

Migréna a roztroušená skleróza

MUDr. Rudolf Kotas, Ph.D.¹, MUDr. Marta Vachová^{2,3}

¹Centrum pro diagnostiku a léčbu bolestí hlavy, Neurologická klinika LF UK a FN Plzeň

²Centrum pro diagnostiku a léčbu bolestí hlavy, Neurologické oddělení, Krajská zdravotní, a. s., Nemocnice Teplice

³Centrum vysoce specializované péče pro roztroušenou sklerózu a neuromyelitis optica, Neurologické oddělení, Krajská zdravotní, a. s., Nemocnice Teplice

Asociace bolesti hlavy a RS byla nalezena v posledních letech ve více studiích. Většina z nich je migrenózního typu. Prevalence migrény u pacientů s RS je zřetelně vyšší (46 %) než ve všeobecné populaci (10–15 %). Tato asociace je v klinické praxi považována obvykle za komorbiditu dvou navzájem nezávislých onemocnění.

Některé skutečnosti však nasvědčují, že bolesti hlavy, zejména migrenózního typu, mohou být také příznakem RS. Pak by patřily mezi sekundární bolesti hlavy. Bolest hlavy se ve zvýšené frekvenci vyskytuje zejména v počátečním stadiu RS. Prospektivní multicentrická studie odhalila výskyt bolesti hlavy u 78 % pacientů s klinicky izolovaným syndromem (CIS) nebo časnou RS. Většina těchto pacientů trpěla na pulzující bolest migrenózního typu. Bolest hlavy je také v polovině případů příčinou provedení MRI mozku u radiologicky izolovaného syndromu (RIS).

Tato vysoká prevalence bolesti hlavy vnáší do popředí otázku, zda jde skutečně vždy o komorbiditu dvou nezávislých onemocnění, nebo zda by bolest hlavy mohla být také primárním příznakem RS. Z klinického a terapeutického hlediska je to velmi důležité, protože samotná přítomnost bolesti hlavy by v tomto případě dovozovala klasifikaci CIS místo RIS a léčit pacienty imunomodulační léčbou. Navíc se nyní diskutuje i otázka, zda léčit již ve stadiu RIS.

Klíčová slova: bolest hlavy, migréna, roztroušená skleróza, komorbidita, léky modifikující onemocnění (DMD), klinicky izolovaný syndrom, radiologicky izolovaný syndrom.

Migraine and multiple sclerosis

The association of headaches and multiple sclerosis (MS) has been found in the last years in more studies. Most of them are of migrainous type. The prevalence of migraine in MS patients is significantly higher (46%) than in general population (10–15%). This association is considered in clinical practice usually as a comorbidity of two independent diseases.

Some facts however indicate, that headaches, especially of migrainous type, could be also the symptom of MS. Then they would belong to the secondary headaches. The headache occurs with increased frequency especially in the initial stage of MS. A prospective multicenter study has revealed the occurrence of headache in 78% of patients with clinically isolated syndrome (CIS) or early MS. Most often patients suffered from throbbing and pulsating headaches of migrainous type. The headache is also in half of cases the cause of brain MRI (magnetic resonance imaging) performance in radiologically isolated syndrome (RIS).

This high frequency raises the question, whether it is really a comorbidity of two independent diseases or whether the headache could be also a primary syndrome of MS. Clinically and therapeutically this is very important, as presence of headache alone would allow the classification as CIS instead of RIS and to treat the patients accordingly with immunomodulatory therapy. In addition nowadays the question is being discussed, whether to treat already in the stage of RIS.

Key words: headache, migraine, multiple sclerosis, comorbidity, disease modifying drugs, clinically isolated syndrome, radiologically isolated syndrome.

Úvod

Souvislost mezi bolestmi hlavy a roztroušenou sklerózou se diskutuje desítky let. Po

celou tuto dobu byly bolesti hlavy považovány téměř za vylučující kritérium pro diagnózu roztroušené sklerózy. V posledních

letech byla ovšem ve více studiích nalezena asociace bolestí hlavy a roztroušené sklerózy (RS) (Kister et al., 2010; Putzki et al., 2009;



MUDr. Rudolf Kotas, Ph.D.

Centrum pro diagnostiku a léčbu bolestí hlavy, Neurologická klinika LF UK a FN Plzeň
kotas@fnplzen.cz

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2023;24(6):453–457

Článek přijat redakcí: 3. 8. 2023

Článek přijat k publikaci: 19. 10. 2023

Moisset et al., 2013). Tato asociace je v klinické praxi zpravidla považována za komorbiditu dvou navzájem nezávislých onemocnění. Některé skutečnosti však poukazují na to, že bolesti hlavy mohou být také příznakem RS ve smyslu sekundární bolesti hlavy.

Prevalence bolestí hlavy u RS

U všeobecné populace v Evropě činí jednoroční prevalence bolestí hlavy kolem 53 % (Stovner et Andree, 2010). Ve srovnání s tímto údajem většina studií nalezla zvýšenou prevalenci bolestí hlavy u pacientů s RS. Tak například studie z NYU-MS center ukázala prevalenci bolestí hlavy u pacientů s RS 64 %, z toho 72 % bylo migrenózního typu, na kohortě 204 pacientů (Kister et al., 2010). Nápadné bylo, že délka trvání RS v okamžiku vyšetření byla mezi 8,6 a 14,1 lety, a tím průměrný věk vyšetřených RS pacientů ve všech těchto studiích byl zřetelně vyšší než průměrný věk při první manifestaci RS, který činil 31,4 roky (Flachenecker et al., 2008).

Analýza podskupin ale ukázala, že RS pacienti s bolestí hlavy měli nápadně kratší trvání onemocnění RS, byli mladší a dosud tělesně méně postižení než RS pacienti bez bolestí hlavy (Moisset et al., 2013). Proto Gebhardt a kol. ve své prospektivní studii vyšetřili 50 pacientů v době prvotního stanovení diagnózy RS nebo klinicky izolovaného syndromu (CIS) pomocí semistrukturovaného dotazníku s ohledem na výskyt bolestí hlavy v posledních 4 týdnech a u těchto 50 pacientů s mladším průměrným věkem 32 let nalezli zřetelně vyšší prevalenci bolestí hlavy – 78 % (Gebhardt et al., 2017; Gebhardt et al., 2020). Naproti tomu ve všeobecné populaci u mladších pacientů se prevalence bolestí hlavy, která činila 53 %, v porovnání se starší populací nelišila (Stovner et Andree, 2010). Z uvedené studie vyplývá, že pacienti zejména v časně fázi RS trpí hojně na bolesti hlavy.

Zastoupení primárních bolestí hlavy u RS

Nejčastější druh bolesti hlavy u RS má klinický obraz migrény. Jednoroční prevalence migrény ve všeobecné populaci činí 10–15 % (Stovner et al., 2010). Oproti tomu prevalence migrény u pacientů s RS je zřetelně vyšší a představuje až 46 % (Gebhardt et al.,

2020). Tento zřetelný rozdíl nevysvětlíme pouze vysokým podílem ženských pacientů v prevalencečních studiích, protože prevalence migrény u RS daleko převyšuje prevalenci migrény u žen ve všeobecné populaci, která činí asi 18 %. Migréna bez aury se vyskytuje u pacientů s RS častěji než migréna s aurou (Moisset et al., 2013). Některé práce konstatují, že nemocní s RS trpí migrénou dvakrát častěji než běžná populace (Saber, 2023).

Prevalence tenzního typu bolesti hlavy v populaci pacientů s RS se pohybuje mezi 21–48 %, což je podobné jako ve všeobecné populaci (Kister et al., 2010).

Existují ojedinělé případy, u kterých se RS na podkladě lézí v oblasti trigeminových jader manifestovala jako cluster headache (Mijajlovic et al., 2014).

Výskyt neuralgie trigeminu se u nemocných s RS uvádí rozdílně v jednotlivých informacích zdrojích. Podle německých autorů je to u 2,2–6,3 % RS pacientů (Gebhardt et al., 2020). Analýza jiné studie ovšem odhalila, že neuralgie trigeminu postihne až 9,5 % pacientů v průběhu trvání RS. Dlouho byla za příčinu považována demyelinizace odstupujícího úseku trojklanného nervu, nyní se však ukazuje i častější přítomnost neurovaskulárního konfliktu mezi nemocnými s RS. Důvod není známý. Kromě klasických kroků v rámci terapie neuralgie trigeminu od farmakologické léčby po lokální zákroky, se jako efektivní jeví i mikrovaskulární dekomprese (Montano, 2021). Diagnóza neuralgie trigeminu předcházela diagnóze RS u 15 % pacientů (Husain et al., 2018). Vzhledem ke zřetelně nižší prevalenci ve všeobecné populaci (0,16–0,3%) je vhodné u nově vzniklé neuralgie trigeminu u mladého pacienta pomýšlet i na ataku RS (Husain et al., 2018).

Souvislosti mezi migrénou a RS

Z výše uvedeného vyplývá, že zejména migrenózní typ bolesti hlavy hraje u pacientů s RS velkou roli. Souvislost mezi migrénou a RS byla předmětem četných studií. Podle epidemiologických dat prevalence obou onemocnění je u Evropanů vyšší než u Afričanů a Asiatů (Stewart et al., 1996; Rosati, 2001). Jsou zde ještě další nápadné společné charakteristiky obou onemocnění. V první řadě jsou to častější výskyt u mladých žen a chronický průběh onemocnění s exacerbacemi. U obou

chorob je popisován protektivní vliv těhotenství a menopauzy, kdy počet relapsů RS stejně jako atak migrény klesá. Pacienti s RS mají také často rodinnou anamnézu migrény. To vše by mohlo svědčit pro spojení obou onemocnění na genetické úrovni (Gebhardt et al., 2020). Kister a kol. nalezli v jedné velké longitudinální studii, že pacientky s migrénou oproti pacientkám bez migrény měly o 39 % vyšší riziko, že onemocní RS (Kister et al., 2012). Další práce Kistera a kol. ukázala, že RS pacienti s migrénou měli početnější ataky RS než pacienti bez migrény (Kister et al., 2010). Byly publikovány kazuistiky nemocných RS, jejichž ataky se prezentovaly výlučně ve formě atak migrény, přičemž bolesti hlavy po terapii glukokortikoidy zcela vymizely (Mariotti et al., 2012).

Bolest hlavy jako vedlejší účinek terapie modifikující onemocnění u RS

Hovoříme-li o bolestech hlavy u RS, nesmíme opominout též bolest hlavy jako vedlejší účinek léčiv modifikujících onemocnění (disease modifying drugs – DMD). Bolesti hlavy jsou jako potenciální vedlejší účinek léčby zmíněny v informacích téměř u všech DMD až na kladribin a dimethylfumarát. V praxi je tento fenomén pozorován zejména u léčby interferony beta. Při léčbě interferonem beta může dojít i ke vzniku nové bolesti hlavy či zhoršení již existujících cefalgií. Nejčastěji se jedná o bolest hlavy s klinickým obrazem tenzního typu (Elmazny et al., 2020). Bolest hlavy při léčbě interferonem beta se často vyskytuje po aplikaci injekce. Bývá doprovázena flu-like symptomy (teplota, třesavka a zimnice), které lze zmírnit premedikací nesteroidními protizánětlivými léky (Husain et al., 2018). Nakatsuji zjistil 10 hodin po injekci vyšší hladinu tumor nekrotizujícího faktoru alfa (TNF alfa) a vzestup interleukinu 6 (IL-6) u RS pacientů, kteří si při léčbě interferonem beta stěžovali na bolesti hlavy ve srovnání s pacienty bez bolesti hlavy (Nakatsuji et al., 2006). Bolest hlavy je známa též jako součást infuzních reakcí u natalizumabu (Polman et al., 2006). Bolest hlavy byla popsána řídce v rámci PRES (posterior reversible encephalopathy syndrome) jako vedlejší účinek léčby fingolimodem (Husain et al., 2018). Bolest hlavy v rámci in-

INZERCE

fuzní reakce se vyskytuje i u alemtuzumabu (CAMMS 223 Trial Investigators, 2008).

Možné patofyziologické mechanismy bolestí hlavy u RS

Pro patogenezi bolestí hlavy u nemocných s RS existuje několik různých teorií a vysvětlení. Několik studií ukázalo souvislost mezi lézemi mozkového kmene v blízkosti periaquedukální šedi (PAG) a bolestmi hlavy. Poškození drah, které potlačují bolest vedenou v tractus spinothalamicus lateralis, je považováno za významné pro rozvoj bolesti hlavy u RS. Gee a kol. našli 4× zvýšené riziko pro migrenózní bolest hlavy a 2,5× zvýšené riziko pro bolest hlavy tenzního typu u pacientů s lézemi v PAG (Gee et al., 2005).

Merkler a kol. našli souvislost mezi demyelinizačními ložisky a vyvoláním korové šířící se depolarizace (CSD), která je považována za klíčový mechanismus při vzniku atak u migrény. Na modelu autoimunitně indukované kortikální demyelinizace u krys bylo zjištěno, že korová demyelinizace je spojena s akcelerací propagace CSD, a tak může být patologickým substrátem zvýšené náchylnosti k migréně (Merkler et al., 2009).

Jiné hypotézy vysvětlují asociaci mezi bolestí hlavy a RS imunitními procesy v CNS v rámci autoagresivního zánětu, který může být spouštěčem bolesti hlavy. K bolestem hlavy může vést uvolnění prozánětlivých cytokinů. Mimo jiné v oblasti mening u pacientů s RS, kde se ve zvýšené míře uvolňují TNF a interferon gamma. Jak v patogenezi migrény, tak RS se přikládá význam také mastocytům (Conti et al., 2019). Tyto mohou být při lokálních zánětlivých procesech aktivovány a uvolňovat prozánětlivé cytokiny, jako je IL-1 (Conti et al., 2019). Jak u migrény, tak u RS se nachází zvýšená exprese interleukinu 10 (IL-10) (Munno et al., 2001).

Magliozzi a kol. prokázali při post-mortem vyšetřeních přítomnost folikulů tvořených imunitními buňkami na meningách pacientů se sekundárně progresivní (SP) RS. Protože bolesti hlavy mohou být vyvolány meningeálními procesy, lze takto vysvětlit častý výskyt bolestí hlavy u sekundárně progresivních RS pacientů. Vzhledem ke snižování aktivity zánětu v průběhu RS a významnější účasti neurodegenerace u SP forem lze uvažovat o vyšší

aktivitě zánětu v oblasti mening u mladších pacientů s relaps remitentním průběhem (RR), a tak vysvětlit vyšší prevalenci bolesti hlavy u této skupiny nemocných. Dostatečné poznatky z biopsií nebo autopsií u pacientů z časnějších stadií relaps-remitující RS a jejich eventuální souvislost s migrenózními bolestmi ale dosud nejsou k dispozici (Magliozzi et al., 2010).

Průkaz folikul B-buněk na meningách pacientů s RS je zajímavý také z důvodu, že B-lymfocyty mohou produkovat calcitonin gene-related peptide (CGRP) a v aktivovaných B-lymfocytech se prokazuje silná genová exprese CGRP (Bracci-Laudiero et al., 2002). Dle znalostí patofyziologie migrény je CGRP klíčovou molekulou při vzniku a rozvoji bolesti hlavy u migrény. Současný trend včasného nasazování anti-CD20 terapie, vedoucí k B-lymfocytární depleci, může mít i pozitivní vliv na frekvenci a tíži migrenózních záchvatů u takto léčených nemocných s RS. Pro souvislost mezi zánětlivou aktivitou u RS a výskytem bolesti hlavy mluví také skutečnost, že v kazuistikách RS pacientů, kde byla bolest hlavy jako jediný symptom ataky, tato po terapii glukokortikoidy významně regredovala (Klein et al., 2013).

Význam patofyziologických souvislostí pro léčbu

Zmíněné patofyziologické souvislosti mohou poukazovat, že u nemalého počtu RS pacientů s bolestí hlavy se jedná o primární příznak onemocnění a nikoliv o komorbiditu.

Tyto poznatky by mohly mít zvláštní význam při léčbě pacientů s radiologicky izolovaným syndromem (RIS). Je prokázáno, že cca u poloviny všech pacientů s RIS, kterým bylo indikováno MRI vyšetření mozku, byly důvodem bolesti hlavy (Granberg et al., 2013). Dále se ukázalo, že u dvou třetin těchto případů v následujících 2–5 letech mozkové léze na MRI dále přibývaly. V 1/3 případů v důsledku objevení fokálních neurologických příznaků přešel RIS do CIS nebo RS (Granberg et al., 2013). V jiné studii se prokázalo, že RIS u 11,7 % pacientů také přímo přešel v primárně progresivní RS (Kantarci et al., 2016). Nabízí se otázka, zda bychom měli léčit pacienty s RIS imunoterapií. Toto nyní široce disku-

tované téma mezi odborníky, kteří se zabývají roztroušenou sklerózou, zatím nemá jednoznačné doporučení. Výsledky studie s dimethylfumarátem prokazují oddálení rozvoje CIS po jeho nasazení (Okuda et al., 2023). Protože pacienti s RIS si hojně stěžují jen na bolesti hlavy, nejsou diagnostikováni jako CIS a v důsledku toho nejsou ani léčeni imunoterapií. Úspěch léčby RS ovšem závisí na časném zahájení léčby, které se takto zpozdí. Na druhou stranu zůstává otázkou, kdy takovou léčbu eventuálně ukončit.

Samozřejmě je nutno pečlivě odlišit pacienty se skutečnou primární migrénou, kde na MRI můžeme najít také nespecifické T2 hyperintenzivní léze, které se ovšem nenacházejí v typické distribuci pro RS, ani nesplňují McDonaldova kritéria. Je třeba odlišit důsledně i další pacienty. Například přítomnost bolestí hlavy spolu s kognitivními příznaky a MRI změnami, které poukazují na vícečetné subkortikální infarkty, by nás měla vést například k diagnóze primární vasculitis CNS. Bolesti hlavy se často vyskytují u zánětlivých a autoimunitních onemocnění, jako je Behcetova nemoc, Sjögrenův syndrom, gigantocelulární arteritis, Wegenerova granulomatóza, neurosarkoidóza a aseptická meningitida. Nesmíme zapomenout i na vzácné stavy, jako je cerebrální autozomálně dominantní arteriopatie se subkortikálními infarkty a leukoencefalopatií (CADASIL) (Husain et al., 2018).

Cílem této práce bylo poukázat na dosud nedoceňovanou problematiku bolestí hlavy často migrenózního typu u RS, která zejména v časně a nejčasnější fázi onemocnění včetně fáze RIS může být potenciálně primárním symptomem onemocnění RS a nikoliv komorbiditou u významné části pacientů. Chtěli jsme osvětlit některé klinické a patofyziologické souvislosti migrény a RS. DMD léčiva mohou současně řešit nejen stabilizaci RS, ale i migrenózních bolestí hlavy, kterými pacient současně trpí. V neposlední řadě chceme upozornit na nutnost včasného zahájení profylaktické léčby migrény, pokud potíže přetrvávají i po nasazení DMD léčby. U pacientů, kteří selhávají na standardní profylaktické léčbě, pak včas přejít k léčbě monoklonálními protilátkami, jejichž kombinace s DMD léčbou RS je možná.

LITERATURA

1. Kister I, Caminero AB, Monteith TS, et al. Migraine is comorbid with multiple sclerosis and associated with a more symptomatic MS course. *J Headache Pain*. 2010;11(5):417-425.
2. Putzki N, Pfrim A, Limonroth V, et al. Prevalence of migraine, tension-type headache and trigeminal neuralgia in multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2009;16:262-267.
3. Moisset X, Ouchchane L, Guy N, et al. Migraine headaches and pain with neuropathic characteristics: comorbid conditions in patients with multiple sclerosis. *Pain*. 2013;154:2691-2699.
4. Stovner LJ, Andree C. Prevalence of headache in Europe: a review for Eurolight project. *J Headache Pain*. 2010;11(4):289-299.
5. Flachenecker P, Stuke K, Elias W, et al. Multiple sclerosis registry in Germany: results of extension phase phase 2005/2006. *Dtsch Arztebl*. 2008;105(7):113-119.
6. Gebhardt M, Kropp P, Jurgens TP, et al. Headache in the first manifestation of multiple sclerosis – prospective, multicenter study. *Brain Behav*. 2017;7(12):e00852. <https://doi.org/10.1002/brb3.852>.
7. Gebhardt M, Kropp P, Hoffmann F, et al. Kopfschmerzen bei Multiplex Sklerose. *Nervenarzt*. 2020;91(10):926-935.
8. Saberi A. Migraine headache in Multiple Sclerosis. Is more frequent among MS patients? *Romanian journal of neurology*. 2023;22(1):54-57.
9. Kister I, Caminero A, Herbert J, et al. Tension-type headache and migraine in multiple sclerosis. *Curr Pain Headache Rep*. 2010;14:441-448.
10. Mijajlovic MD, Aleksic VM, Covickovic, et al. Cluster headache as a first manifestation of multiple sclerosis: case report and literature review. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2014;10:2269-2274.
11. Montano N, Rapisarda A. The role of neurovascular conflict in patients with multiple sclerosis and trigeminal neuralgia. *Cephalgia*. 2021;41(13):1409-1410.
12. Husain F, Pardo G, Rabadi M. Headache and Its Management in Patients With Multiple Sclerosis. *Curr Treat Options Neurol*. 2018;20:10. DOI 10.1007/s11940-018-0495-4.
13. Stewart WF, Lipton RB, Liberman J. Variation in migraine prevalence by race. *Neurology*. 1996;47:52-59.
14. Rosali G. The prevalence of multiple sclerosis in the world: an update. *Neurol Sci*. 2001;22:117-139.
15. Kister I, Munger KL, Herbert J, et al. Increased risk of multiple sclerosis among women with migraine in the nurses health study II. *Mult Scler*. 2012;18(1):90-97.
16. Mariotti P, Nociti V, Stefanini MC, et al. Chronic migraine-like headache caused by a demyelinating lesion in the brain stem. *Pain Med*. 2012;13(4):610-612.
17. Elmagzany A, Hamdy SM, Abdel-Naseer M, et al. Interferon-beta induced headache in patients with multiple sclerosis: frequency and characterization. *J. Pain Res* 2020;13:537-545. <http://doi.org/10.2147/JPR.S230680>.
18. Naktsuji Y, Nakano M, Moriya M, et al. Beneficial effect of interferon-beta treatment in patients with multiple sclerosis is associated with transient increase in serum IL-6 level in response to interferon-beta injection. *Cytokine*. 2006;15(1-2):69-74.
19. Polman C, O'Connor P, Havrdova E, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2006;354(9):899-910.
20. CAMMS 223 Trial Investigators. Alemtuzumab vs. interferon beta-1a in early multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2008;359(17):1786-1801.
21. Gee JR, Chang J, Dublin AB, et al. The association of brainstem lesions with migraine-like headache: an imaging study of multiple sclerosis. *Headache*. 2005;45(6):670-677.
22. Merkle D, Klinker F, Jurgens T, et al. Propagation of spreading depression inversely correlates with cortical myelin content. *Ann Neurol*. 2009;66(3):355-365.
23. Conti P, D'Ovidio C, Conti C, et al. Progression in migraine: role of mast cells and pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines. *Eur J Pharmacol*. 2019;844:87-94. <http://doi.org/10.1016/j.ejphar.2018.12.004>.
24. Munno I, Marinario M, Bassi A, et al. Immunological aspects in migraine: increase of IL-10 plasma levels during attack. *Headache*. 2001;41:764-767.
25. Magliozzi R, Howell O, Reeves C, et al. A gradient of neuronal loss and meningeal inflammation in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2010;477-493.
26. Bracci-Laudiero L, Aloe L, Buanne P, et al. NGF modulates CGRP synthesis in human B-lymphocytes: a possible anti-inflammatory action of NGF? *J Neuroimmunol*. 2002;123(1-2):58-65.
27. Klein M, Woehrl B, Zeller G, et al. Stabbing headache as a sign of relapses in multiple sclerosis. *Headache*. 2013;53:1159-1161.
28. Granberg T, Martola J, Kristoffersen-Wiberg M, et al. Radiologically isolated syndrome-incidental magnetic resonance imaging findings suggestive of multiple sclerosis, a systematic review. *Mult Scler*. 2013;19(3):271-280.
29. Kantarci OH, Lebrun C, Siva A, et al. Primary progressive multiple sclerosis evolving from radiologically isolated syndrome. *Ann Neurol*. 2016;79(2):288-294.
30. Okuda DT, Kantarci O, Lebrun-Frenay C, et al. Dimethyl Fumarate Delays Multiple Sclerosis in Radiologically Isolated Syndrome. *Ann Neurol*. 2023;93(3):604-614. doi: 10.1002/ana.26555. Epub 2022 Dec 10. PMID: 36401339.