

Sclerosis multiplex ja kodumonitoring

Katrin Gross-Paju^{1,2}

Sclerosis multiplex (SM) on neuroloogiline haigus, mis valdavalt algab noores eas 20. ja 29. eluaasta vahel. SM põhjustab palju eri neuroloogilisi sümptomeid, nagu nägemishäired, käte-jalgade nõrkus, tasakaaluhäired, põiefunktsiooni häired. Uuringud näitavad, et SM põhjustab lisaks ka väga palju neid sümptomeid, mida sageli ei rõhutata – väsimus, unehäired, valud, meeleolulangus, kognitiivsed probleemid. Viimase aja uuringutes on pööratud tähelepanu sellele, et sümptomite süvenemise-paranemise adekvaatseks hindamiseks ei piisa suhteliselt harvadest kliiniku külastustest, kus valdavalt antakse hinnang liikumisfunktsioonile. Uueks lähenemiseks on SMi diagnoosiga inimeste kodune monitoriing. Ajalooliselt alustati kodumonitoriingut eeskätt liikumisprobleemide hindamiseks, tänapäeval on olemas esimene meditsiiniseade SMi diagnoosiga inimeste koduseks jälgimiseks, mille abil saab komplekselt hinnata käte ja jalgade liikumisfunktsiooni, kognitiivseid võimeid, meeleolu.

Sclerosis multiplex (SM) on valdavalt 20.–29. eluaasta vahel algav autoimmuunne haigus. SMi korral tekivad pea- ja seljaaju kahjustuskolded, mis põhjustavad neuroloogilisi sümptomeid. Sagedasemad esmassümptomid on udune nägemine, mida põhjustab nägemisnärvipõletik, käte-jalgade nõrkus ja tasakaaluhäired. Naised haigestuvad kaks-kolm korda sagedamini kui mehed. Traditsiooniliselt liigitatakse SMi kulu järgi ägenemiste ja remissioonidega kulgevaks, millele võib lisanduda sekundaarne progresseerumine; ning primaarselt progresseeruvaks haigusvormiks. 90%-l SMi diagnoosiga inimestel on haigestumisel ägenemiste ja remissioonidega kulg (1–3).

Ajalooliste kohortide analüüs näitas, et ägenemiste ja remissioonidega haigusvorm muutub umbes 65%-l sekundaarselt progresseeruvaks 20 aastat pärast haiguse algust (4, 5). Sekundaarset progresseerumist defineeritakse kui haiguse aeglast süvenemist ägenemistevahelisel perioodil. Umbes 10–15%-l hakkavad neuroloogilised sümptomid progresseeruma kohe haiguse alguses (primaarselt progresseeruv haigus-kulg) ja ägenemisi ei esine (4).

SM diagnoositakse juhul, kui saab tõestada, et kahjustuskolded on pea- ja seljaaju eri piirkondades (disseminatsioon ruumis) ning on tekkinud eri perioodidel (disseminatsioon ajas). Varasemad diagnoosikriteeriumid võimaldasid SMi diagnoosida ainult siis, kui oli esinenud vähemalt kaks ägenemist, mis kahjustasid pea- ja seljaaju

eri piirkondi, s.t kui oli ilmnenud disseminatsioon ajas ja ruumis (6, 7).

Alates 2001. aastast on kasutatud ka parakliinilisi uuringuid, näiteks järjest olulisemaks on muutunud pea- ja seljaaju magnetresonantstomograafia (MRT) uuringud, mille abil saab visualiseerida SMi koldeid erinevates kesknärvisüsteemi osades (disseminatsioon ruumis) ja kontrastainet kasutades eristada vanu ja uusi, viimase 3–4 nädala jooksul formeerunud koldeid (disseminatsioon ajas) (8). Tänapäeval on ülioluline ka liikvori analüüs, kus SMi korral esineb oligokloonne gammopaatia, mis kinnitab kollete autoimmuunset geneesi. Kokkuvõttes suudetakse tänapäeval diagnoosida SMi esmassümptomite tekkel (esimese ägenemise ajal), kui pea- ja seljaaju on SMile tüüpiline MRT-leid ning liikvoris positiivsed oligoklooned (9).

SCLEROSIS MULTIPLEX'I SÜMPTOMID

SM põhjustab inimese elu jooksul väga palju erinevaid sümptomeid, mis enamasti on kombineeritud. SMi diagnoosiga inimestel võivad olla nägemishäired, sh udune nägemine, topeltnägemine jm, tasakaaluhäired, jalgade ja käte kangus ja nõrkus, põie ja soole tegevuse häired. Haiguse progresseerumisel lisanduvad uued sümptomid.

Hiljuti avaldatud, siiani suurimas 2244 osavõtjaga tehtud uuringus selgus, et SMi läbilõikepopulatsioonis on 76%-l põiehäired, 66%-l väsimus, 59%-l, unehäired, 51%-l

Eesti Arst 2022;
101(1):31–36

Saabunud toimetusse:
25.10.2021
Avaldamiseks vastu võetud:
06.12.2021
Avaldatud internetis:
27.01.2022

¹ Lääne-Tallinna Keskhaigla
närvihäiguste kliinik,
² Tallinna Tehnikaülikooli
e-mediitsini keskus

Kirjavahetajaautor:
Katrin Gross-Paju
katrin.gross-paju@
keskhaigla.ee

Võtmesõnad:
sclerosis multiplex,
haiguse sümptomid,
progresseerumine,
ravimiuuringud,
kodomonitoriing

spastilisus ja liikumishäired ning 38%-l valud (10). See uuring näitab ilmekalt, kui suur osakaal on nn varjatud sümptomitel nagu väsimus, unehäired ja põiehäired, mida kõrvalseisja sageli ei märka. Oluline on pöörata tähelepanu valu suurele levimusele (38%), kuna üldjuhul peetakse SMi valuta haiguseks. Kõige enam mõjutavad elukvaliteeti väsimus, valu, unehäired ja liikumishäired.

Uuringu tulemused on sarnased varem avaldatud uuringutega (10–12), kus on SMi sümptomeid analüüsitud, kuid unehäiretele pole varem tähelepanu pööratud. Arvatust oluliselt rohkem on elukvaliteeti häirivaid sümptomeid kerge füüsilise puudega inimestel. Näiteks, liikumishäireteta inimestest ligi 47%-l on probleemiks mõõdukas või tugev valu, mis oluliselt halvendab elukvaliteeti (10).

SMi jaoks on välja töötatud füüsilise puude hindamise skaala *expanded disability status scale* (EDSS) (13). Skaala alusel hinnatakse liikumishäireid, tasakaaluhäireid, peajutüve sümptomeid, tundlikkushäireid, põiehäireid, nägemishäireid, meeleolu- ja kognitiivseid häireid ühtse süsteemi alusel (13). Erinevate funktsionaalsete skooride alusel (mis peegeldavad erinevate süsteemide puude raskust) arvutatakse kokku üldskoor, mis peegeldab komplekselt neuroloogilist leidu. Skaala probleem on selles, et kui inimesel on tekkinud liikumishäired, siis skaala koguskooril domineerib jalgade jõud ja kõnnihäire; ning teiste süsteemide skoorid oluliselt üldskoori ei mõjuta. Ka puudub skaalal hinnang käte funktsioonile (14)

Lisaks füüsilistele sümptomitele on suur probleem kognitiivsete võimete halvenemine. Kognitiivne häire on 40–65%-l SMi diagnoosiga inimestest ning selle teke ja süvenemine on tööst loobumise, sotsiaalse isolatsiooni ja elukvaliteedi halvenemise peamine põhjus (15). SMi põhjustatud kognitiivse häire muster ei sarnane mäluhäireid põhjustavate haigustega, näiteks Alzheimeri tõvega. Üldjuhul tekivad SMi diagnoosiga inimestel probleemid info töötlemise kiiruse, tähelepanu, täidesaatvate funktsioonide (tegevuste planeerimine) ja töömäluga (16).

Kognitiivsete häirete teke on individuaalne, kindlasti ei teki kognitiivseid häireid kõikidel SMi diagnoosiga inimestel. Kognitiivsed häired peegeldavad peaju võrgustike koostööd ja varajase kognitiivse

häire teke viitab raskemale haiguskulule (17). Kognitiivset võimekust testib üldjuhul neuropsühholoog, kuid neuropsühholoog on vähe kõikjal maailmas. Seetõttu kasutatakse järjest enam välja töötatud neuropsühholoogiliste testide lühiversioone (18, 19). SMi korral on eriti tundlikuks ja praktiliseks osutunud sümboolite-numbrite test (SDMT – *symbol digit modalities test*) (20), mis on üksikuna kasutusel kognitiivsete võimete sõelumisuuringuga ka ravimiuuringutes (21).

Viimastel aastakümnetel on teadlaste ja ravimitööstuse tulipunktis olnud ägenemiste ja remissioonidega SMi ravi, kus on tõesti tehtud suuri edusamme. Siinses artiklis on aga tähelepanu pööratud eeskätt haiguse progresseerumisega seonduvale, mida eriti eestikeelses kirjanduses on tunduvalt vähem käsitletud.

PROGRESSEERUVA SCLEROSIS MULTIPLEX'I RAVI

Suure tõhususega ravimite toime on oluliselt vähendanud ägenemiste arvu enamikul SMi diagnoosiga inimestel, kuid üllatulikult süveneb nendel 80–90% puudest ilma ägenemisteta. Varajane nn peidetud puude progresseerumine on väga uudne, ja haiguse patogeneesi mõistmiseks väga oluline avastus (22).

Eespool toodud kontseptsiooni toetavad Ameerika sõjaväelaste rutiinselt kogutud andmebaasi andmeid, mis kinnitavad, et viited kesknärvisüsteemi kahjustusele tekivad juba enne esmassümptomite (ehk esimese ägenemise) teket (23). Need uued seisukohad on üliolulised SMi patogeneesi mõistmisel ja uute ravimite arendamisel, kuid kliinilises praktikas saab siiski juhinduda oma raviotsustes kliiniliste ravimiuuringute tulemustest.

Progresseeruva SMi ravi ajalugu ilmestab suur hulk negatiivse tulemusega uuringuid, kus väga erinevad ravimid haiguse progresseerumisele ei toiminud. Kaasajal kritiseeritakse nendes uuringutes kasutatud ravi tõhususe hindamiseks kasutatud meetodeid, mis olid liiga keskendunud EDSSi skoorile, mis liikumispuude esinemisel mõõdab eeskätt käimist ja mille korral jääb ravimite võimalik kasu muudele, väga sagedastele sümptomitele tähelepanuta (14)

Ajalooliselt on vaid üks, beetainterferooni uuring, milles ilmnis ravimi toime sekundaarse progresseerumise aeglus-

tumisele (24). Kahjuks analoogne uuring Põhja-Ameerikas seda ei kinnitanud (25).

Olulise pöörde tõi uuring EXPAND (*Exploring the Efficacy and Safety of Siponimod in Patients With Secondary Progressive Multiple Sclerosis*), kus tõestati, et siponimood aeglustab sekundaarse progresseerumise kiirust (26). Alarühmade analüüs viitas sellele, et siponimood on tõhusam väiksema püsiva puudega, kiirema progresseerumisega ja nendel SMi diagnoosiga inimestel, kellel on lisaks sekundaarsele progresseerumisele ka ägenemised. Siponimood on ka selles mõttes uue põlvkonna ravim, et ravi määramisel ja annustamisel arvestatakse iga inimese CYP2C9 genotüübiga (27).

Primaarselt progresseeruva vormiga SMile pole tõhusat ravi seni leitud. 2017. aastal avaldatud kliiniline uuring aga tõestas, et monokloonne antikeha okrelisumaab vähendab selle haigusvormiga inimestel haiguse süvenemist (28). Siiski on oluline rõhutada, et kõik ravimid vaid aeglustavad haiguse süvenemist, mitte ei seiska haigust. Maailma suurimat SMi registrit MSBase analüüsidest ilmneb, et kui ravi alustada suure tõhususega ravimitega, süveneb puue aeglasemalt kui esmavaliku ravimitega või hilja laiendatud raviga (29).

RAVI TÕHUSUSE MONITOOIMINE JA TEHNOLOOGISED LAHENDUSED

Ägenemiste ja remissioonidega haiguskulu korral jälgitakse tavapäraselt ägenemiste teket. Kui SMi diagnoosiga inimestel tekivad uued sümptomid või süvenevad juba esinevad sümptomid, hinnatakse neid erakorralisel visiidil ja vajaduse korral määratakse ravi. Lisaks kasutatakse objektiivset biomarkerit, mis korreleerub haiguse aktiivsusega, ja see on MRTs kuvatavad kolded. Uute kollete lisandumine või vanade kollete suurenemine peaaegu MRT-kuvamisel viitab haiguse kestvale aktiivsusele. Lisaks kogutakse aeg-ajalt (nt kord või kaks aastas) ka SMi diagnoosiga inimeste enda subjektiivseid hinnanguid elukvaliteedile (30).

Vastupidi ägenemiste ja remissioonidega haiguskulu aktiivsuse hindamiseks välja kujunenud toimivale süsteemile on probleemiks SMi progresseerumise hindamine. Haiguse süvenemine ilma ägenemisteta juba väga varajases staadiumis ehk nn peidetud progresseerumine toob eriti esile vajaduse arendada uusi hindamismeetodeid (31, 32). Progresseerumise õigeaegne avastamine

on väga oluline tegur ravitaktika planeerimisel (31).

Haiguse progresseerumist hinnatakse kliiniliselt tavaliselt käimisvõime ja patsiendi kirjeldatud sümptomite hindamisega (30). Harvad visiidid kliinikusse ei võimalda kirjeldada kõiki probleeme ja muutusi – inimese seisundi adekvaatseks hindamiseks on vaja patsienti sageli jälgida tema enda elurutiinis (31).

Paljulubav võimalus on nüüdisaegsed tehnoloogilised arendused (31–33). Uue tehnoloogia kättesaadavust ja laialdast kasutamist SMi diagnoosiga inimestel on kirjeldatud mitmes uuringus (34, 35) ja testitingimustes kodus kogutud andmed on kvaliteetsed (34). Juba eelmise kümnendi keskpaigaks arendati välja lahendused, mis võimaldasid kodus koguda täpsemat, ajakohasemat ja komplekssemat infot (35). Kasutusele võeti aktiivsuspäevikud, aga ka erinevad sensorid (güroskoobid, aktseleerimeetrid, sammulugejad) (37).

Analüüsiti lihtsaid, odavaid ja kättesaadavaid tehnoloogilisi arendusi – sammulugejaid päevase aktiivsuse hindamisel (38). Samal ajal katsetati ka sensoreid, mis kinnitatakse SMi diagnoosiga inimeste puusadele. Sensorite andmete alusel on võimalik koguda liikumise kohta täpsemat infot (36). Uuringud näitasid, et sammulugeja on odav, kergesti kättesaadav ja üldiselt populaarne, kuid SMi diagnoosiga inimeste seisundi hindamisel ebatäpne, kuna ei võimalda hinnata füüsilist aktiivsust tervikuna ning füüsilise koormuse intensiivsust, näiteks suure koormusega treeningut (39).

Sensorite tundlikkust liikumispuude hindamisel on analüüsitud mitmetes uurin-gutes. On tõestatud, et sensorid on kodumonitoringus kasutatavad. Sensorite andmetel on näidatud seoseid inimese enda subjektiivsete hinnangutega oma liikumisele (40), korrelatsioone EDSSi skaalaga (36), 6 minuti kõnnimaaga mõõdetuna kliinikus (41).

Shammas kaasautoritega uuris sensorite kodumonitoringu tulemusi aasta kestnud jälgimisuuringus 11-l SMi diagnoosiga inimesel. Uuringus osalenuid jälgiti neli korda aastas 10 järjestikuse päeva jooksul iga päev 10 tundi. Sensorite andmeid võrreldi EDSSi skooridega, mida hinnati iga mõõtmise alguses. Uuringus näidati, et eeskätt raskema puudega inimeste liikumise näitajatel (sammude arv, keskmine ja maksimaalne kõnnikiirus) tekkis negatiivne

dünaamika aasta jooksul, samal ajal kui EDSSi skoor jäi samaks, viidates sensorite kogutud andmete suuremale täpsusele. Uuringu puuduseks on väike osavõtjate arv (37).

Huvitavaks ja perspektiivseks lähenemiseks on nn tagasipöörde test (*Five U Turn Test*, 5UTT). Testi käigus peab inimene kõndima vähemalt 4 meetrit ja siis tegema tagasipöörde, nõnda viis korda järjest. Test näitab liikumise ja tasakaalu kvaliteeti. Kodumonitoringus kasutati testi sooritamise ajal nutitelefoni sensorit. Seda testi uuriti 76-l SMi diagnoosiga inimesel ja võrreldi kontrollrühmaga, kus oli 25 tervet inimest. Uuringus pidid osalejad tegema testi kodus ühe korra päevas. Uuring kestis 24 nädalat ja sensorite andmeid võrreldi kliinikus tehtava 5UTT, tavalise kõnnitesti, väsimust mõõtvat testi ja elukvaliteedi küsimustiku tulemustega. Uuring näitas olulisi seoseid kliinikus mõõdetud ja hinnatud tulemuste ning kodus sooritatud testi vahel, viidates selle testi usaldusväärsusele kodumonitoringus. Testi valideerimiseks on käigus III faasi uuring (42). 5UTT kasutamisel tuleb arvestada, et seda saavad ohutult kodustes tingimustes teha vaid kergema puudega inimesed.

Lisaks liikumisfunktsiooni hindamisele on arendatud ka kognitiivse funktsiooni hindamise võimalusi kodus. Ulatuslikus, 450 osavõtjaga uuringus analüüsiti kodus tehtavate kognitiivsete testide tegemise võimalikkust, tõhusust ja püsivust. Lisaks uuriti osalejate valmisolekut kodus kognitiivseid teste teha. Uuringus kasutati MSReactori nimelist kognitiivse skriiningu platvormi. Testi tegemine võtab aega 5–15 minutit. Veebipõhist platvormi kasutati kliinikus, kuid osalejad said ise, ilma tehnilise toeta testide tegemisega hakkama. 81% uuringus osalenutest oli nõus kodus testide tegemist jätkama, neist 11% loobus hiljem kodus testimisest. Tulemuste kvaliteedi analüüs näitas mõõdukat korrelatsiooni MSReactori ja kliinikus tehtava SDMT vahel. Autoritel on plaanis veebipõhist platvormi edasi valideerida (43).

Kodumonitoringu kaugem eesmärk pole koguda isoleeritult ainult liikumise või kognitiivset võimekust hindavaid andmeid, vaid siht on koguda andmeid võimalikult komplekselt. Kodumonitoringu protseduuride järgimist, lähtudes välja töötatud skeemidest, uuriti pilootprojekti 22-l SMi

diagnoosiga inimesel ja nende 17-l samas elukohas elaval lähedasel. Uuringu programm sisaldas 19 erinevat klassikalist SMi hindamisel kasutatavat testi (käte mootorika täpsus, kognitiivsed testid jm). Uuring kestis 365 päeva, mille jooksul pidid osalejad rakendusse sisse logima kord päevas ja täitma seal ühe juhuslikult valitud testi 19-st. Kogu uuringuperioodi jooksul (aasta lõpuni) kogus vastavalt programmile andmeid vaid 51% osalenutest (nii SMi diagnoosiga kui ka haiguseta lähedased) (34).

Ravimifirma Roche on arendanud välja komplekse lahenduse Floodlight. See meetodika sisaldab nutitelefoni ja -kellas kasutusel olevat tarkvara, mis registreerib andmeid passiivselt ja lisaks sisaldab hulga teste, mida SMi diagnoosiga inimene peab tegema aktiivselt (30, 31). Aktiivseid teste tehakse igapäevaselt või igal nädalal (kognitiivsed testid).

Aktiivsed testid sisaldavad peenmootorikat hindavaid teste, kus tuleb uuritava käe nimetissõrmega ekraanile joonistada kuut etteantud kujundit. Teises, nn pigistamistestis tuleb 30 sekundi jooksul tabada kahe sõrmega koos (nt põial ja nimetissõrm) nii palju ümmargusi kujundeid (nt tomateid) kui võimalik.

Lisaks sisaldab Floodlight liikumisfunktsiooni hindavaid teste: kõndimine 2 minuti jooksul maksimaalse kiirusega nii kaugele kui võimalik ja juba ennast õigustanud 5UTT, mille jaoks osalejad peavad tegema 5 ümberpöördumist iga 4 meetri läbimise järel. Neile lisandub tasakaalutest, milleks osalejad peavad seisma võimalikult liikumata 30 sekundit. Testipatareisse on lisatud ka laialt kasutusel olev SDMT elektroonses vormis, mida tuleb teha kord nädalas.

Lisaks on rakenduses küsimused uute või süvenenud varasemate sümptomite kohta, igapäevane hinnang meeleolule ja SMiga seotud elukvaliteedile (30). Rakenduse kasutamist uuriti jälgimisuuringus 76-l SMi diagnoosiga inimesel ja 25 tervel kontrollisikul. Uuringu käigus analüüsiti osalejate rakenduses olevate testide tulemusi 24 nädala jooksul. Analüüs näitas, et 70% osalenutest tegid ära kõik aktiivsed testid, 79% osales passiivse monitoringu testidel kas kella või telefoniga. Aktiivsetest testidest sooritati kõige vähem 2 minuti kõnnitesti (30).

Floodlighti kasutamist uuriti edasi pilootprojekti, kus osales 66 SMi diag-

noosiga inimest ja 25 tervet vabatahtlikku. Kui esimeses uuringus jälgiti eeskätt programmi järgimist kodus olukorras, siis teise pilootprojekti ülesanne oli võrrelda saadud tulemusi kliinikus testimisel kogutud andmetega. Teine pilootprojekt näitas, et rakenduse abil kogutud hinnang kognitiivsele funktsioonile korreleerus hästi või väga hästi kliiniliste andmetega. Käte funktsiooni, kõndimise ja tasakaalu testid korreleerusid kliiniliste andmetega mõeldukal määral (31).

Meditsiinilisi rakendusi on arendatud palju ja väga erinevaid, millest valikut SMiga seotutest on eespool käsitletud ka selles artiklis. Floodlighti rakenduse eripära seisneb selles, et kogu arendus on algusest peale järginud etappe, mis on vajalikud meditsiinilise seadme väljatöötamiseks (44): protsess algas vajaduste ja võimaluste selgitamisest. Rakenduse testide järgimist kodus olukorras ja andmete kvaliteeti hinnati kahe pilootprojekti käigus, mis osutusid edukaks (30, 31). Seejärel analüüsi tegureid, mis mõjutavad osalejatel kodumonitoringu aktiivsete ja passiivsete testide-mõõtmiste pikaajalist järgimist (30, 34, 44). Meditsiiniseadmel on loomulikult oluline andmete turvalisus, kvaliteet ja juriidiline korrektsus. Kõikide nimetatud etappide edukas läbimine andis võimaluse registreerida Floodlighti rakendus meditsiiniseadmena (45).

KOKKUVÕTE

Tehnoloogia kiire areng on teinud võimalikuks patsientide kodumonitoringu mitmete haiguste, sh ka *sclerosis multiplex*'i korral. Nutitelefonide ja -kellade areng aga võimaldab korraldada kodumonitoringut ilma spetsiaalseid lisaseadmeid kasutamata, kuna nutitelefoni ja -kell on igapäevaselt niikuini kasutusel. Perspektiivne on andmete passiivne kogumine ja ilmselt ka optimaalse sagedusega aktiivset tegevust nõudvate testide tegemine. Esimesed edusammud lubavad prognoosida selles valdkonnas kiiret arengut, mis võimaldab SMi sümptomite dünaamikat täpselt ja operatiivselt jälgida ning ravi kiiresti korrigeerida.

Probleemiks on kindlasti uuringu protseduuride süstemaatiline järgimine kodus, eriti sel juhul, kui püüda kaasata kodumonitoringusse mitte ainult neid SMi diagnoosiga inimesi, kellele selline projekt huvi

pakub, vaid kõiki. Kirjanduse andmetel on isegi uuringu olukorras olnud pikaajaline protseduuride järgimine suhteliselt halb 51–70%-l osalejatest (30, 34).

VÕIMALIKU HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Artikli tellija on ravimfirma Roche, autor pole artikli kirjutamise eest tasu saanud, artikli sisu tellija ei mõjutanud.

SUMMARY

Multiple sclerosis and home based monitoring

Katrin Gross-Paju^{1,2}

Multiple sclerosis (MS) is a neurological disease with onset during young adulthood. The most common form of MS at onset is relapsing-remitting. However, more than 65% of persons with MS (PwMS) develop the slowly progressive disease after 20 years from onset. Recent data indicate that progression occurs already during the very early disease course and occurs in 90% irrespective of relapses. MS causes a large variety of symptoms like problems with walking, balance, bladder function, visual and cognitive problems, but also less well known problems like fatigue, pain, sleep disorders. In order to timely capture the complexity and change of these symptoms, home based monitoring of PwMS is proposed. Home based monitoring has evolved from simple passive monitoring of steps to elaborate systems combining both passive and active tests, covering leg and hand function, cognitive status, with patients reporting outcome measures. Tests for home-based monitoring are adapted and developed from tests used in the clinic. The first application that has been developed and approved as a medical device is the Floodlight home based monitoring system.

KIRJANDUS / REFERENCES

- Weinshenker BG, Bass B, Rice GPA, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study: I. clinical course and disability. *Brain* 1989;112:133–46.
- Weinshenker BG, Bass B, Rice GPA, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study: II. predictive value of the early clinical course. *Brain* 1989;112:133–46.
- Weinshenker BG. The epidemiology of multiple sclerosis. *Neurol Clin* 1996;14:291–308.
- Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis. *Neurology* 1996;46:907–91.
- University of California, San Francisco MS-EPIC Team, Cree BA, Gourraud PA, et al. Long-term evolution of multiple sclerosis disability in the treatment era. *Ann Neurol* 2016;80:499–510.
- Schumacher GA, Beebe G, Kibler RF, et al. Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis: report by the

¹ Neurology Clinic, West-Tallinn Central Hospital, Tallinn, Estonia, ² TalTech, eMedlab, TalTech, Tallinn, Estonia

Correspondence to:
Katrin Gross-Paju
katrin.gross-paju@keskhaigla.ee

Keywords:
multiple sclerosis, MS symptoms, progression, clinical trials, home-based monitoring

panel on the evaluation of experimental trials of therapy in multiple sclerosis. *Ann NY Acad Sci* 1965;122:552–68.

7. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983;13:227–31.
8. McDonald WI, Compston A, Edan G, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001;50:121–7.
9. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* 2018;17:162–73.
10. Gustavsen S, Olsson A, Søndergaard HB, et al. The association of selected multiple sclerosis symptoms with disability and quality of life: a large Danish self-report survey. *BMC Neurol* 2021;21:317.
11. Rommer PS, Eichstädt K, Ellenberger D, et al. Symptomatology and symptomatic treatment in multiple sclerosis: Results from a nationwide MS registry. *Mult Scler* 2019;25:1641–52.
12. Barin L, Salmen A, Disanto G, et al. The disease burden of multiple sclerosis from the individual and population perspective: which symptoms matter most? *Mult Scler Relat Disord* 2018;25:112–21.
13. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983;33:1444–52.
14. Koch MW, Mostert J, Repovic P, Bowen JD, Uitdehaag B, Cutter G. Reliability of outcome measures in clinical trials in secondary progressive multiple sclerosis. *Neurology* 2021;96:e111–e120.
15. Kalmar JH, Gaudino EA, Moore NB, et al. The relationship between cognitive deficits and everyday functional activities in multiple sclerosis. *Neuropsychology* 2008;22:442–9.
16. Benedict RHB, Cookfair D, Gavett R, et al. Validity of the minimal assessment of cognitive function in multiple sclerosis (MACFIMS). *J Int Neuropsychol Soc* 2006;12:549–58.
17. Moccia M, Lanzillo R, Palladino R, et al. Cognitive impairment at diagnosis predicts 10-year multiple sclerosis progression. *Mult Scler* 2016;22:659–67.
18. Langdon DW, Amato MP, Boringa J, et al. Recommendations for a Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS). *Mult Scler* 2012;18:891–8.
19. Corfield F, Langdon D. A Systematic review and meta-analysis of the Brief Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS). *Neurol Ther* 2018;7:287–306.
20. Benedict RH, DeLuca J, Phillips G, LaRocca N, Hudson LD, Rudick R; Multiple Sclerosis Outcome Assessments Consortium. Validity of the Symbol Digit Modalities Test as a cognition performance outcome measure for multiple sclerosis. *Mult Scler* 2017;23:721–33.
21. Camp SJ, Stevenson VL, Thompson AJ, et al. A longitudinal study of cognition in primary progressive multiple sclerosis. *Brain* 2005;128:2891–8.
22. Kappos L, Wolinsky JS, Giovannoni G, et al. Contribution of relapse-independent progression vs relapse-associated worsening to overall confirmed disability accumulation in typical relapsing multiple sclerosis in a pooled analysis of 2 randomized clinical trials. *JAMA Neurol* 2020;77:1132–40.
23. Bjornevik K, Munger KL, Cortese M, et al. Serum neurofilament light chain levels in patients with presymptomatic multiple sclerosis. *JAMA Neurol* 2020;77:58–64.
24. Placebo-controlled multicentre randomised trial of interferon beta-1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. European Study Group on interferon beta-1b in secondary progressive MS. *Lancet* 1998;352:1491–7.
25. Zhang T, Shirani A, Zhao Y, et al. Beta-interferon exposure and onset of secondary progressive multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2015;22:990–1000.
26. Kappos L, Bar-Or A, Cree BAC, et al. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. *Lancet* 2018;391:1263–73. Erratum in: *Lancet*;392:2170.
27. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mayzent-epar-product-information_en.pdf.
28. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, et al. Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2017;376:209–220.
29. He A, Merkel B, Brown JW, et al. Timing of high-efficacy therapy for multiple sclerosis: a retrospective observational cohort study. *Lancet Neurol* 2020;19:307–16.
30. Midaglia L, Mulero P, Montalban X, et al. Adherence and satisfaction of smartphone- and smartwatch-based remote active testing and passive monitoring in people with multiple sclerosis: nonrandomized interventional feasibility study. *J Med Internet Res* 2019;21:e14863. Erratum in: *J Med Internet Res* 2019;21:e16287.
31. Montalban X, Graves J, Midaglia L, et al. A smartphone sensor-based digital outcome assessment of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2021;13524585211028561.
32. Hobart J, Bowen A, Pepper G, et al. International consensus on quality standards for brain health-focused care in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2019;25:1809–18.
33. Rae-Grant A, Bennett A, Sanders AE, et al. Quality improvement in neurology: Multiple sclerosis quality measures: Executive summary. *Neurology* 2015;85:1904–8.
34. Bove R, White CC, Giovannoni G, et al. Evaluating more naturalistic outcome measures: a 1-year smartphone study in multiple sclerosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2015;2:e162.
35. Haase R, Schultheiss T, Kempcke R, Thomas K, Ziemssen T. Modern communication technology skills of patients with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2013;19:1240–1.
36. Motl R, Snook E, Schapiro R. Symptoms and physical activity behavior in individuals with multiple sclerosis. *Res Nurs Health* 2008;31:466–75.
37. Shammam L, Zentek T, von Haaren B, Schlesinger S, Hey S, Rashid A. Home-based system for physical activity monitoring in patients with multiple sclerosis (pilot study). *Biomed Eng Online* 2014;13:10.
38. Busse ME, Pearson OR, Van Deursen R, Wiles CM. Quantified measurement of activity provides insight into motor function and recovery in neurological disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:884–8.
39. Kinnunen TI, Tennant PWG, McParlin C, Poston L, Robson SC, Bell R. Agreement between pedometer and accelerometer in measuring physical activity in overweight and obese pregnant women. *BMC Public Health* 2011;11:501.
40. Plasqui G, Westerterp KR. Physical activity assessment with accelerometers: an evaluation against doubly labeled water. *Obesity (Silver Spring)* 2007;15:2371–9.
41. Motl RW, Dlugonski D, Suh Y, Weikert M, Fernhall B, Goldman M. Accelerometry and its association with objective markers of walking limitations in ambulatory adults with multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil* 2010;91:1942–7.
42. Cheng WY, Bourke AK, Lipsmeier F, et al. U-turn speed is a valid and reliable smartphone-based measure of multiple sclerosis-related gait and balance impairment. *Gait Posture* 2021;84:120–6.
43. Merlo D, Darby D, Kalincik T, Butzkueven H, van der Walt A. The feasibility, reliability and concurrent validity of the MSReactor computerized cognitive screening tool in multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord* 2019;12:1756286419859183.
44. van der Walt A, Butzkueven H, Shin RK, et al. Developing a digital solution for remote assessment in multiple sclerosis: from concept to software as a medical device. *Brain Sci* 2021;11:1247.
45. https://floodlightms.com/en_us/hcp.html.