

EESTI HAIGEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE TAOTLUS

1. Taotluse algataja	
Organisatsiooni või ühenduse nimi	<i>Eesti Meditsiinigeneetika Selts (registrikood 80378942)</i>
Postiaadress	<i>L. Puusepa tn 2, Tartu, 51014</i>
Telefoni- ja faksinumber	<i>7 319 491, 7 319 484</i>
E-posti aadress	<i>meditsiinigeneetika@gmail.com</i>
Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi ning kontaktandmed	<i>Prof. Katrin Ōunap, email: katrin.ounap@kliinikum.ee; tel: 7 319 490, faks: 7 319 484</i>

2. Teenuse nimetus, kood ja kohaldamise tingimus(ed)	
2.1. Teenuse nimetus	<i>Neerubiopsia elektronmikroskoopiline uuring</i>
2.2. Teenuse kood tervishoiuteenuste loetelus (edaspidi loetelu) olemasoleva teenuse korral	<i>66818</i>
2.3. Kohaldamise tingimus(ed)	<i>Muuta teenuse senine nimetus /neerubiopsia elektronmikroskoopiline uuring kood 66818/ teenuseks nimetusega Koebiopsiate elektronmikroskoopiline uuring kood 66818</i>
2.4. Ettepaneku eesmärk	<input type="checkbox"/> Uue tervishoiuteenuse (edaspidi teenuse) lisamine loetellu ¹ <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva teenuse piirhinna muutmine ² <input checked="" type="checkbox"/> Teenuse kohaldamise tingimuste muutmine ³ <input type="checkbox"/> Teenuse nimetuse muutmine ⁴ <input type="checkbox"/> Teenuse kustutamine loetelust ⁵ <input type="checkbox"/> Teenuse omaosaluse määra muutmine ⁶ <input type="checkbox"/> Muu (selgitada)
2.5. Peatükk loetelus, kus teenus peaks sisalduma	<input type="checkbox"/> Üldarstiabi <input type="checkbox"/> Ambulatoorne eriarstiabi <input type="checkbox"/> Meditsiiniseadmed ja ravimid <input type="checkbox"/> Statsionaarne eriarstiabi <input type="checkbox"/> Uuringud ja protseduurid <input type="checkbox"/> Operatsioonid <input checked="" type="checkbox"/> Laboriuuringud, lahangud ja kudede transplantaadid <input type="checkbox"/> Veretooted ja protseduurid veretoodetega <input type="checkbox"/> Hambaravi <input type="checkbox"/> Kompleksteenused

¹ Täidetakse kõik taotluse väljad või tuuakse selgitus iga mittetäidetava välja kohta, miks seda ei ole võimalik/vajalik täita.

² Kui teenuse piirhinna muutmise tingib uue meditsiiniseadme, ravimi vm lisamine teenuse kirjeldusse, täidetakse taotluses uue ressursi kohta kõik väljad või tuuakse selgitus iga vastava mittetäidetava välja juurde, miks seda ei ole võimalik/vajalik täita. Kui piirhinna muutmise tingib ressursi maksumuse muutus, täidetakse vähemalt väljad 1- 2 ning 8.1.

³ Täidetakse kõik allpool esitatud väljad või tuuakse selgitus iga vastava mittetäidetava välja kohta, miks seda ei ole võimalik/vajalik täita.

⁴ Täidetakse punktid 1-2 ning esitatakse vaba tekstina põhjendus teenuse nimetuse muutmise vajalikkuse kohta.

⁵ Täidetakse taotluse punktid 1-2 ning esitatakse vaba tekstina põhjendus teenuse kustutamise kohta.

⁶ Täidetakse punktid 1-2, 4.6, 9 ning esitatakse vaba tekstina põhjendus omaosaluse muutmise kohta.

Ei oska määrata/ Muu (selgitada)

3. Tõenduspõhisus ja näidustused

3.1. teenuse osutamise meditsiinilised näidustused ja vajadus teenuse osutamiseks;

Elektronmikroskoopia (EM) on ühe diferentsiaaldiagnostilise uuringuna lisaks neeruhaiguste diagnostikale vajalik ka pärilike neuromuskulaarsete haiguste ning mõnede spetsiifiliste teisi organsüsteeme haaravate pärilike haiguste (vt täpsustused allpool) korral. Biopsia ultrastruktuuri hindamine EM-l annab olulist lisainformatsiooni histoloogilisele ja immuunotsütokeemilistele uuringutele, mis kompleksse uuringuna tagavad parima võimaliku diagnostilise tulemi. Võimalikult täpne histoloogiline diagnoos on aluseks patsiendi korrektsel kliinilisele diagnoosile, ning kuna suur osa elektronmikroskoopilist uuringut nõudvatest haigustest on pärilikud, siis ka edasistele molekulaardiagnostilistele geenuuringutele. Täpse geneetilise diagnoosi leidmine võimaldab konsulteerida patsiendi edasise prognoosi, jälgimisplaani, ravivõimaluste ja kordusriskide osas.

Kõige suuremas mahus lisaks neerubiopsia materjali hindamisele on vajalik teostada EM uuringut lihasbiopsia materjali hindamiseks. Lihashaigustest on ultrastruktuuri hindamine oluline kongenitaalsete müopaatiate (näiteks nemaliinmüopaatiad, südamikku ehk „core“ müopaatiad), metaboolsete, mitokondriaalsete, inklusioonkehakeste ja inflammatoorsete müopaatiate diferentsiaaldiagnostikaks (1-4). Malfatti et al, (5) artiklis kirjeldatakse korrelatsiooni nemaliinmüopaatiaga patsientide kliinilise avaldumise raskuse ja genotüübi ning lihasbiopsia EM leiu vahel. Sewry et al, (6) artiklis kirjeldatakse lihasbiopsias unikaalset EM leidu Marinesco-Sjögren sündroomi puhul ning rõhutatakse EM olulisust diferentsiaaldiagnostikas.

EM uuring on oluline ka teiste kudede biopsiamaterjali analüüsimisel ja diferentsiaaldiagnostikas (7). Näiteks primaarse tsiliaarse düskineesia (bronhiepiteeli biopsia) (8), neuronaalse tseroidse lipofuskinoosi (perifeersed lümfotsüüdid) (9), surfaktandi defekti (kopsu biopsia) (10), kardiaalse amüloidoosi (südamelihase biopsia)(11), glükogenooside ja teiste pärilike talletushaiguste (maksa biopsia)(12), demüeliniseerimishäirete (perifeerse närvi biopsia) (13) diferentsiaaldiagnostikas.

3.2. teenuse tõenduspõhisus avaldatud kliiniliste uuringute alusel taotletud näidustuste lõikes;

Uuringud otsiti PubMed-ist <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> märksõnade alt „electron microscopy, skeletal muscle pathology, review“, „electron microscopy, primary ciliary dyskinesia, review“, „electron microscopy, lung pathology, review“, „electron microscopy, cardiac muscle pathology, review“ „electron microscopy, liver pathology, review“, „electron microscopy, peripheral nerve pathology, review“.

Leitud artiklite loetelu on välja toodud punktis 12.

Antud artiklites on uuritud erinevate neuromuskulaarsete ja ka teisi organsüsteeme hõlmavate spetsiifiliste haigustega patsientide biopsiamaterjali ning kirjeldatud nende haiguste puhul esinevaid diagnostilisi histoloogilisi, immunotsütokeemilisi ja EM-i leide. Artiklites on rõhutatud EM uuringu olulisust antud haiguste diagnostikas, kuid ka võimalusi haiguste patogeneesi mehhanismide arusaamiseks ning viiteid molekulaardiagnostiliste uuringute täpsemaks valimiseks (kandidaatgeenide loetelu).

N r.	Uuringu autorite	Uuringu kvaliteet ⁷	Uuringusse hõlmatud	Uuritava teenuse kirjeldus	Esmane tulemus, mida	Muu(d) tulemused,	Alternatiivid millega	Jälgimise
------	------------------	--------------------------------	---------------------	----------------------------	----------------------	-------------------	-----------------------	-----------

⁷ Märgitakse järgmiselt:

A – tugevalt tõenduspõhine (põhineb süstemaatilisel ülevaatel kõigist asjakohastest randomiseeritud kliinilistest uuringutest ja/või metaanalüüsil);

	nimed		isikute arv ja lühiiseloostus		hinna	mida mõeldeti/hinnati	võrreldi	periood
1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	Shoemark et al (8)	D: Tsiiliate ultrastruktuuri analüüs	1182 patsiendi biopsiamaterjal	Tsiiliate ultrastruktuuri analüüs	Diagnoosi kinnitamine biopsiamaterjalist 97% uuritavatest	Ei ole	Kliiniline diagnoos ja nasaalse lämmastikoksiidi skriining-testi tulemus	20 aastat
2	Malfatti et al (5)	D: Nemaliin müopaatiat uuring	14 patsienti	Lihase morfoloogilised uuringud, immunohistokeemia, EM	EM leid korreleerus haiguse raskusega ja genotüübiga	Eksoomi sekveneerimise analüüs; Lihaste kontraktiilsus	Ei ole	2014 aasta
3	North et al (3)	D: Kaasasündinud müopaatiat diagnostika juhend	Rahvusvahelise kaasasündinud müopaatiat töögrupi konsensus dokument	Rahvusvaheliselt aktsepteeritud diagnostika juhend, mis käsitleb ka EM rakendust	Optimaalsete uuringute kirjeldus	Ei ole	Ei ole	2014 aasta
4	Anderson et al (9)	D: Neuronaalsete tseroid lipofuskiinose (CLN) käsitlus	Ülevaate artikkel, mis tsiteerib 104 kirjanduse viidet	Täpne erinevate CLN alavormide diagnostika kirjeldus, mis sisaldab põhjalikult EM uuringute vajalikkust	Diagnostika alused	Ekstratserebraalsed muutused	Ei ole	2013 aastal
5	Kyriacou et al (14)	D: Mitokondriaalsete entsefalomüopaatiat rutiinne morfoloogiline diagnostika	48 patsienti	Rutiinse morfoloogilise diagnostika ülevaade põhirõhuga EM-le	Histoloogilise, histokeemilise ja EM meetodite võrdlev hinnang osakaalule diagnostikas	Ei ole	Ei ole	2006 aastal
6	Citti et al (10)	D: Lapseea difuusse kopsuhaiguse uuring	12 patsienti	Kopsu biopsia EM ultrastruktuuri uuring	EM identifitseeris spetsiifilise leiu 100% juhtudel	Muud patoloogilised leiud	Ei ole	2013

3.3. teenuse sisaldumine punktis 3.1 esitatud näidustustel Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes;

North et al (3) artiklis on koostatud kongenitaalsete müopaatiat jaoks diagnostilised juhised. EM uuring on välja toodud mitmete vormide puhul olulise diagnostilise analüüsina.

Goebel et al (2) on 2013. aastal publitseerinud EM praktilise kasutuse juhendi neuromuskulaarsete haiguste jaoks, kus on välja toodud, milliste haiguste korral on EM uuring vajalik, toetav või mitteoluline uuring.

3.4. teenuse osutamise kogemus maailmapraktikas ja Eestis punktis 3.1 esitatud näidustuste lõikes;

B – tõenduspõhine (põhineb vähemalt ühel korralikult disainitud randomiseeritud kliinilisel uuringul),
C – kaheldav või nõrgalt tõenduspõhine (juhul, kui pole A ega B, aga tõenduspõhisus on kirjeldatud kirjanduse põhjal);
D – muu, selgitada.

Elektronmikroskoopilised leiud on üheks diagnostiliseks kriteeriumiks paljude neuromuskulaarsete haiguste puhul, mis on kättesaadavad Washington University, St. Louis, MO USA poolt loodud Neuromuscular Disease Center koduleheküljel aadressil <http://neuromuscular.wustl.edu/>.

Teenus on aktsepteeritud enamuse Euroopa ülikoolidega seotud kliinikute patoloogiateenistustes ühe diferentsiaaldiagnostilise uuringuna.

Samuti on välja antud mitmeid patoloogia alaseid käsiraamatuid, kus on ka välja toodud biopsiamaterjali EM uuringu olulisus:

- 1) H. H. Goebel, C. A. Sewry, R. O. Weller „Muscle Disease: Pathology and Genetics, 2nd Edition“, July 2013, Wiley-Blackwell;
- 2) V. Dubowitz, C. A. Sewry, R. Jones „Muscle Biopsy: A Practical Approach“, 2013;
- 3) A. M. Dvorak, R. A. Monahan-Earley „Diagnostic Ultrastructural Pathology“, 1992 (7).

Eestis on diagnostiliste biopsiate elektronmikroskoopilist uuringut teostatud püsivalt alates 1993. aastast ja pikka aega oli see ka tervishoiuteenuste nimekirjas.

Lisaks neerubiopsia EM uuringutele on seni kõige enam EM uuringuid tehtud ja samuti on kõige suurem vajadus nende uuringute järele lihaspatoogia diferentsiaaldiagnostikas. Lihashaiguste puhul teostatav EM uuring on vajalik paljude kongenitaalsete lihashaiguste – nemaliinmüopaatiate, südamikku ehk „core“müopaatiate, mitokondriaalsete müopaatiate – ja mitmete nii pärilike kui ka sporaadilise tekkega müopaatiate – metaboolsed müopaatiad, mitokondriaalsed müopaatiad, inkluosioonkehade müopaatiad ja inkluosioonkehade müosiit jmt – diferentsiaaldiagnostikaks (2, 3, 5). Vajalik lihasuuringute maht Eestis on kuni 80 uuringut aastas.

Lisaks skeletilihase EM uuringute vajadusele on aastate jooksul Tartu Ülikooli arstiteaduskonnas teostatud südamelihase biopsiate (mittespetsiifilise kardiomyooside kahjustuse selgitamiseks), bronhiepiteeli (tsiliaarse düskineesia selgitamiseks), kopsu biopsiate (surfaktandi defekti selgitamiseks), maksa biopsiate (glükogenooside ja teiste pärilike talletushaiguste selgitamiseks), perifeerse närvi biopsiate (demüeliniseerimishäirete kindlakstegemiseks) ja perifeersete lümfotsüütide (neuronaalne tseroidne lipofuskiinosis) EM uuringuid. Nende erinevate kudede biopsiate uuringute kogumaht aastas on seni olnud kuni 20 uuringut aastas.

Väga paljudel juhtudel on EM uuring vajalik enne täiendavate geneetiliste uuringute valikut.

Põhjalikult on senini uuritud SA TÜK geneetikakeskuses pärilikke mitokondriaalseid haigusi, mille kohta on avaldatud ka diagnostiline algoritm lapseas avalduvate mitokondriaalsete haiguste jaoks ja mille üheks osaks on lihasbiopsia analüüs, sh ka EM analüüs (15).

Uuringuid on seni teostatud Tartu Ülikooli arstiteaduskonnas, kus on olemas spetsialistid, vajalikud seadmed ja välja arendatud uuringute meetodid. Senini on uuringu interpreteerimise eest peamiselt vastutanud dots. A. Piirsoo, kes on aga juba pensionieas. Seetõttu on alustatud uue spetsialisti väljaõpet koostöös Prof. H. Goebeliga (Berliin, Saksamaa), kelleks on meditsiinigeneetika II aasta resident Sanna Puusepp. Plaanis on lähitulevikus pärilike haiguste diagnostikaks vajamineva EM teenuse osutamine üle tuua SA TÜK geneetikakeskuse alla.

3.5. Meditsiinilise tõenduspõhisuse võrdlus Eestis ja rahvusvaheliselt kasutatavate alternatiivsete tervishoiuteenuste, ravimite jm,

Teatud pärilike haiguste puhul on EM uuring unikaalseks diagnostikameetodiks (Vt. punkt 3.1. ja punkt 3.2.).

3.6. teenuse seos kehtiva loeteluga, sh uue teenuse asendav ja täiendav mõju kehtivale loetelule;

Uus teenus / Diagnostiliste biopsiate elektronmikroskoopiline uuring kood 66818/ laiendab senise teenuse /senine nimetus: neerubiopsia elektronmikroskoopiline uuring kood 66818/ kasutamise võimalust ka teiste diferentsiaaldiagnostikaks vajalike elektronmikroskoopiliste uuringute

teostamiseks.

3.7. teenuse seos erinevate erialade ja teenuse tüüpidega;

Teenus on seotud lihasbiopsia ja teiste biopsiamaterjalide histoloogilise, histokeemiliste ja immuunohistokeemiliste uuringutega.

Teenust tellivad arstid geneetikakeskusest, lastekliinikutest, neuroloogia kliinikutest ja sisekliinikutest. Antud teenuse osutamine kuulub arstlikest erialadest meditsiinigeneetika, neuroloogia, sisearsti, nefroloogia ja pediaatria eriala valdkonda.

4. Teenusest saadav tulemus ja kõrvaltoimed

4.1. teenuse oodatavad ravitulemused ning nende võrdlus punktis 3.2 esitatud alternatiividega (ravi tulemuslikkuse lühi- ja pikaajaline prognoos):

Oodatav tulemus EM rakendamisest on pärilike haiguste kaasaegne, täpne diagnoosimine, mis omakorda võimaldab rakendada haigele adekvaatset ravi ning parandada patsientide heaolu. Geneetilise diagnoosi kinnitamine võimaldab ka anda perekondadele täpne haigestumise kordusrisk ning pakkuda vajadusel sünnieelset diagnostikat.

Erinevate diagnostiliste biopsiate EM uuring lisab olulise täienduse paljude eelpooltoodud haiguste diferentsiaaldiagnostikas.

4.2. teenuse kõrvaltoimed ja tüsistused, nende võrdlus punktis 3.2 esitatud alternatiivide kõrvaltoimetega:

Üldjuhul võetakse EM-le uuringule osa valgusmikroskoopiliseks uuringuks võetavast bioptaadist, mistõttu ei ole vaja teha täiendavat biopsiat ning seetõttu ei tekita patsiendile täiendavat ebameeldivust ega kaasne lisariske tervisele.

4.3. punktis 4.2. ja 3.5 esitatud kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi kirjeldus (kasutatavad tervishoiuteenused ja/või ravimid (k.a ambulatoorsed ravimid));

Ei ole.

4.4. taotletava teenuse osutamiseks ja patsiendi edasiseks jälgimiseks vajalikud tervishoiuteenused ja ravimid (s.h ambulatoorsed) vm ühe isiku kohta kuni vajaduse lõppemiseni ning võrdlus punktis 3.5 nimetatud alternatiividega kaasnevate teenustega;

Teenuse näol on tegemist patsiendi biopsiamaterjali ühe uurimismeetodiga, mis panustab oluliselt võimalikult täpse histoloogilise diagnoosi leidmisse. Lõpliku kliinilise diagnoosi määrab ning edasise patsiendi jälgimise ning ravi korraldab patsiendi raviarst (pediaater, neuroloog, meditsiinigeneetik, kardioloog, pulmonoloog jt.).

4.5. teenuse võimalik väär-, ala- ja liigkasutamine; teenuse optimaalse ja ohutu kasutamise tagamiseks teenusele kohaldamise tingimuste seadmise vajalikkus;

Võimalikku väär- või liigkasutamist ei esine. EM uuring teostatakse kõikidele biopsiatele, millele vastavalt diagnoosihüpooteesidele, patsiendi kliinilisele pildile ja histoloogiale ning immuunotsütokeemiale on diferentsiaaldiagnostiliselt seda vajalik teostada. Alakasutus võib esineda juhul, kui biopsiamaterjali ei ole piisavas koguses.

4.6. patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele;
Ei ole.

5. Vajadus

5.1. Eestis teenust vajavate patsientide arvu hinnang (ühe aasta kohta 4 aasta lõikes), kellele on realselt võimalik teenust osutada taotletud näidustuste lõikes:

Lisaks neerubiopsiate elektronmikroskoopilisele uuringule on muude eelpoolkirjeldatud uuringute maht Eestis kokku kuni 100 uuringut / aastas

Teenuse näidustus	Patsientide arv 2015 aastal	Patsientide arv 2016 aastal	Patsientide arv 2017 aastal	Patsientide arv 2018 aastal
1	2	3	4	5
<i>M60-63; G70-74</i>	80	80	80	80
<i>E70-90; J42:I20-25;G60-64; K76</i>	20	20	20	20

5.2. teenuse mahu prognoos ühe aasta kohta 4 järgneva aasta kohta näidustuste lõikes:

Teenuse näidustus	Patsientide arv 2015 aastal	Patsientide arv 2016 aastal	Patsientide arv 2017 aastal	Patsientide arv 2018 aastal
1	2	3	4	5
<i>M60-63; G70-74</i>	80	80	80	80
<i>E70-90; J42:I20-25;G60-64; K76</i>	20	20	20	20

6. Taotletava teenuse kirjeldus

6.1. teenuse osutamiseks vajalik koht (palat, protseduuride tuba, operatsioonituba, vm);

Elektronmikroskoopia labor, elektronmikroskoopia ettevalmistuslabor.

6.2. patsiendi ettevalmistamine ja selleks vajalikud toimingud: premedikatsioon, desinfektsioon või muu;

Ei rakendu.

6.3. teenuse osutamise kirjeldus tegevuste lõikes;

Biopsia võtmise kohas eraldatakse valgusmikroskoopiliseks uuringuks võetavast bioptaadist osa biopsiast, mis fikseeritakse koheselt +4°C juures elektronmikroskoopia fiksaatoris. Materjal saadetakse +4°C temperatuuri säilitamisega laborisse kus see tükeldatakse (minimaalselt 3 tükki) ja töödeldakse vastavalt elektronmikroskoopia materjali sisestuse protokollile epoksüüdvaiku (Epon 812). Polümeriseerunud plokkidest (minimaalselt 3) lõigatakse 1 µm paksusega lõigud, mis värvitakse komplekselt histokeemiliselt metüleensinise-asuuri-aluseline fuksiiniga. Seejärel uuritakse lõike valgusmikroskoopiliselt ja valitakse diagnostiliselt olulisemad kohad lõikudel, millistest kohtadest seejärel tehakse ultraõhukesed /50-70nm/ lõigud. Lõigud kontrasteeritakse histokeemiliselt OsO4, uraniülatsetaadi ja PbNO3-ga. Lõike uuritakse elektronmikroskoobiga ja materjal talletatakse digitaalfotodena. Uuringu alusel tehakse otsustus patoloogiliste muutuste kohta biopsias.

7. Nõuded teenuse osutajale

7.1. teenuse osutaja (regionaalhaigla, keskhaigla, üldhaigla, perearst, vm); <i>Regionaalhaigla ja keskhaigla.</i>
7.2. infrastruktuur, tervishoiuteenuse osutaja täiendavate osakondade/teenistuste olemasolu vajadus; <i>Teenuse osutamiseks on olemas vastav infrastruktuur ja spetsialistid Tartu Ülikooli Arstiteaduskonnas ja SA TÜK geneetikakeskuses.</i>
7.3. personali (täiendava) väljaõppe vajadus; <i>Kvalifitseeritud personal on olemas.</i>
7.4. minimaalsed teenuse osutamise mahud kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks; <i>Minimaalne teenuse osutamise maht on 100 uuringut aastas.</i>
7.5. teenuse osutaja valmisoleku võimalik mõju ravi tulemustele. <i>Vajalik on, et teenuse osutajal on olemas teadmised rakubioloogiast ja -patoloogiast ning kogemus elektronmikroskoopiliste uuringute analüüsimises. Biopsiamaterjali analüüsist ja interpretatsioonist sõltub patsiendi kliiniline diagnoos ning edasine ravi.</i>

8. Kulutõhusus
8.1. teenuse hind; hinna põhjendus/selgitused; <i>Käesoleva taotlusega muudetava teenuse hind on sama, mis olemasoleva teenuse /neerubiopsia elektronmikroskoopiline uuring kood 66818/ hind, sest kogu materjali töötlus ja uuring toimub samadel alustel.</i>
8.2. teenuse osutamisega kaasnevate teenuste ja soodusravimite, mis on nimetatud p 4.4, isiku kohta kuni vajaduse lõppemiseni esitatud kulude võrdlus alternatiivsete teenuste kuludega isiku kohta kuni vajaduse lõppemiseni; <i>Ei ole.</i>
8.3. ajutise töövõimetuse hüvitise kulude muutus ühe raviepisoodi kohta tuginedes tõenduspõhiste uuringutele võrreldes alternatiivsete teenustega; <i>Ei ole.</i>
8.4. patsiendi poolt tehtavad kulutused võrreldes alternatiivsete teenuste korral tehtavate kuludega <i>Ei ole.</i>

9. Omaosalus
9.1. hinnang patsientide valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult <i>Teenus on vajalik meditsiinilistel näidustustel, omaosalus pole rakendatav.</i>

10. Esitamise kuupäev	15. jaanuar 2015
11. Esitaja nimi ja allkiri	Prof. Katrin Õunap

12. Kasutatud kirjandus

1. Goebel HH, Muller HD. Storage diseases: diagnostic position. *Ultrastructural pathology* 2013; 37: 19-22.
2. Goebel HH, Stenzel W. Practical application of electron microscopy to neuromuscular diseases. *Ultrastructural pathology* 2013; 37: 15-18.
3. North KN, Wang CH, Clarke N et al. Approach to the diagnosis of congenital myopathies. *Neuromuscular disorders : NMD* 2014; 24: 97-116.
4. Cenacchi G, Tarantino L, Corbu A et al. The contemporary role of electron microscopy in neuromuscular pathology. *The European Journal of Translational Myology* 2007; 17: 167-171.
5. Malfatti E, Lehtokari VL, Bohm J et al. Muscle histopathology in nebulin-related nemaline myopathy: ultrastructural findings correlated to disease severity and genotype. *Acta neuropathologica communications* 2014; 2: 44.
6. Sewry CA, Voit T, Dubowitz V. Myopathy with unique ultrastructural feature in Marinesco-Sjogren syndrome. *Annals of neurology* 1988; 24: 576-580.
7. Dvorak AM, Monahan-Early RA. *Diagnostic Ultrastructural Pathology*. CRC Press, 1992.
8. Shoemark A, Hogg C. Electron tomography of respiratory cilia. *Thorax* 2013; 68: 190-191.
9. Anderson GW, Goebel HH, Simonati A. Human pathology in NCL. *Biochimica et biophysica acta* 2013; 1832: 1807-1826.
10. Citti A, Peca D, Petrini S et al. Ultrastructural characterization of genetic diffuse lung diseases in infants and children: a cohort study and review. *Ultrastructural pathology* 2013; 37: 356-365.
11. Kholova I, Niessen HW. Amyloid in the cardiovascular system: a review. *Journal of clinical pathology* 2005; 58: 125-133.
12. Hicks J, Wartchow E, Mierau G. Glycogen storage diseases: a brief review and update on clinical features, genetic abnormalities, pathologic features, and treatment. *Ultrastructural pathology* 2011; 35: 183-196.
13. King R, Ginsberg L. The nerve biopsy: indications, technical aspects, and contribution. *Handbook of clinical neurology* 2013; 115: 155-170.
14. Kyriacou K, Kyriakides T. Mitochondrial encephalomyopathies: a review of routine morphological diagnostic methods with emphasis on the role of electron microscopy. *Journal of submicroscopic cytology and pathology* 2006; 38: 201-208.
15. Joost K, Rodenburg RJ, Piirsoo A et al. A Diagnostic Algorithm for Mitochondrial Disorders in Estonian Children. *Mol Syndromol* 2012; 3: 113-119.