykova OV. Maslova OI. Guseva MR. Boiko Slu. Totolian NA. Matveeva TA. Boiko AN. [Multiple sclerosis in children and adolescents: history and current experience of immunomodulating treatment]. [Review] [67 refs] [Russian] [Historical Article. Journal Article. Review] *Zhurnal Nevrologii i Psikhatrii Imeni S.S. Korsakova.* 104(4):4-10, 2004.

Cohen JA, Cutter GR, Fischer JS, Goodman AD, Heidenreich FR, Jak AJ, Kniker JE, Kooijmans MF, Lull JM, Sandrock AW, Simon JH, Simonian NA, Whitaker JN. Use of the multiple sclerosis functional composite as an outcome measure in a phase 3 clinical trial. *Arch Neurol.* 2001 Jun;58(6):961-7.

Comi G, Filippi M, Barkhof F et al Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomized study. *Lancet* 2001;357:1576-1582

Coyle P Results of comparative efficacy trial using two formulations of interferon beta 1a in RR multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2001;187(suppl):S436

Craig J, Young CA, Ennis M, Baker G, Baggild M. A randomised controlled trial comparing rehabilitation against standard therapy in multiple sclerosis patients receiving intravenous steroid treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:1225-1230

Craig J, Young CA, Ennis M, Baker G, Boggild M. A randomised controlled trial comparing rehabilitation against standard therapy in multiple sclerosis patients receiving intravenous steroid treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003 Sep;74(9):1225-30.


Cutter NC, Scott DD, Johnson JC, Whiteneck G. Gabapentin effect on spasticity in multiple sclerosis: a placebo-controlled, randomized trial. *Arch Phys Med Rehabil*. 2000 Feb;81(2):164-9.

DasGupta, R., Fowler, C.J. (2003). Bladder, Bowel and Sexual Dysfunction in Multiple Sclerosis: Management Strategies. *Drugs*, 63(2), 153-166.

De Ridder D, Ost D, Van der Aa F, Stagnaro M, Beneton C, Gross-Paju K, Eelen P, Limbourg H, Harper M, Segal, JC, Fowler CC, Nordenbo A. Conservative bladder management in advanced multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 2005, 11, 694-699.

Deloire MS, Salort E, Bonnet M, Arimone Y, Boudineau M, Amieva H, Barroso B, Ouallet JC, Pachai C, Galliaud E, Petry KG, Dousset V, Fabrigoule C, Brochet B.. Cognitive impairment as marker of diffuse brain abnormalities in early relapsing remitting multiple sclerosis *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 2005;76:519-526

Denis L, Namey M, Costello K, Frenette J, Gagnon N, Harris C, Lowden D, McEwan L, Morrison W, Poirier J. Long-Term Treatment Optimization in Individuals With Multiple Sclerosis Using Disease-Modifying Therapies: A Nursing Approach. *Journal of Neuroscience Nursing*, 2004,36(1), 10-22.

Deryck Ketelaer & Dubois. Clinical characteristics and long term prognosis in early onset multiple sclerosis. J Neurol. 2006 Mar 6; Epub ahead of print 
<http://pedsdemyelination.ccb.sickkids.ca>

Duncan GW, Shahani BT, Young RR. An evaluation of baclofen treatment for certain symptoms in patients with spinal cord lesions. A double-blind, cross-over study.

Neurology. 1976 May;26(5):441-6.

Edan, G, Miller, D, Clanet, M, Confavreux, C, Lyon-Caen, O, et al. Therapeutic effect of mitoxantrone combined with methylprednisolone in multiple sclerosis: a randomised multicentre study of active disease using MRI and clinical criteria. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 62(2):112-118

European Study Group on Interferon beta-1b in secondary progressive MS.

Placebo controlled multicentre randomized trial of Interferon beta-1b in secondary progressive MS. Lancet 1998, 352:1491-1497

Eustice S, Roe B, Paterson J. Prompted voiding for the management of urinary incontinence in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2000;(2):CD002113

Feldman J, Burke RE, Schwarzmann J. Analysis of the training of unlicensed long-term care personnel. J Long Term Care Adm. 1978 Summer;6(2):1-11. No abstract available.

Feys P, Helson W, Liu X, Mooren D, Albrecht H, Nuttin B, Ketelaer P. Effects of peripheral cooling on intention tremor in multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2005, Mar;76(3):373-9.

Fink, HA, Mac D, Rutks IR et al. Sildenafil for male erectile dysfunction: a systematic review and metaanalysis. Archives of Internal Medicine 1994; 162:1349-60

Fischer, JS, Foley FW, Aikens JE, Erickson GD, Rao SM & Shindell S. What do we really know about cognitive dysfunction, affective disorders and stress in

multiple sclerosis? A practitioner's guide. *Journal of Neurological Rehabilitation*, 1994, 8, 151-164

Fowler CJ, O'Malley, KJ. Investigation and Management of Neurogenic Bladder Dysfunction. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 2003, 74:iv27

Freedman MS, Thompson EJ, Deisenhammer F, Giovannoni G, Grimsley G, Keir G, Öhman S, Racke MK, Sharief M, Sindic CJM, Sellebjerg F, Tourtellote WW. Recommended Standard of cerebrospinal fluid analysis in the diagnosis of multiple sclerosis. *Arch Neurol*, 2005;62:865-870

Freeman J, Allison R. Presents information on a study regarding the use of group exercise classes in people with multiple sclerosis. *Physiother Res Inter*, 2004, 9,104.

Freeman JA, Langdon DW, Hobart JC, Thompson AJ. The impact of inpatient rehabilitation on progressive multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 1997 Aug;42(2):236-44

Frohman E., Brannon K, Alexander S, Sims D, Phillips JT, O'Leary S, Hawker K, Racke MK. Disease modifying agent related skin reactions in multiple sclerosis: prevention, assessment and management. *Multiple Sclerosis*, 2004,10, 302-307.

Frohman EM, Goodin DS, Calabresi PA, et al. The utility of MRI in suspected MS. *Neurology* 2003;61:602-11. (www.neurology.org/cgi/content/full) (23.01.2006)

Galetta SL, Markowitz C. US FDA Approved Disease-Modifying Treatments for Multiple Sclerosis. Review of Adverse Effect Profiles. *CNC Drugs*, 2005,19(3), 239-252.

Ghezzi A, Ruggieri M, Trojano M, Filippi M. ITEMS Study Group. Italian studies on early-onset multiple sclerosis: the present and the future. [Clinical Trial.

Clinical Trial, Phase II. Journal Article. Multicenter Study. Randomized Controlled Trial] *Neurological Sciences*. 25 Suppl 4:S346-9, 2004 Nov

Gok H, Kucukdeveci A, Altinkaynak H, Yavuzer G, Ergin S. Effects of ankle-foot orthoses on hemiparetic gait. *Clin Rehabil*. 2003 Mar;17(2):137-9.

Goodin DS, Arnason BG, Coyle PK, Frohman EM, Paty DW; Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. The use of mitoxantrone (Novantrone) for the treatment of multiple sclerosis: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2003 Nov 25;61(10):1332-8

Goodin DS, Frohman MD, Garmany Jr GP, Halper J, Likosy WH, Lublin FD, Silberberg DH, Stuart WH, vaen den Noort S. Disease modifying therapies in multiple sclerosis. *Neurology* 2002;58:169-178

Goodkin DE, Rudick RA, VanderBrug Medendorp S, Daughtry MM, Schwetz KM, Fischer J, Van Dyke C. Low-dose (7.5 mg) oral methotrexate reduces the rate of progression in chronic progressive multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 1995 Jan;37(1):30-40

Grasso MG, Troisi E, Rizzi F, Morelli D, Paolucci S. Prognostic factors in multidisciplinary rehabilitation treatment in multiple sclerosis: an outcome study. *Mult Scler*. 2005 Dec;11(6):719-24

Gross K, Kokk A & Kaasik, AE. Prevalence of MS in South Estonia. Evidence of a new border of the Fennoscandian focus. *Acta Neurologica Scandinavica*, 1993,88:241 - 246

Hartung H, Gonsette R. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. *The Lancet* 2002;360: 2018-25

Hay-Smith J, Herbison P, Ellis G, Moore K. Anticholinergic drugs versus placebo for overactive bladder syndrome in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(3):CD003781

Heaton RK, Nelson LM, Thompson DS, Burks JS & Franklin GM. Neuropsychological findings in relapsing-remitting and chronic-progressive multiple sclerosis. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 1985, 53, 103-110

Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA et al intramuscular interferon beta -1a for disease progression in exacerbating-remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1996;39:285-294

Joffe RT, Lippert GP, Gray TA, Sawa G & Horwath Z. Mood Disorder and Multiple Sclerosis. *Archives of Neurology*, 1987, 44, 376 – 378

Johnson BA. A practical approach to white matter disease. In: *Advanced MRI 2002 – from head to toe (syllabus) 2002*.

Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA et al Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter , double blind, placebo controlled trial. *Neurology* 1995;45:1268-1276

Kappos L, Polman C, Freedman M et al. Betaferon in newly emerging multiple sclerosis for initial treatment (BENEFIT): clinical results. *Mult Scler* 2005; 11 (suppl 1):S10

Katz, R. Management of spasticity. *Am J Phys Med Rehabil* 1988, 67: 108

Kileff J, Ashburn A. A pilot study of the effect of aerobic exercise on people with moderate disability multiple sclerosis. *Clin Rehabil.* 2005 Mar;19(2):165-9.

Knutsson E, Martensson A, Gransberg L. Antiparetic and antispastic effects induced by tizanidine in patients with spastic paresis. *J Neurol Sci.* 1982 Feb;53(2):187-204.

Kraft GH, Freal JE, Coryell JK. Disability, disease duration and rehabilitation service needs in multiple sclerosis: patient perspectives. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 1986;67:164-8.

Krupp LB, Alvarez LA, LaRocca NG, Scheinberg LC. Fatigue in multiple sclerosis.

Arch Neurol. 1988 Apr;45(4):435-7.

Krupp LB. Fatigue in multiple sclerosis: definition, pathophysiology and treatment.

CNS Drugs. 2003;17(4):225-34. Review.

Ku YT, Montgomery LD, Lee HC, Luna B, Webbon BW. Physiologic and functional responses of MS patients to body cooling. Am J Phys Med Rehabil. 2000 Sep-Oct; 79(5):427-34.

Leuschen, M.P., Filipi, M., Healey, K. (2004). A randomized open label study of pain medications (naproxen, acetaminophen and ibuprofen) for controlling side effects during initiation of IFN beta-1a therapy and during its ongoing use for relapsing-remitting multiple sclerosis. Multiple Sclerosis, 10(6), 632-642.

Li DK, Paty DW. UBC MS/MRI Analysis research group. PRISMS study group. Magnetic resonance imaging results of the PRISMS trial: a randomized, double blind placebo-controlled study of interferon beta 1a in relapsing remitting multiple sclerosis. Prevention of relapses and disability by interferon beta 1a subcutaneously in multiple sclerosis. Ann Neurol 1999;46:197-206

Liu C, Playford ED, Thompson AJ. Does neurorehabilitation have a role in relapsing-remitting multiple sclerosis? J Neurol. 2003 Oct;250(10):1214-8.

Maslova OI. Bykova OV. Guseva MR. Sidorenko EI. Boiko SI. Sudomoina MV. Studenikin VM. Shchelkovskii VI. Favorova OO. [Multiple sclerosis with early onset: pathogenesis, clinical characteristics, possibilities in the treatment of its pathogenesis]. [Russian] [Journal Article] Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii Imeni S.S. Korsakova. Suppl:46-51, 2002.

Massacesi L, Parigi A, Barilaro A, Repice AM, Pellicano G, Konze A, Siracusa G, Taiuti R, Amaducci L. Efficacy of azathioprine on multiple sclerosis new brain lesions evaluated using magnetic resonance imaging. Arch Neurol. 2005 Dec;62(12):1843-7.

Mathiowetz V, Matuska KM, Murphy ME. Efficacy of an energy conservation course for persons with multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil.* 2001 Apr;82(4):449-56.

McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung H, Lublin F, McFarland HF, Paty DW, Polman CH, Reingold SC, Thompson A & Wolinsky JS. Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis. *Annals of Neurology*, 2001, 50, 121 - 127.

Metz LM, Patten SB, Archibald CJ, Bakker JI, Harris CJ, Patry DG, Bell RB, Yeung M, Murphy WF, Stoian CA, Billesberger K, Tillotson L, Peters S, McGowan D. The effect of immunomodulatory treatment on multiple sclerosis fatigue.

J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2004 Jul;75(7):1045-7.

Mikaeloff Y, Moreau T, Debouverie M, Pelletier J, Lebrun C, Gout O, Pedespan JM, Van Hulle C, Vermersch P, Ponsot G. Interferon-beta treatment in patients with childhood-onset multiple sclerosis. *J Pediatr.* 2001 Sep;139(3):443-6.

Miller, DH, Grossmann RI, Reingold SC & McFarland HF. The role of magnetic resonance techniques in understanding and managing multiple sclerosis. *Brain*, 1998,121, 3 - 24

Mostert S, Kesselring J. Effect of short-term exercise training program on aerobic fitness, fatigue, health perception and activity level of subjects with multiple sclerosis. *Mult Scler*, 2002, 8: 161-168.

Moulin DE, Foley KM, Ebers GC. Pain syndroms in multiple sclerosis. *Neurology* 1988;38:1830-4.

Mueller ME, Gruenthal M, Olson WL, Olson WH. Gabapentin for relief of upper motor neuron symptoms in multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil.* 1997 May;78(5):521-4.

Munschauer III, F.E., Kinkel, R.P. (1997). Managing Side Effects of Interferon-Beta in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *Clinical Therapeutics*, 19(5), 883-893.

Murray TJ Diagnosis and treatment of multiple sclerosis. *BMJ* 2006;332:525-527

Murray TJ. Amantadine therapy for fatigue in multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci.* 1985 Aug;12(3):251-4.

Nilsson P, Larsson EM, Maly-Sundgren P, Perfekt R, Sandberg-Wollheim M. Predicting the outcome of optic neuritis: evaluation of risk factors after 30 years of follow-up. *J Neurol.* 2005 Apr;252(4):396-402.

Oger J, Freedman M. Consensus statement of the Canadian MS CLinics Network on: the use of disease modifying agents in multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci.* 1999 Nov;26(4):274-

Oken BS, Kishiyama S, Zajdel D, Bourdette D, Carlsen J, Haas M, Hugos C, Kraemer DF, Lawrence J, Mass M. Randomized controlled trial of yoga and exercise in multiple sclerosis. *Neurology* 2004 Jun 8;62(11):2058-64.

Palace J, Rothwell P. New treatments and azathioprine in multiple sclerosis. *Lancet.* 1997 Jul 26;350(9073):261

Patti F, Ciancio MR, Cacopardo M, Reggio E, Fiorilla T, Palermo F, Reggio A, Thompson AJ. Effects of a short outpatient rehabilitation treatment on disability of multiple sclerosis patients--a randomised controlled trial. *J Neurol.* 2003 Jul;250(7):861-6.

Patti F, Ciancio MR, Reggio E, Lopes R, Palermo F, Cacopardo M, Reggio A. The impact of outpatient rehabilitation on quality of life in multiple sclerosis. *J Neurol.* Aug;2002;249(8):1027-33.

Paty DW, li DKB, UBC MS/MRI Study group. IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Inteferon beeta 1b is effective in relapsing remitting multiple sclerosis: II MRI analysis results of a multicenter randomized, double blind, placebo controlled trial. *Neurology* 1993;43: 662-667

Paty DW; Hartung HP, Ebers GC, Solberg-Sorensen P, Abramsky O, Kesslering J, Delwel GO. Mamageent of relapsing-remitting multiple sclerosis: diagnosis and treatment guidelines. *Eur J Neurol* 1999;6(suppl):S1-S35

Penn RD. Intrathecal baclofen for severe spasticity. *Ann N Y Acad Sci.* 1988;531:157-66

Petajan JH, Gappmaier E, White AT, Spencer MK, Mino L, Hicks RW. Impact of aerobic training on fitness and quality of life in multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 1996 Apr;39(4):432-41.

Pohl D, Rostasy K, Reiber H, Hanefeld F. CSF characteristics in early-onset multiple sclerosis. [Journal Article] *Neurology.* 63(10):1966-7, 2004 Nov 23

Pohl, Rostasy K, Gartner J, Hanefeld F. Treatment of early onset multiple sclerosis with subcutaneous interferon beta-1a [Journal Article] *Neurology.* 64(5):888-90, 2005 Mar 8

Polman C, Reingold S, Edan G, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol* 2005;58:840–846.

Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi, M, Hartung HP, Kappos L, Lublin FD et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2005;58:840-846

Popat R, Fowler C. Bladder and Bowel Dysfunction in Multiple Sclerosis: Better Understanding and Management. *Neurology*, 2004;20(1), 1-7.

PRISMS Study group. Randomized blind placebo-controlled study of interferon beta 1a in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Lancet* 1998;352:1498-1504

Puude raskusastme määramise ja lisakulude tuvastamise kord (Vastu võetud sotsiaalministri 8. jaanuari 2002 määrusega nr 9 (RTL 2002, 10, 104), jõustunud 1.01.2002), Muudetud järgmiste määrustega: 27.03.2002/55 (RTL 2002, 47, 654) 13.04.2002; 17.02.2003/25 (RTL 2003, 26, 397) 28.02.2003; 26.03.2004/22 (RTL 2004, 35, 580) 10.04.2004; 24.03.2005/48 (RTL 2005, 38, 547) 10.04.2005;

26.10.2005/108 (RTL 2005, 109, 1691) 11.11.2005 Elektrooniline Riigiteataja
<http://www.riigiteataja.ee>

Püsiva töövõimetuse, selle tekkimise aja, põhjuse ja kestuse arstliku töövõimetuse ekspertiisiga tuvastamise kord (Vastu võetud Vabariigi Valitsuse 14. jaanuari 2002. a määrusega nr 13 (RT I 2002, 6, 23), jõustunud 24.01.2002, rakendatakse alates 1.01.2002 Muudetud järgmiste määrustega : 28.01.2003 nr 34 (RT I 2003, 12, 62) 7.02.2003 ; 8.12.2005 nr 291 (RT I 2005, 66, 507) 16.12.2005) Elektrooniline Riigiteataja <http://www.riigiteataja.ee>

Randall T, Schapiro MD. Managing The Symptoms Of Multiple Sclerosis. New York, 2003.

Rao SM, Leo GJ & Ellington L. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. II. Impact on employment and social functioning. *Neurology*, 1991,41, 692 – 696

Rao SM, Leo GJ, Haughton VM, St Aubin-Faubert P & Bernardin L. Correlation of magnetic resonance imaging with neuropsychological testing in multiple sclerosis. *Neurology*, 1989,39, 161 – 166

Reeß, J., Haas, J., Gabriel, K., Fuhlrott, A., Fiola, M. (2002). Both paracetamol and ibuprofen are equally effective in managing flu-like symptoms in relapsing-remitting multiple sclerosis patients during interferon beta-1a (AVONEX) therapy. *Multiple Sclerosis*, 8, 15-18.

Reimer P, Parizel P, Stichnoth F-A, eds. Clinical MR imaging: A practical approach. 2nd ed. Springer; 2004.

Rice GP, Filippi M, Comi G. Cladribine and progressive MS: clinical and MRI outcomes of a multicenter controlled trial. Cladribine MRI Study Group. *Neurology*. 2000 Mar 14;54(5):1145-55.

Rietberg MB, Brooks D, Uitdehaag BM, Kwakkel G. Exercisetherapy for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Jan 25;(1).

Rio J, Nos C, Tintore M, Tellez N, Galan I, Pelayo R, Comabella M, Montalban X. Defining the response to interferon-beta in relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *Ann Neurol.* 2006 Feb;59(2):344-52.

Rodgers MM, Mulcare JA, King DL, Mathews T, Gupta SC, Glaser RM. Gait characteristics of individuals with multiple sclerosis before and after a 6-month aerobic training program. *J Rehabil Res Dev.* 1999 Jul;36(3):183-8.

Romberg A, Virtanen A, Ruutiainen J, Aunola S, Karppi SL, Vaara M, Surakka J, Pohjolainen T, Seppanen A. Effects of a 6-month exercise program on patients with multiple sclerosis: a randomized study. *Neurology*, 2004, 63(11): 2034-2038.

Sachais BA, Logue JN, Carey MS. Baclofen, a new antispastic drug. A controlled, multicenter trial in patients with multiple sclerosis.

Arch Neurol. 1977 Jul;34(7):422-8.

Sailer M, Heinze HJ, Schoenfeld MA, Hauser U, Smid HG Amantadine influences cognitive processing in patients with multiple sclerosis.

Pharmacopsychiatry. 2000 Jan;33(1):28-37.

Sartor K, ed. Diagnostic and interventional neuroradiology. A multimodality approach. Stuttgart, New York: Georg Thime Verlag; 2002 Osborn AG et al. (eds). Diagnostic imaging. Brain. Amirsys; 2004.

Sawa GM, Paty DW. The use of baclofen in treatment of spasticity in multiple sclerosis.

Can J Neurol Sci. 1979 Aug;6(3):351-4.

Schwid SR, Petrie MD, Murray R, Leitch J, Bowen J, Alquist A, Pelligrino R, Roberts A, Harper-Bennie J, Milan MD, Guisado R, Luna B, Montgomery L, Lamparter R, Ku YT, Lee H, Goldwater D, Cutter G, Webbon B; NASA/MS Cooling Study Group. A randomized controlled study of the acute and chronic effects of cooling therapy for MS. *Neurology.* 2003 Jun 24;60(12):1955-60.

Scott LJ, Figgitt DP. Mitoxantrone: a review of its use in multiple sclerosis. *CNS Drugs.* 2004;18(6):379-96.

Sellebjerg F, Barnes D, Fillipini G, Midgard R, Montalban X, Rieckman P, Selmaj K, Visser LH, Sorensen PS. EFNS guideline on treatment of multiple sclerosis relapses: report of an EFNS task force on treatment of multiple sclerosis relapses. *Eur J Neurol* 2005;12:939-946

Selles RW, Li X, Lin F, Chung SG, Roth EJ, Zhang LQ. Feedback-controlled and programmed stretching of the ankle plantarflexors and dorsiflexors in stroke: effect of a 4-week intervention program. *Arch Phys Med Rehabil*. 2005 Dec;86(12):2330-6.

Schapiro, R. *Multiple Sclerosis: A Rehabilitation Approach to Management*, New York. Demos Publications, 1998.

Simon JH, Jacobs LD, Campion M, Wende K, Simonian N, Cookfair DL, Rudick RA, Herndon RM, Richert JR, Salazar AM, Alam JJ, Fischer JS, Goodkin DE, Granger CV, Lajaunie M, Martens-Davidson AL, Meyer M, Sheeder J, Choi K, Scherzinger AL, Bartoszak DM, Bourdette DN, Braiman J, Brownschidle CM, Whitham RH, et al. Magnetic resonance studies of intramuscular interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. *Ann Neurol*. 1998 Jan;43(1):79-87.

Simon JH, Li D, Traboulsee A, et al. Standardized MR imaging protocol for multiple sclerosis: Consortium of MS Centers Consensus Guidelines. Consensus statement. *Am J Neuroradiol* 2006;27:455-461. (www.ajnr.org/cgi/content/full/27/2/455) (13.03.2006)

Sotsiaalministeerium. Puuetega inimeste tööhõive <http://www.sm.ee>

SPECTRIMS Study Group. Randomized controlled trial of interferon-beta-1a in secondary progressive MS: clinical results. *Neurology*, 2001;56:1496-1504

Sperling RA, Guttmann CRG, Hohol MJ, Warfield SK, Jakab M, Parente M, Diamond E L, Daffner KR, Olek MJ, Orav EJ, Kikinis R, Jolesz FA & Weiner

HL. Regional magnetic imaging lesion burden and cognitive function in multiple sclerosis: A longitudinal study. *Archives of Neurology*, 2001, 58, 115 - 121

Surakka J, Romberg A, Ruutiainen J, Virtanen A, Aunola S, Mäentaka K. Assessment of muscle strength and motor fatigue with a knee dynamometer in subjects with multiple sclerosis: a new fatigue index. *Clin Rehabil*, 2004, 18: 652-659.

Zivadinov R, Sepcic J, Nasuelli D, DeMasi R, Bragadin LM, Tommasi MA, Zarubito-Marsala S, Moretti R, Bratina A, Ukmar M, Pozzi-Muzelli RS, Grop A, Cazzato G & Zorzon M. A longitudinal study of brain atrophy and cognitive disturbances in the early phase of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 2001, 70, 773 – 780

The IFNB Multiple sclerosis study group. Interferon beta 1b effective in relapsing remitting multiple sclerosis: I clinical results of a multicenter, randomized, double blind trial., placebo controlled trial. *Neurology*, 1993;43: 655-661

The Multiple Sclerosis Study Group. Efficacy and toxicity of cyclosporine in chronic progressive multiple sclerosis: a randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial. *Ann Neurol*. 1990 Jun;27(6):591-605.

Traboulsee A, Li D, Frank J, et al. Consortium of MS Centers MRI protocol for the diagnosis and follow-up of MS. 2003.

<http://www.ms-care.org/cmssc/images/pdf/MRIprotocol2003.pdf> (25.01.2006)

Wald A. Diagnosis of constipation in primary and secondary care. *Reviews in Gastroenterological Disorders*, 2004, 4(supp 2):528.

<http://patients.uptodate.com/topic.asp?file=digestiv/5719>. (10.04.2006).

Weiner HL, Cohen JA. Treatment of multiple sclerosis with cyclophosphamide: critical review of clinical and immunologic effects. *Mult Scler*. 2002 Apr;8(2):142-54. Review.

Weiner HL, Mackin GA, Orav EJ, Hafler DA, Dawson DM, LaPierre Y, Herndon R, Leirich JR, Hauser SL, Turel A, et al. Intermittent cyclophosphamide pulse therapy in

progressive multiple sclerosis: final report of the Northeast Cooperative Multiple Sclerosis Treatment Group. *Neurology*. 1993 May;43(5):910-8.

Weiner HL. Regional magnetic imaging lesion burden and cognitive function in multiple sclerosis: A longitudinal study. *Archives of Neurology*, 2001,58, 115 - 121

White LJ, Dressendorfer RH. Exercise and multiple sclerosis. *Sports Med* 2004;34 (15): 1077-1100.

Whitlock FA & Siskind MM. Depression as a Major Symptom of Multiple Sclerosis. *Journal Of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 1980, 43, 861 – 865

Wilt TJ, Fink HA MacDonald R et al. Treatment options for male erectile dysfunction: a systematic review of published studies of effectiveness. Boston, MA: management Decision and Research centre, health Services research and Development., 1999

Wissel J, Entner T. [Botulinum toxin treatment of hip adductor spasticity in multiple sclerosis] *Wien Klin Wochenschr*. 2001;113 Suppl 4:20-4. Review. German.

Yudkin PL, Ellison GW, Ghezzi A, Goodkin DE, Hughes RA, McPherson K, Mertin J, Milanese C. Overview of azathioprine treatment in multiple sclerosis. *Lancet*. 1991 Oct 26;338(8774):1051-5.