

Rádiologický izolovaný syndróm a sclerosis multiplex

Radiologically isolated syndrome and Multiple Sclerosis – case report

Monika Daňová¹, Eleonóra Klímová², Anna Cvengrošová²

¹ProMagnet, s. r. o., Magnetická rezonancia FNsP J. A. Reimana, Prešov

²Klinika neurológie FZO PU a Neurologické oddelenie FNsP J. A. Reimana, Prešov

Hlavné stanovisko práce

Rádiologický izolovaný syndróm – atypická prezentácia sclerosis multiplex?

SÚHRN

Daňová M, Klímová E, Cvengrošová A.
Rádiologický izolovaný syndróm a sclerosis multiplex

Sclerosis multiplex je imunitne podmienené zápalové a neurodegeneratívne ochorenie centrálneho nervového systému. Diagnóza sclerosis multiplex je založená na syntéze klinického obrazu a nálezov pri vyšetrení magnetickou rezonanciou, podporená nálezom v mozgovomiechovom moku ako aj ďalšími neurofyziologickými a laboratórnymi nálezmi pri vylúčení iných alternatívnych diagnóz. Lublin et al. definovali dva hlavné fenotypy sclerosis multiplex, a to relapsujúco – remitujúcu a progresívnu, ktoré sú ďalej delené podľa aktivity ochorenia (klinickej/alebo rádiologickej). Rádiologický izolovaný syndróm, definovaný Okudom et al. ako stav bez zjavných klinických príznakov alebo ich remitujúcej anamnézy, ale s typickým nálezom pre sclerosis multiplex na magnetickej rezonancii mozgu, nebol do spektra fenotypov sclerosis multiplex zaradený práve pre chýbajúce klinické symptómy ochorenia a skutočnosť, že samotné nálezy na magnetickej rezonancii mozgu nestačia na stanovenie diagnózy sclerosis multiplex.

Doteraz je stále málo informácií o tomto syndróme a hlavným záujmom lekárov je určiť riziko vzniku definitívnej sclerosis multiplex pre pacienta s rádiologickým izolovaným syndrómom. Vysokú pravdepodobnosť majú najmä pacienti s väčším „lesions load“ na mozgovej magnetickej rezonancii, aktívnou léziou, léziou v mieche alebo pozitívnym nálezom v mozgovomiechovom moku. Autorky v predloženej kazuistike rozoberajú aj úskalía a kontroverzie tejto náročnej rádiologicko-klinickej entity v praxi.

Kľúčové slová: rádiologický izolovaný syndróm, magnetická rezonancia, sclerosis multiplex.

Major statement

Radiologically isolated syndrome – atypical presentation of Multiple Sclerosis?

SUMMARY

Daňová M, Klímová E, Cvengrošová A. Radio-
logically Isolated Syndrome and Multiple
Sclerosis – case report

Multiple Sclerosis is an immune-mediated inflammatory and neurodegenerative disease of the Central Nervous System. The diagnosis of Multiple Sclerosis is based on the synthesis of the clinical picture and the finding on magnetic resonance imaging (MRI), supported by the finding in the cerebrospinal fluid, as well as the other neurophysiological and laboratory findings at the exclusion of other alternative diagnoses. Lublin et al. defined two main phenotypes of MS, namely relapsing-remitting MS and progressive MS, which are further subdivided according to disease activity (clinical/or radiological). Radiologically isolated syndrome, defined by Okuda et al. as a condition without obvious clinical signs or their remitting history but with brain MRI findings typical of Multiple Sclerosis, was not included in the spectrum of Multiple Sclerosis phenotypes due to the lack of clinical symptoms of the disease and the fact, that MRI findings themselves are not sufficient to the diagnose of Multiple Sclerosis.

So far, there is still little information on this syndrome and the main concern of physicians is to determine the risk of developing the definite Multiple Sclerosis for patient with radiologically isolated syndrome. Patients with a higher “lesions load” on the brain MRI, an active lesion, a spinal cord lesion or a positive finding in the cerebrospinal fluid are particularly more likely to have it developed. In the present case report the authors also discuss the pitfalls and controversies of this demanding radiological-clinical entity in practice.

Key words: radiologically isolated syndrome, magnetic resonance imaging, multiple sclerosis.

Prijato: 15. 12. 2020

Korespondenčná adresa:

MUDr. Monika Daňová, PhD.
Pro Magnet, s. r. o., pracovisko magnetickej
rezonancie
FNsP J. A. Reimana, Hollého 14, 081 81 Prešov,
SR
e-mail: danova.mr@gmail.com

Konflikt záujmov: žiadny.

ÚVOD

Neustály vývoj magnetickej rezonancie (MR) v posledných dvoch dekádach a jej lepšia dostupnosť spôsobili široké využitie vyšetrenia u pacientov s rôznymi neurologickými symptómami, často s nálezom náhodných T2 hyperintenzívnych lézií na mozgovej MR bez korelátu v klinickom obraze. Pre podskupinu jedincov s MR nálezmi, ktoré sú na základe lokalizácie a morfológie ložísk vysoko sugestívne zo sclerosis multiplex (SM), ale im chýba neurologická klinická manifestácia ochorenia, Okuda et al. (2) navrhli odborný termín – rádiologický izolovaný syndróm (RIS) a vypracované boli jeho prvé diagnostické kritériá (tab. 1).

Aj napriek tomu, že panel expertov revidujúcich McDonalldove kritériá SM v roku 2017 uvažoval o možnosti uznať SM za definitívnu u pacientov s RIS s potvrdenou disemináciou lézií v priestore (DIS – Dissemination in Space) a v čase (DIT – Dissemination in Time) na MR alebo dôkazom oligoklonálnych pásov imunoglobulínu G v mozgovomiechovom moku, tento návrh nedostal všeobecnú podporu. Pre potvrdenie diagnózy SM u pacientov s RIS sa naďalej vyžadujú klinické prejavy typického izolovaného klinického syndrómu. RIS bol stanovený za vysoko prioritnú oblasť ďalšieho výskumu (9).

Populačných štúdií sledujúcich incidencia a prevalenciu RIS je málo, ich doterajšie výsledky však upozorňujú na raritný výskyt RIS. Približne 1/3 pacientov s RIS má do 5 rokov potvrdenú SM, najčastejšie s relapsujúcim – remitujúcim priebehom, ale riziko chybnéj diagnózy je vysoké a 2/3 z nich do 5 rokov SM nevyvinú (9).

Riziko vývoja SM u pacientov s RIS zisťovali v súbore 451 pacientov (7). Do piatich rokov sa u 34 % pacientov objavili klinické príznaky konzistentné so SM a 9,6 % z nich splnilo kritériá pre primárne progresívnu SM. Rizikovými faktormi bol pre pacientov vek pod 37 rokov, mužské pohlavie a postihnutie miechy. Vzhľadom k tomu, že u 34% pacientov súboru bol RIS predklinickým štádiom SM, navrhla v roku 2017 skupina expertov MAGNIMS revíziu pôvodných kritérií pre RIS (10) (tab. 2).

Tab. 1. **Odporúčané diagnostické kritériá pre rádiologický izolovaný syndróm (2)**

Table 1. **Recommended diagnostic criteria for MRI in the diagnosis of radiologically isolated syndrome (2)**

Prítomnosť náhodne identifikovaných anomálií bielej hmoty mozgu, spĺňajúcich nasledovné kritériá:

1. oválne, dobre ohraničené a homogénne lézie s/alebo bez postihnutia corpus callosum
2. T2 hyperintenzívne lézie väčšie ako 3 mm, spĺňajúce aspoň tri zo štyroch Barkhofových kritérií pre DIS (1997):
 - aspoň jedno enahancujúce ložisko alebo aspoň deväť T2 hypersignálnych lézií
 - aspoň jedno juxtakortikálne uložené
 - aspoň jedno infratentoriálne uložené
 - aspoň tri ložiská periventriculárne uložené
3. anomálie nesúvisia s cievnu štruktúrou
4. žiadna anamnéza prechodnej neurologickej ložiskovej symptomatológie
5. MR anomálie nie sú príčinou zmeny správania, sociálnych a pracovných vzťahov
6. MR anomálie nie sú spôsobené vplyvom liekov, drog, toxínov
7. MR anomálie nesvedčia pre leukoaraiózu v corpus callosum
8. MR anomálie nie sú typické pre iné neurologické ochorenie

RIS – AKO POSTUPOVAŤ V KLINICKEJ PRAXI?

Sú jedinci s RIS klinicky asymptomatickí?

Aj keď jedinci s RIS nemajú typický klinický obraz SM, pravdepodobnosť vyvinúť SM je u nich podľa niektorých odborníkov vyššia. Môžu mať nenápadnú klinickú symptomatológiu, akou je únava, v dôsledku skorej straty axónov a rozvoja mozgovej atrofie to môžu byť prejavy úzkosti, depresie, rôzne paroxysmálne symptómy, psychiatrické a kognitívne poruchy. Môžeme naozaj hovoriť o „**asymptomatickom pacientovi s RIS**“ alebo sa jedná už o *symptómy SM?* (3, 4). Až 78 % pacientov s izolovaným klinickým syndrómom alebo potvrdenou SM trpí bolesťami hlavy. Najmä bolesť hlavy imponujúca

ako migréna, býva často prvou klinickou manifestáciou SM, no nie je za typický symptóm SM dodnes považovaná (3).

Absinta (11) popísal morfológické odlišnosti MR nálezov pri SM a migréne. Nové moderné MR techniky odhalia aj zmeny v normálne vyzerajúcej bielej hmote, a preto je dôležité i napriek existujúcim kontroverziám každého pacienta s RIS naďalej klinicky i rádiologicky sledovať.

Prediktory konverzie RIS/ subklinická SM

Keďže asi 1/3 pacientov s RIS má potvrdenú SM do 5 rokov, je pochopiteľné, že hlavným záujmom vedeckého výskumu je hľadanie klinických a rádiologických prediktorov konverzie, ktoré by nám umožnili v praxi riziko SM včas odhadnúť (5, 6). Za najvýznamnejšie prediktory konverzie sa považuje vek pacienta v čase diagnózy (menej ako 35 – 37

Tab. 2. **Modifikované diagnostické kritériá pre RIS, MAGNIMS 2017 (10)**

Table 2. **Modified criteria for the diagnosis of RIS, MAGNIMS 2017 (10)**

INKLUZNE kritériá

splnená podmienka DIS (≥ 1 T2 lézia v najmenej dvoch z nasledujúcich oblastí)

- periventriculárne
- kortiko-juxtakortikálne
- miecha
- infratentoriálne

EXKLUZNE kritériá

- ✓ klinický dôkaz neurologickej dysfunkcie podozrivej zo SM na základe anamnézy, a/alebo objektívnych neurologických príznakov
- ✓ MR abnormality, ktoré sú vysvetlené iným ochorením, veku primeraným zmenám bielej hmoty, vaskulárnym abnormalitám, pôsobeniu toxínov

MR ≥ 3.0 T, SWI sekvencie. Kliník/hodnotiaci rádiológ musí zohľadniť možnosť prítomných PV lézií u starších pacientov alebo u osôb s vaskulárnymi rizikovými faktormi.

Tab. 3. Klinické a rádiologické prediktory zvyšujúce riziko konverzie RIS/pacient so subklinickou SM (10)

Table 3. Clinical and radiological predictors increasing the risk of conversion from RIS/patient with subclinical MS to MS (10)

Diseminácia v čase na MR (Gd+/nové T2 lézie)
Infratentoriálne lézie alebo lézie v mieche (zvlášť C miecha)
Vysoký počet T2 lézií na MR (veľký T2 – lesions load)
Kortiko-juxtakortikálne lézie
Vek menej ako 35 rokov, muži
Oligoklonálne pásy IgG v mozgovomiechovom moku
Patologické zrakové evokované potenciály (VEP)
Deficit špecifických kognitívnych funkcií (rýchlosť spracovania informácií, komplexná pozornosť, epizodická pamäť a exekutívne funkcie)

Tab. 4. Odporúčania pre diagnostiku a manažment RIS a subklinickej SM, MAGNIMS (10)

Table 4. Recommendations for diagnosis and management of RIS and subclinical MS, MAGNIMS (10)

Diagnostické kritériá
Pacient s RIS je pri dôkladnom klinickom vyšetrení bez neurologického deficitu a anamnézy remitujúcich klinických symptómov.
Na potvrdenie DIS a DIT SM môžu byť u pacienta s RIS použité upravené McDonalldove kritériá (2017).
Ak MR potvrdí DIT u pacienta s RIS (Gd+ lézia alebo nová T2 lézia), na potvrdenie definitívnej SM sa vyžaduje neurologický atak, potvrdený klinickým vyšetrením.
Diagnóza RIS je založená predovšetkým na interpretácii MR nálezu, ale nevyhnutné je vylúčiť iné ochorenia napodobňujúce SM.
Prediktory konverzie RIS a subklinická SM
Relevantné prediktory konverzie RIS do SM by mohli pomôcť pri identifikácii pacientov s RIS s vysokým rizikom vývoja SM.
Pacienti s RIS a paraklinickým obrazom SM s prítomnými niekoľkými MR rizikovými faktormi konverzie do SM sú považovaní za pacientov so subklinickou formou SM.
Liečba a manažment
Pacienti s RIS ako aj pacienti so subklinickou SM podľa uvedených kritérií nevyžadujú špecifickú liečbu SM. Pacientom sa odporúča klinická a rádiologická dispenzarizácia každých 6 – 12 mesiacov.
Každý pacient s RIS sa má možnosť sám rozhodnúť o svojom ďalšom sledovaní špecialistom.

rokov), mužské pohlavie, vyššie „lesions load“ na MR mozgu, aktívna lézia, lézie v mieche alebo prítomnosť oligoklonálnych pásov IgG v mozgovomiechovom moku (3). Skupina expertov MAGNIMS definovala **subklinickú SM**. Tento termín je určený pre pacienta s RIS, bez „red flags“ podporujúcimi inú alternatívnu diagnózu, ale s nálezmi sumarizovanými v tabuľke 3 a 4, ktoré sú silnými prediktormi konverzie RIS do SM.

Liečba a manažment

V súčasnosti nie je imunomodulačná liečba pacientom s RIS indikovaná ani v prípade subklinickej SM. Iba randomizované kontrolované klinické štúdie môžu v budúcnosti definovať jej význam u pacientov s RIS, obzvlášť u tých s vysokým rizikom konverzie do definitívnej SM. Výsledky štúdií ARISE (dimetylfumarát, Tecfidera®) a TERIS

(terinuflomid, Aubagio®) budú známe v priebehu rokov 2021 – 2022 (<https://clinicaltrials.gov>). Hlavným konečným cieľom oboch štúdií je stanovenie času prechodu do definitívnej SM po zistení RIS, sekundárnym konečným cieľom sú MR ukazovatele – nové T2 lézie, Gd+ lézie, atrofia mozgu. Pacientom so subklinickou SM sa odporúča aktívny klinický a rádiologický monitoring každých 6 – 12 mesiacov. Každý pacient s RIS by mal mať príležitosť byť naďalej odborne sledovaný, musí sa však rozhodnúť sám (10).

KAZUISTIKA

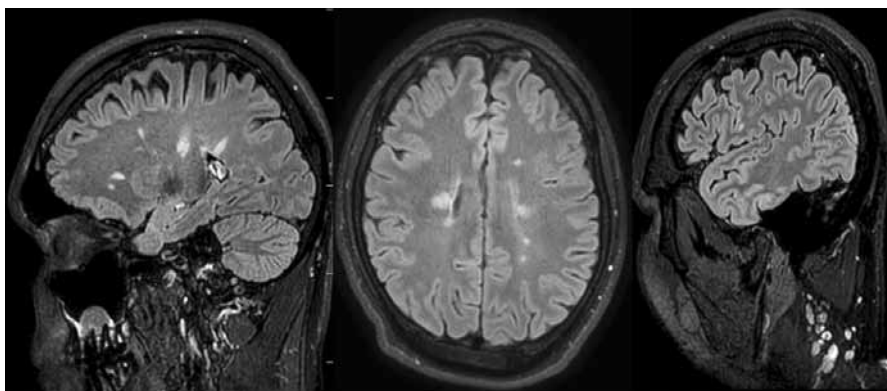
V čase vzniku okolností podmieňujúcich neurologické sledovanie – 23 ročný muž. **RA:** bezvýznamná.

OA: Ako 8-mesačné dieťa prekonal paroxyzmálny stav bezvedomia, epileptický pôvod nepotvrdený, v dispenzarnej

starostlivosti detského neurológa zostal niekoľko rokov. Z bežných detských ochorení udával ovčie kiahne, má za sebou endoskopickú operáciu adenoidných vegetácií v nose (2005). Od 08/2006 bol v sledovaní neurológa pre bolesti hlavy, hodnotené ako tenzná cefalea, EEG v norme, symptomatická liečba so zlepšením klinického stavu – bolesti sporadické, 4-krát kontrola do 04/2010. V 07/2007 gastroenteritis acuta, hospitalizácia na infekčnom oddelení spádovej nemocnice.

TO:

- V 07/2017 bol ošetrovaný v nemocnici pre možný otras mozgu. CT mozgu v norme, v objektívnom neurologickom náleze diskretná centrálna lézia n. facialis vpravo, EEG vyšetrenie s fyziologickým záznamom. Pretrvávajúce bolesti hlavy po úraze mal indikovaný MR mozgu.
- 1. MR mozgu 07/2017 – prítomné dve T2 lézie juxtakortikálne, do 10 lézií periventrikulárnych a jedna lézia uložená infratentoriálne. Podľa McDonalldových kritérií (2010) pre SM v MR obraze zistený nález spĺňa podmienku diseminácie lézií v priestore (DIS – Dissemination in Space) (obr. 1).
- 08/2017 vyšetrenie mozgovomiechového moku s potvrdením oligoklonálnej skladby imunoglobulínu IgG – typ B, 17 gradientov, bez ich korelátu v sére, ostatné vyšetované parametre v norme.
- 08/2017 – zrakové evokované potenciály (VEP) obojstranne s nálezom demyelinizačnej lézie zrakovej dráhy.
- 09/2017 – konzultácia v SM ambulancii FNŠP J. A. Reimana v Prešove. Subjektívne bol bez ťažkostí, cítil sa úplne zdravý, ani rodičia si nevšimli u syna žiadne patologické zmeny – „chlapec je taký ako vždy“.
- Objektívny neurologický nález, až na známu diskretnú centrálnu léziu n. facialis vpravo (údajne starého dáta) v norme.
- **Záver: Rádiologický izolovaný syndróm?**
- 2. MR mozgu 06/2018 so stacionárnym obrazom DIS podľa Barkhofových, ako aj revidovaných McDonalldových kritérií (2017). Objektívne neurologicky bez zmeny, pacient je naďalej bez akýchkoľvek klinických ťažkostí, fyzicky pracuje.
- 3. MR mozgu 01/2019 – periventrikulárne pribudla jedna nová, sýtiaca



1 MR – prvé vyšetrenie 07/2017, sag. a tra. FLAIR: hyperintenzívne lézie s lokalitou periventrikulárne, juxtakortikálne a infratentoriálne bez postkontrastného sýtenia

Podľa McDonaldových kritérií (2010) pre SM v MR obraze zistený nález spĺňa podmienku diseminácie lézií v priestore (DIS – Dissemination in Space).

Baseline MRI – 07/2017, sagittal and transversal FLAIR images demonstrate a lesions in the periventricular, juxtacortical and infratentorial area without contrast enhancement

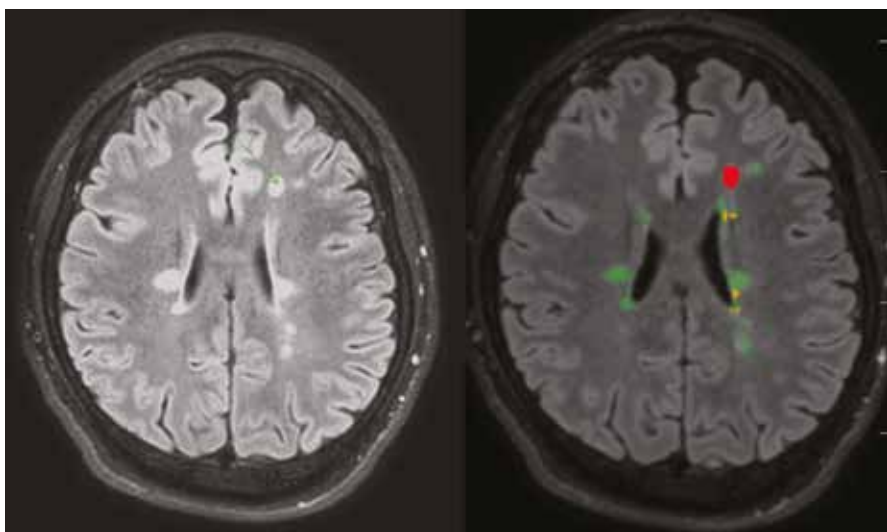
MRI fulfill the McDonald's criteria (2010) for dissemination in space (DIS).

sa T2 lézia. Predmetné MR vyšetrenie s obrazom diseminácie lézií v čase (DIT – Dissemination in Time), čím pacient splnil podmienku DIS aj DIT pre MR potvrdenie SM. Bez atrofie celkového objemu mozgu a sivej hmoty, ktorá bola zisťovaná volumetricky (program MS-Metrix) (obr. 2).

- V 04/2019 anamnesticky udávané epizódy senzitivného ľavostranného hemisyndrómu, čím sa splnila klinická požiadavka pre zahájenie imunomodulačnej liečby, s ktorou sa pacient nestotožnil. Následne sme s pacientom stratili kontakt.

DISKUSIA

V súčasnosti 26-ročný muž mal realizované 1. MR vyšetrenie mozgu po nezávažnom úraze hlavy v 07/2017. K jeho indikácii viedli cca 7 dní trvajúce bolesti hlavy po úraze, ako aj ľahká centrálna obrna n. VII. vpravo, pozorovaná vyšetrujúcim neurológom. Zmeny v MR náleze, ktorými splnil podmienku diseminácií lézií v priestore podľa Barkhoffa (sporná veľkosť 1DL infratentoriálne) boli prekvapením, náhodným nálezom a viedli k diagnostickej hospitalizácii pacienta v 08/2017.



2 MR mozgu – 3. kontrola 01/2019: transversálne FLAIR: periventrikulárne vľavo pribudla jedna nová lézia MR vyšetrenie s obrazom diseminácie lézií v čase (DIT – Dissemination in Time)

MRI – 01/2019: transversal FLAIR demonstrates dissemination in time (DIT) with new lesion in the periventricular area

Paraklinické a laboratórne vyšetrenia v rámci hľadania príčiny možného MR nálezu v norme až na nález OCB v CSL a patologický VEP, ktoré demyelinizáciu CNS typu SM podporili. Následné sledovanie v SM ambulancii ako aj opakované MR mozgu potvrdili popri známej DIS s odstupom 18 mesiacov po prvotnej MR aj disemináciu lézií v čase (DIT). Oblasť miechy bez patologického nálezu, anamnesticky bola vylúčená predchádzajúca prechodná neurologická symptomatológia podozrivá z príznakov SM.

K 01/2019 bol priebeh klinického a rádiologického monitoringu pacienta zhodnotený ako obraz RIS s vysokým rizikom konverzie do klinicky potvrdenej SM – obraz subklinickej SM, vzhľadom na prítomné prediktory konverzie (vek, muž, DIS a DIT, OCB a VEP+). V 04/2019 vývojom nových neurologických príznakov splnil podmienku klinického izolovaného syndrómu a indikácie DMT 1. línie, s ktorou sa však pacient nestotožnil.

ZÁVER

Termín „rádiologický izolovaný syndróm“ (RIS) bol po prvýkrát popísaný v roku 2009 Okudom et al. ako náhodný nález T2 lézií s obrazom ich diseminácie v priestore na mozgovej MR u osôb bez klinických príznakov sclerosis multiplex (SM). Jedná sa skutočne o subklinickú formu SM, alebo iný druh demyelinizačného ochorenia? Ak RIS znamená SM, treba začať pacientov liečiť podľa existujúcich zásad, alebo zaujať vyčkávacie stanovisko?

Názory na túto klinickú entitu sú kontroverzné a určite budú v budúcnosti zohrávať dôležitú úlohu v manažmente takéhoto pacienta výsledky klinických štúdií, ale aj **rádiologické prediktory konverzie do SM**. Jedným z najsilnejších sa zdá byť prítomnosť lézií v krčnej mieche na MR vyšetrení. Odporúčania expertov skupiny MAGNIMS z roku 2017 vyžadujú na potvrdenie SM v prípade potvrdenej rádiologickej DIS a DIT klinickú príhodu u pacienta.

Každopádne je podľa nášho názoru RIS významnou klinickou entitou, ktorá si zaslúži vzhľadom na zlepšujúce sa možnosti klinickej aj rádiologickej diagnostiky zvýšenú pozornosť odborníkov. Významnú úlohu v manažmente RIS však zohráva aj pacient, ktorý sa s navrhovanými postupmi manažmentu jeho sledovania nemusí stotožniť – príkladom je predložený popis prípadu. ●

LITERATÚRA

1. **Barkhof F, Filippi M, Miller DH, et al.** Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain* 1997; 120: 2059–2069.
2. **Okuda DT, Mowry EM, Beheshtian A, Waubant E, Baranzini SE, et al.** Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: the radiologically isolated syndrome. *Neurology* 2009; 72: 800–805.
3. **Lebrun C, Blanc F, Brassat D, et al.** Cognitive function in radiologically isolated syndrome. *Multiple sclerosis* 2010; 16: 919–925.
4. **Amato MP, Hakiki B, Goretti B, et al.** Association of MRI metrics and cognitive impairment in radiologically isolated syndromes. *Neurology* 2012; 78: 309–314.
5. **Rojas JJ, Patrucco L, Miguez J, et al.** Brain atrophy in radiologically isolated syndromes. *Journal of neuroimaging: official journal of the American Society of Neuroimaging* 2015; 25: 68–71.
6. **Azevedo CJ, Overton E, Khadka S, et al.** Early CNS neurodegeneration in radiologically isolated syndrome. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2015; 2: e102.
7. **Okuda DT, Siva A, Kantarci O, et al.** Radiologically isolated syndrome: 5-year risk for an initial clinical event. *PLOS One* 2014; 9: e90509.
8. **Lublin FD.** New Multiple Sclerosis Phenotypic Classification. *Eur Neurol* 2014; 72(Suppl 1): 1–5. doi: 10.1159/000367614
9. **Thomson AJ, Banwell BI, Barkhof F, et al.** Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Neurology* 2018; 17: 162–173. www.thelancet.com/
10. **DeStefano N, Giorgio A, Tintoré M, et al.** Radiologically isolated syndrome or subclinical multiple sclerosis: MAGNIMS consensus recommendations. *Mult Scler* 2018; (2): 214–221. doi:10.1177/1352458517717808.
11. **Absinta M, Rocca MA, Colombo B, et al.** Patients with migraine do not have MRI-visible cortical lesions. *J Neurol* 2012; 259(12): 2695–2698. doi:10.1007/s00415-012-6571-x
12. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02739542>, NCT03122652