

Standardizace využití MR v diagnostice a monitoraci roztroušené sklerózy v České republice

Standardisation of MRI usage in the diagnostics and monitoring of multiple sclerosis in the Czech Republic

Manuela Vaněčková¹, Dominika Šťastná², Pavel Ryška³, Radek Tupý⁴, Miloš Keřkovský⁵, Michal Holešta⁶, Marek Peterka^{7,8}, Pavel Hradílek⁹, Jiří Palíšek¹⁰, Jana Prokešová¹¹, Marta Vachová^{2,12}, Pavla Hanzlíková¹³, Martin Kynčl¹⁴, Martina Wolhmutová¹⁵, Miroslav Heřman¹⁶, Leoš Ungermann¹⁷, Jana Votrubová¹⁸, Marta Pažourková¹⁹, Petr Lhoták²⁰, Dana Horáková², Eva Kubala Havrdová², Jan Mareš²¹

¹Oddělení MR, Radiodiagnostická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

²Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd 1. LF UK a VFN, Praha

³Radiologická klinika LF UK a FN, Hradec Králové

⁴Klinika zobrazovacích metod LF UK a FN, Plzeň

⁵Klinika radiologie a nukleární medicíny LF MU a FN, Brno

⁶Klinika radiologie a nukleární medicíny 3. LF UK a FNKV, Praha

⁷Neurologická klinika LF UK a FN, Plzeň

⁸Neurologická klinika LF UK a FN, Hradec Králové

⁹Neurologická klinika LF OU a FN, Ostrava

¹⁰Oddělení zobrazovacích metod KNTB, Zlín

¹¹Radiodiagnostické oddělení KZN, Teplice

¹²Neurologické oddělení KZN, Teplice

¹³Radiodiagnostický ústav a ÚZM LF OU a FN, Ostrava

¹⁴Klinika zobrazovacích metod 2. LF UK a FN Motol, Praha

¹⁵Oddělení zobrazovacích metod, Nemocnice Jihlava

¹⁶Radiologická klinika LF UP a FN, Olomouc

¹⁷Radiologické oddělení KN, Pardubice

¹⁸Radiologické oddělení Thomayerovy nemocnice, Praha

¹⁹Klinika zobrazovacích metod Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně

²⁰Radiodiagnostické oddělení FN, České Budějovice

²¹Neurologická klinika LF UP a FN, Olomouc

**Hlavní stanovisko práce**

Magnetická rezonance hraje v managementu pacientů s roztroušenou sklerózou klíčovou roli, a to jak v diagnostice a určování prognostických markerů, tak při sledování časných signálů neefektivity terapie a bezpečnostních problémů. Pro maximální využití jejího potenciálu je nezbytná standardizace napříč jednotlivými pracovišti, a to nejen ve smyslu MR protokolů, ale i logistiky a normovaného popisu.

SOUHRN

Vaněčková M, Šťastná D, Ryška P, Tupý R, Keřkovský M, Holešta M, Peterka M, Hradílek P, Palíšek J, Prokešová J, Vachová M, Hanzlíková P, Kynčl M, Wolhmutová M, Heřman M, Ungermann L, Votrubová J, Pažourková M, Lhoták P, Horáková D, Kubala Havrdová E, Mareš J. Standardizace využití MR v diagnostice a monitoraci roztroušené sklerózy v České republice

Magnetická rezonance (MR) hraje v managementu pacientů s roztroušenou sklerózou (RS) klíčovou roli – a to jak v diagnostice a určování prognostických markerů, tak při sledování časných signálů neefektivity terapie či bezpečnostních problémů. Pro maximální využití jejího potenciálu je však nezbytná standardizace napříč jednotlivými pracovišti. Zásadní je i úzká mezioborová komunikace mezi radiologem a neurologem zahrnující unifikaci žádanky a strukturovaného radiologického popisu. Za tímto účelem vychází s podporou České neuroradiologické společnosti a Sekce klinické neuroimunologie a likvorologie České neurologické společnosti tento konsenzus českého expertního radiologicko-neurologického panelu vycházející z mezinárodních doporučení MAGNIMS. Součástí doporučení je základní a rozšířený diagnostický protokol, protokol pro monitoraci aktivity a bezpečnostní protokol. V rámci standardizace je navržena i frekvence MR kontrol a jsou specifikovány nezbytné informace pro jejich plánování v čase. Implementace tohoto konsenzu přinese vedle zlepšení péče o pacienty s RS i možnost sledování MR parametrů v rámci národního registru pacientů s RS a usnadní jednání s plátcí zdravotní péče.

Klíčová slova: roztroušená skleróza, magnetická rezonance, doporučení, monitorační protokol, diagnostický protokol, bezpečnost, normovaný popis, prognostické markery.

ÚVOD

U pacientů s roztroušenou sklerózou (RS) hraje zobrazení magnetickou rezonancí (MR) zásadní roli po celou dobu průběhu onemocnění. S ohledem na tuto skutečnost došlo k pevnému

Major statement

Magnetic resonance imaging plays a key role in the management of patients with multiple sclerosis, both in the diagnosis and determination of prognostic markers, and in monitoring early signals of treatment ineffectiveness and safety problems. To maximize its potential, standardization across sites is essential, not only in terms of MRI protocols but also in logistics and standardized reports.

SUMMARY

Vaněčková M, Šťastná D, Ryška P, Tupý R, Keřkovský M, Holešta M, Peterka M, Hradílek P, Palíšek J, Prokešová J, Vachová M, Hanzlíková P, Kynčl M, Wolhmutová M, Heřman M, Ungermann L, Votrubová J, Pažourková M, Lhoták P, Horáková D, Kubala Havrdová E, Mareš J. Standardisation of the use of MR in the diagnosis and monitoring of multiple sclerosis

Magnetic resonance imaging (MRI) plays a key role in managing patients with multiple sclerosis (MS) – in diagnosis and determining prognostic markers, as well as in monitoring early signals of treatment ineffectiveness and safety problems. However, standardisation across sites is essential to maximise its potential. Close interdisciplinary communication between radiologists and neurologists and unification of the request form and structured radiological description are also essential. To this end, for this purpose, with the support of the Czech Society of Neuroradiology and the Section of the Clinical Neuroimmunology and Neurology Section of the Czech Neurological Society, this consensus of the Czech expert radiology-neurology panel, which is based on the international MAGNIMS recommendations, is published. The recommendations include a basic and extended diagnostic protocol, an activity monitoring protocol and a safety protocol. As part of the standardisation, frequencies of MRI examinations are proposed, and the necessary information for their timing is specified. Implementing this consensus will not only improve the care of MS patients but also improve the monitoring of MRI parameters within the national registry of MS patients and facilitate negotiations with healthcare providers.

Key words: multiple sclerosis, magnetic resonance imaging, recommendations, monitoring protocol, diagnostic protocol, safety, standardised report, prognostic markers.

začlenění MR vyšetření do mezinárodních diagnostických McDonaldových kritérií (s jejich poslední revizí z roku 2017) (1). MR protokol využívaný při diagnostice RS musí reflektovat zmiňovaná kritéria, pomoci odlišit jiná onemocnění a zejména pomoci co

Přijato: 1. 6. 2024

Korespondenční adresa:

prof. MUDr. Manuela Vaněčková, Ph.D.
Oddělení MR, Radiodiagnostická klinika
1. LF a VFN
Kateřinská 30, 128 08 Praha 2
e-mail: manuela.vaneckova@vfn.cz

Konflikt zájmů: žádný.

Práce byla podpořena grantem MZ ČR-RV0-VFN64165; výzkumným programem Univerzity Karlovy Cooperatio, neurovědy a zobrazovací metody a projektem Národního ústavu pro neurologický výzkum (Program EXCELES, ID: LX22NP05107) – Financováno Evropskou unií – Next Generation EU.

nejrychleji dospět k diagnóze. Brzké zahájení adekvátní terapie je pro prognózu pacienta zcela zásadní (2–8).

Vedle vlastního stanovení diagnózy je však vzhledem ke značné individuální variabilitě RS nezbytné také správné vyhodnocení prediktivních ukazatelů pro nastavení vhodné terapeutické strategie. Jejich přítomnost totiž umožňuje včasné nasazení účinnější terapie i za cenu vyššího rizika nežádoucích účinků (9). Klíčovým prediktivním ukazatelem je nález na vstupním, optimálně již diagnostickém MR vyšetření (10). Na horší prognózu ukazuje větší počet a objem ložisek (11, 12), infratentoriální uložení (13, 14), intramedulární lokalizace lézí (15, 16), postkontrastní syčení ložisek (enhancement) prokazující aktivní zánět s porušenou hematoencefalickou bariérou (16) a přítomnost časných známek atrofie a perzistentních hypointenzních ložisek v T1 váženém obraze spin echo (tzv. černých děr – ložiska s vysokou axonální ztrátou) již při vstupním vyšetření (17). Nepříznivým prediktorem pro kognici, ale i celkovou míru neurologického postižení je také rozsáhlejší ložiskové postižení v oblasti mozkové kůry (18).

Po zahájení léčby je neméně důležité sledovat její bezpečnost a efektivitu a případně včas terapeutickou strategií změnit. Při klinické progresi však již často bývá na dostatečně účinnou intervenci pozdě. Proto je pro včasnou změnu terapie nezbytný paraklinický marker schopný zachytit i subklinickou aktivitu nemoci. Tímto ukazatelem je nález při MR zobrazení. Evropské i české léčebné standardy s ohledem na tuto skutečnost za jeden z hlavních terapeutických cílů stanovují koncept „No Evidence of Disease Activity“ (NEDA). Aby pacient splnil kritéria NEDA-3, nesmí mít klinické relapsy, jevit známky klinické progresy dle Kurtzkeho škály (Expanded Disability Status Scale – EDSS) a na jeho MR zobrazení nesmí být patrné aktivní zánětlivé léze ani nové či zvětšené T2 hyperintenzní léze (19–21). Dosažení NEDA-3 vede k výrazně nižšímu riziku dlouhodobé progresy (22).

MR parametry zohledňují nejen indikační kritéria vycházející z medicínských poznatků, ale i kritéria úhradová spolupodílející se v České republice na volbě terapie. Konkrétně se jedná o hodnocení přítomnosti některých MR negativních prognostických markerů – přítomnosti infratentoriálních

a intramedulárních ložisek, celkového počtu ložisek a přítomnosti postkontrastně se syčících lézí. Důležitá je i nová možnost eskalace léčby jen na základě průkazu MR aktivity – při výskytu tří nebo více nových/zvětšených ložisek. Vzhledem k prokázanému významu MR pro detekci subklinické aktivity lze však předpokládat další rozšíření léčebných schémat vycházejících z MR nálezu.

Velmi aktuálním tématem je zejména v posledních letech sledování neurodegenerace zodpovědné za kumulaci disability, respektive hlavně progresy nezávislé na relapsech (tzv. Progression Independent of Relapse Activity – PIRA). PIRA je způsobena zánětem doutnajícím za uzavřenou hematoencefalickou bariérou. Tento zánět je zprostředkován zejména aktivovanou mikroglií na okrajích již existujících ložisek (23, 24). Dle současných poznatků je PIRA přítomna již v počátku nemoci a s postupem času začíná dominovat (25, 26). Při MR sledování tohoto fenoménu se uplatňuje detekce chronicky aktivních ložisek, a to jak ve formě pomalu progredujících ložisek (Slowly Evolving Lesions – SEL), tak ložisek s prstenčítým hyposignálním ohraničením na susceptibilitně váženém zobrazení, tzv. paramagnetic rim léze (PRL). Pro sledování SEL jsou nutné alespoň tři kontroly a využití automatického software, který vyhodnocuje pravidelný nárůst objemu ložiska na jeho okrajích v T1 váženém obraze. U PRL lézí je v susceptibilitně váženém zobrazení nebo na T2* detekováno hyposignální ohraničení, které je dáno akumulací železa uvnitř aktivované mikroglie a makrofágů. Pro predikci tíže onemocnění je ideální hodnotit jak SEL, tak i PRL. U pacientů s lézemi pozitivními na oba znaky byl popsán větší nárůst EDSS (27). Vedle těchto relativně specifických známek pak PIRA provází i postupující atrofie mozku (25). Hodnocení atrofie je součástí již poměrně široce akceptovaného konceptu NEDA-4, rozšiřujícího dříve zmiňovaný koncept NEDA-3 (28). Klinicky významnou roli získává sledování PIRA zejména s ohledem na stále se rozšiřující portfolio terapeutických možností a řadu klinicky testovaných léků slibujících schopnost pronikat do CNS a ovlivňovat mj. i mikroglii a doutnající zánět (29–35).

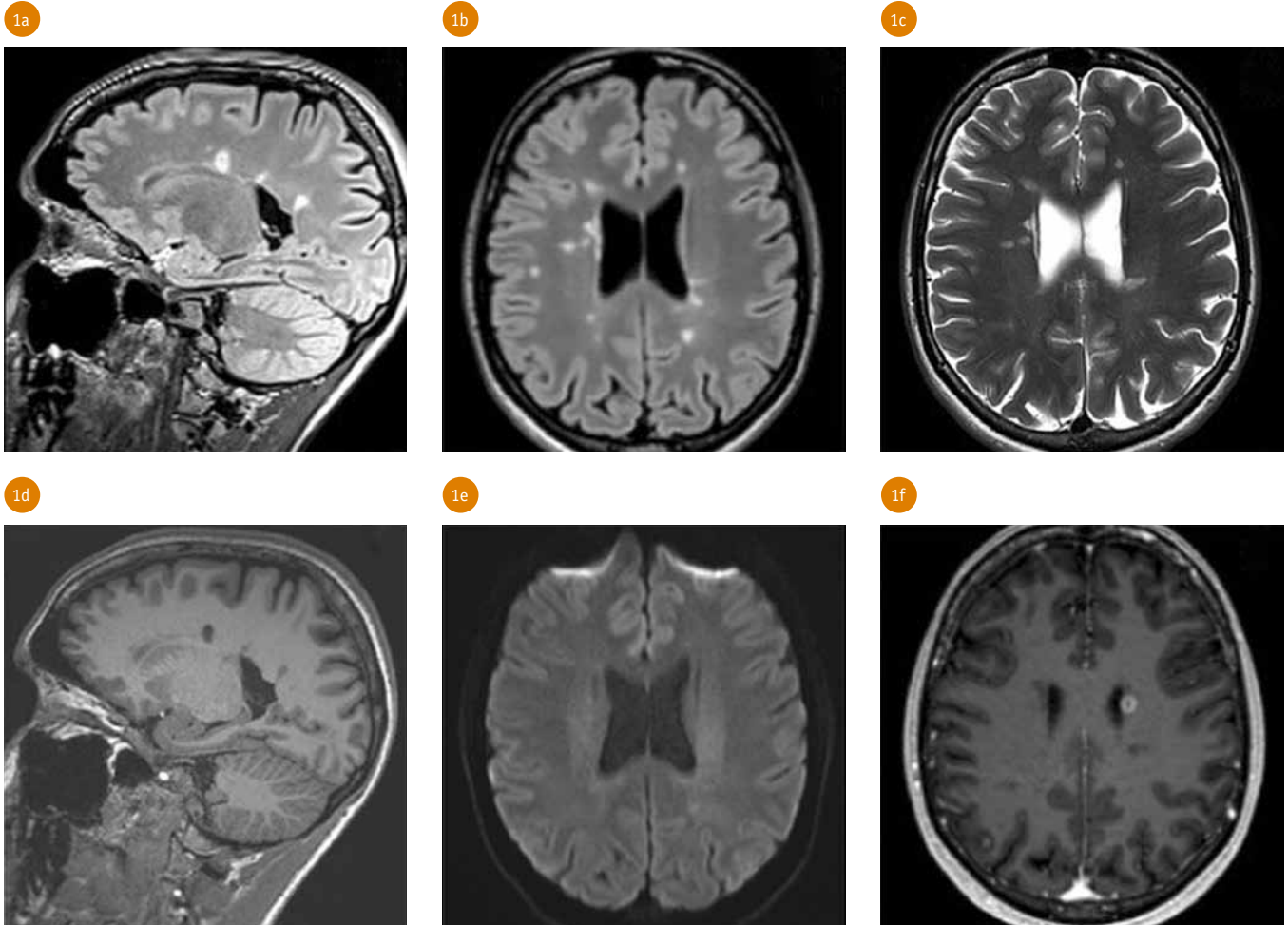
Nálezy na MR jsou bezpochyby tím nejdůležitějším biomarkerem

využívaným u pacientů s RS. Tuto skutečnost v posledních letech začínají zohledňovat nejen indikační, ale i úhradová kritéria. Pro co největší využití potenciálu této metody a zajištění dostupnosti adekvátní péče pro všechny pacienty je klíčová unifikace protokolů napříč jednotlivými pracovišti. Standardizace vede k větší specifičnosti i senzitivě MR vyšetření. Neméně podstatná je komunikace mezi radiologem a neurologem a s tím související standardizace jak žádanky, tak radiologického popisu. Jednotná forma MR dat umožní zkvalitnění péče o konkrétního pacienta i sběr dat na národní úrovni (36) a lepší vyjednávací prostor při jednání s plátcí zdravotní péče. Z těchto důvodů vychází pravidelně doporučení standardizovaných protokolů dle Magnetic Resonance Imaging in Multiple Sclerosis (MAGNIMS) a Consortium of Multiple Sclerosis Centres (37). Trendem poslední doby je pak upevnit optimalizaci procesu na národní úrovni. Česká republika nezůstává stranou a s podporou České neuroradiologické společnosti (ČNRS) a Sekce klinické neuroimunologie a likvorologie České neurologické společnosti (SKNIL) vydává konsenzus českého expertního radiologicko-neurologického panelu (37) modifikovaný dle MAGNIMS (38–40).

STANDARDIZACE MR DIAGNOSTICKÉHO PROTOKOLU U DOSPĚLÝCH PACIENTŮ

Minimální diagnostický protokol (určený pro primární diagnostiku při podezření na RS) pro vyšetření mozku stanovený konsenzem českého expertního radiologicko-neurologického panelu je v souladu a odpovídá doporučením MAGNIMS (37). Preferenčně by měl být prováděn s využitím přístroje o síle 3T, je-li k dispozici (tab. 1, obr. 1, 2):

- **Sagitální 3D fluid attenuated inversion recovery (FLAIR)** – klíčová sekvence (možná i s potlačením signálu tuku) s transversální rekonstrukcí pro hodnocení radiologa.
- **T2 vážený obraz v transversální rovině** (turbo spin echo – TSE – nebo fast spin echo – FSE; tloušťka vrstvy menší nebo rovna 3 mm) – sekvence FLAIR a T2 vážený obraz se může provádět postkontrastně, aby se



1 Bazální MR diagnostický protokol mozku dle konsenzu panelu: 3D FLAIR (a); FLAIR transverzální rekonstrukce (b); T2 vážený obraz v transverzální rovině (c); postkontrastní T1 vážené zobrazení v transverzální rovině (f); difúzně vážené zobrazení (e); pokud lze, doplnění o 3D T1 vážený obraz s vysokým rozlišením a izotropním voxelu pro měření mozkové atrofie (d)

Basal brain MRI diagnostic protocol according to the panel consensus: 3D FLAIR (a); FLAIR transverse reconstruction (b); T2-weighted image in the transverse plane (c); postcontrast T1-weighted image in the transverse plane (f); diffusion-weighted image (e); if it can be completed, adding a high-resolution 3D T1-weighted image and an isotropic voxel to measure brain atrophy (d)

neprodložoval čas vyšetření a dodržel se interval poskontrastního skenování.

- **Postkontrastní T1 vážený obraz 2D v transverzální rovině nebo 3D** (nezbytné dodržet interval od podání kontrastní látky a skenování 5 až 10 minut tak, aby byla zajištěna

maximální detekce postkontrastně sytících se ložisek).

- **Difúzně vážený obraz (DWI)** – může pomoci v diferenciální diagnostice, např. u cévních lézí, vaskulitid, zánětlivých změn (typická ložiska RS nemají restrikci difúze; výjimkou je hyperakutní plaka, u které může být

restrikce difúze patrná týden před objevením postkontrastního syčení) (41).

- **T1 vážený obraz 3D** (s izotropním voxelu a s vysokým rozlišením, nativně) – je doporučováno doplnit již při diagnostickém vyšetření, a lze-li, pak i jako baseline pro možnost monitorace neurodegenerace za pomoci měření atrofie mozku a chronicky aktivních ložisek v budoucnosti.

Tab. 1. Standardní protokoly pro vyšetření mozku
Table 1. Standard MRI protocols for brain imaging

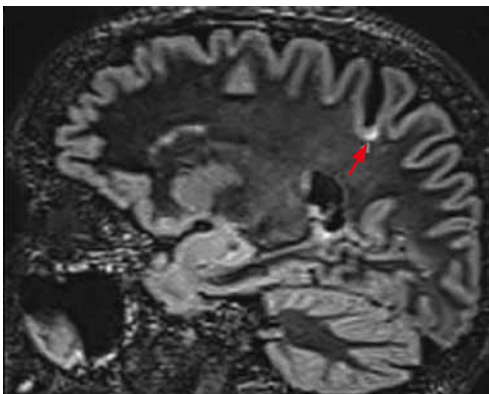
Protokol		Diagnostický	Monitorační	Bezpečnostní
T2 FLAIR 3D* (SAG)	izotropní voxel $\leq 1 \times 1 \times 1$ mm od vertexu po max. míchu	+	+	+
T2 FLAIR (TRA)	≤ 3 mm, subkalózní sklon	+ (-*)	+ (-*)	+ (-*)
T2 TSE (TRA)	≤ 3 mm, subkalózní sklon	+	+ (\pm^*)	+
T1 3D izotropní	izotropní voxel $\leq 1 \times 1 \times 1$ mm od vertexu po max. míchu	\pm	\pm	-
DWI (TRA)	≤ 5 mm	\pm	\pm	+
T1 + KL	2D/3D interval 5–10 min	+	\pm	\pm
DIR	2D/3D	\pm	\pm	-
SWI		\pm	-	-

*Když není možné provést 3D FLAIR, nebo když není 3D FLAIR v dostatečné kvalitě.
*When 3D FLAIR cannot be examined, or when 3D FLAIR is not of adequate quality.

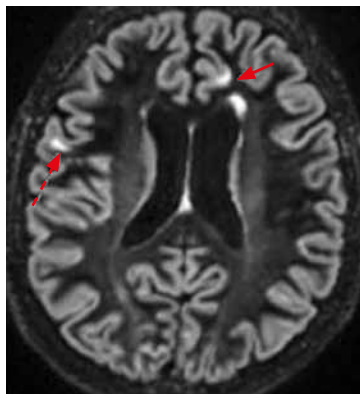
Vzhledem k významu detekce kortikálních ložisek je doporučeno zvážení rozšíření protokolu o následující sekvence (obr. 2). Využití je vhodné jak pro diagnostiku, tak pro predikci možného těžšího klinického postižení včetně postižení kognice:

- **Double inversion recovery (DIR)** – tato sekvence je velmi senzitivní pro detekci kortikálních ložisek, které jsou započítávány dle platných diagnostických kritérií jako kritérium

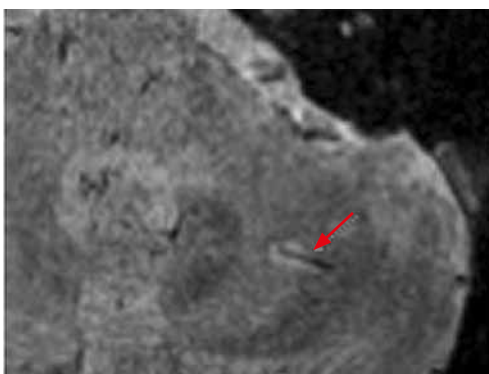
2a



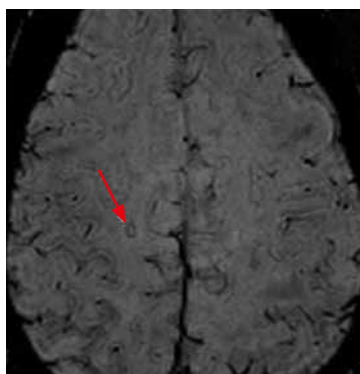
2b



2c



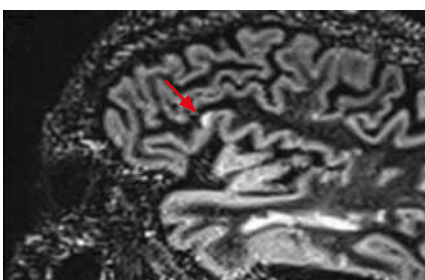
2d



2 Panel doporučený ke zvážení **double inversion recovery (DIR – a, b)** pro detekci kortikálních ložisek (optimálně také v 3D s transverzální rekonstrukcí): kortikální ložisko (šipka a, b), juxtakortikální ložisko (přerušovaná šipka b). Dále doporučil ke zvážení susceptibilitně vážené zobrazení (SWI – c, d) pro detekci příznaku centrální venuly (šipka c) a ložisek s paramagnetickým ohraničením (šipka d).

The panel recommended for consideration double inversion recovery (DIR – a, b) for detection of cortical foci (optimally also in 3D with transverse reconstruction): cortical foci (arrow a, b), juxtacortical foci (dashed arrow b). The panel also recommended susceptibility weighted imaging (SWI – c, d) for detection of central venule sign (arrow c) and foci with paramagnetic border (arrow d).

3a



3b



3c



3 Kortikální ložisko, porovnání jeho signálové promínce na jednotlivých sekvencích: 3D DIR (a); 3D FLAIR (b) a 3D MPRAGE T1 (c)
Cortical lesion, comparison of its signal prominence on individual sequences: on 3D DIR (a, arrow), 3D FLAIR (b, arrow) and 3D MPRAGE T1 (c, arrow)

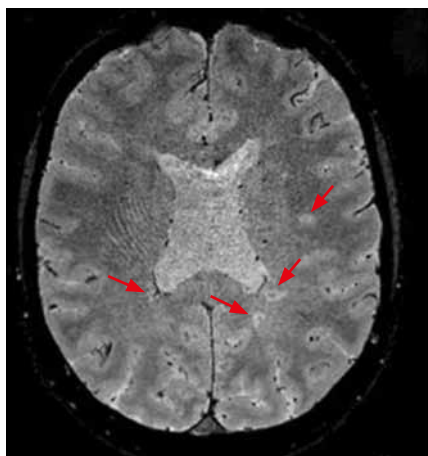
pro diseminaci v prostoru. Kortikální ložiska jsou více specifická než periventrikulární ložiska (obr. 2). Naopak nejsou typická pro neuromyelitis optica a poruchy jejího širšího spektra (NMOSD), nevyskytují se u pacientů s migrénou ani u zdravých dobrovolníků, u kterých může být drobný ložiskový nálezn v bílé hmotě. Nevýhodou je prodloužení vyšetřovacího času a časově náročnější vyhodnocení. Vyšší senzitivitu má 3D DIR. I když mohou být kortikální ložiska patrná i na FLAIR, je zde menší senzitivita a pro nižší rozdíl signálu je vyhledání takových ložisek radiologem časově náročnější než u DIR. Kortikální ložiska

jsou patrná i na 3D MPRAGE, ale pro manuální vyhodnocení je pro výraznější promínce signálu preferován DIR (obr. 3).

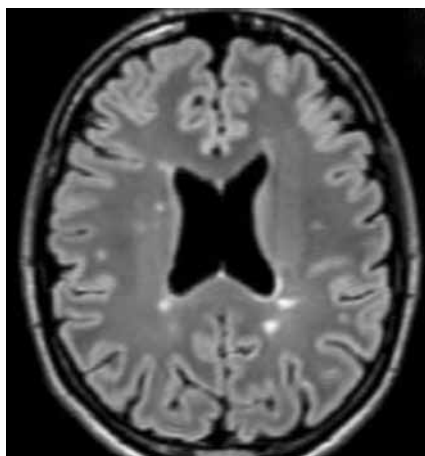
- **Susceptibilitně vážené zobrazení (SWI)** – může také zvýšit specifitu MR vyšetření, protože je schopno vizualizovat perivenulární demyelinizaci tím, že zobrazí centrální venulu procházející ložiskem (tzv. Central Vein Sign – CVS). Tuto sekvenci je s výhodou použít tam, kde očekáváme diferenciativní diagnostické problémy, například u starších pacientů pro odlišení postischemických změn. Pro RS jsou tato ložiska charakteristická a vyskytují se především periventrikulárně. Ložiska

s centrální venulou se sice mohou vyskytnout u jiných onemocnění (např. systémový lupus erythematosus, antifosfolipidový syndrom), nicméně dominantně subkortikálně. Nevýhodou SWI je fakt, že dosud nebyla provedena standardizace akvizice a jsou vyšší nároky na erudici při vyhodnocení. Dalším problémem je absence stanovené cut-off hodnoty. RS od jiných onemocnění s ložisky v bílé hmotě však dle dostupné literatury jednoznačně odlišuje minimum 50 % ložisek s přítomností centrální venuly (42). Někteří autoři navrhuji zvolit určitý minimální počet ložisek s přítomností centrální venuly, například pravidlo tří

4a



4b



4 Detekce příznaku centrální venuly na 3D epi sekvenci: (a) šipky ukazují ložiska s centrální venulou; (b) pro kontrolu ložisek se používá základní 3D FLAIR

Detection of central vein sign on 3D epi sequence: (a) arrows indicate central vein lesions; (b) basic 3D FLAIR is used to check for lesions

či šesti ložisek (43–45). SWI může zobrazit i chronicky aktivní ložiska, to znamená ložiska, která mají hyposignální ohraničení. Detekujeme aktivovanou mikrogliu na okraji ložiska, respektive v ní obsažené zvýšené množství železa (PRL). Ložiska se vyskytují jak u relaps-remitentní, tak ve větší míře i u progresivní RS (46, 47). Jejich výskyt je udáván u 20–40% pacientů (45, 48–50). Při porovnání ložisek s hyposignálním ohraničením na MR s histopatologickým nálezem bylo prokázáno, že se jedná o chronicky aktivní ložiska, která jsou destruktivní v centru (axonální ztráta) a na okrajích je doutnajícím zánětem a demyelinizací (49). Problém je zde obdobný jako při vyhodnocení příznaků centrální venuly, sekvence není standardizovaná (rozdílná u různých time to echo – TE; nižší senzitivita u 1,5T přístroje) a vyhodnocení ložisek vyžaduje odbornou erudici a je časově náročné (obr. 2, 4).

Tab. 2. Standardní protokoly pro vyšetření míchy

Table 2. Standard MRI protocols for spinal cord imaging

Protokol		Diagnostický	Monitorační	Bezpečnostní
T2	≤ 3 mm, 0 gap	+*	±	–
T2 STIR	≤ 3 mm, 0 gap	+*	±	–
PDW	≤ 3 mm, 0 gap	+*	±	–
T1 3D	izotropní voxel ≤ 1 × 1 × 1 mm	±	±	–
T2 TSE (TRA)	≤ 5 mm	±	±	–
T1 SAG + KL	interval 5–10 min	+	±	–
T1 SAG		±	±	–
T1 TRA + KL		±	±	–

*dvě sekvence ze tří (T2/T2 STIR/PD), PDW – protondenzitně vážené zobrazení, TSE – turbo spin echo, TRA – transverzální, SAG – sagitální, KL – kontrastní látka

*two sequences out of three (T2/T2 STIR/PD), PDW – proton density weighted imaging, TSE – turbo spin echo, TRA – transversal, SAG – sagittal, KL – contrast agent

Základní minimální diagnostický protokol obsahuje vždy i vyšetření míchy v sagitální rovině s tloušťkou maximálně 3 mm bez mezer, a to alespoň

5a



5b



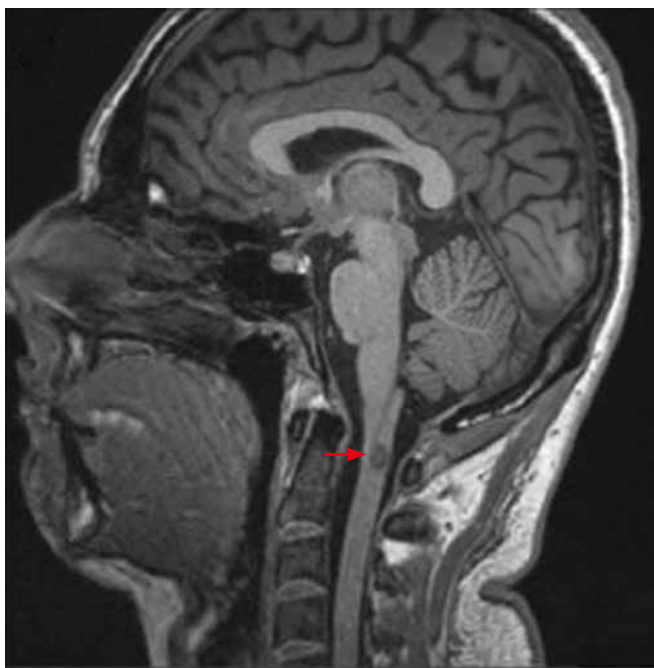
5c



5 MR diagnostický protokol míchy dle konsenzu panelu – dle výběru pracoviště, ale splnit podmínku dvou sekvencí ze tří zde uvedených: T2 vážený obraz, T2 vážený obraz s potlačením tuku – STIR (a); protondenitně vážené zobrazení (b); doporučuje se provést i postkontrastní vyšetření míchy – postkontrastní T1 vážený obraz (c)

MR diagnostic protocol of the spinal cord according to the consensus panel – by site selection, but fulfilling the condition of 2 sequences out of the 3 listed here: T2 weighted image, T2 weighted image with fat suppression – STIR (a); protondensity weighted image (b); postcontrast spinal cord imaging is also recommended – postcontrast T1 weighted image (c)

6a



6b



6c



6 3D T1 vážený obraz s vysokým rozlišením a izotropním voxelom (T1 MPRAGE), na kterém lze při vyšetření mozku hodnotit i míšní ložiska většinou po obratlové tělo C4: ložisko intramedulárně – šipka (a). Porovnání detekce ložiska při vyšetření míchy: hypersignální ložisko v T2 váženém obraze s potlačením tuku (b) a na protondenzitně váženém zobrazení (c). Vedlejším nálezem je drobné ložisko hydroxyringomyelie, hypersignální v T2 váženém obraze (b).

3D T1-weighted high-resolution isotropic voxel image (T1 MPRAGE) can be used to evaluate spinal cord lesions during brain scanning, mostly to the C4: vertebral body (lesion intramedullary – arrow (a)). Comparison of lesion detection on spinal cord examination, hypersignal lesion on T2-weighted image with fat suppression (b) and on proton-weighted image (c). An incidental finding is a small lesion of hydroxyringomyelia, hypersignal on T2-weighted image (b).

po obratlové tělo Th4–5. Vzhledem k možným artefaktům obsahuje vždy dvě sekvence ze tří pro konfirmaci patologického ložiska (tab. 2, obr. 5):

- **T2 vážený obraz**
- **protondenzitně vážené zobrazení**
- **T2 vážený obraz s potlačením tuku technikou STIR** (sekvence T2 STIR pro zobrazení míchy by měla být provedena ještě před aplikací kontrastní látky, a to vzhledem k možnému potlačení kontrastu případných sytících se ložisek)

Vzhledem k tomu, že je při diagnostické MR aplikována kontrastní látka za účelem zobrazení syčení ložisek v mozgovém parenchymu, doporučuje se provést i postkontrastní vyšetření míchy – v sagitální rovině (i když je výskyt postkontrastního syčení intramedulárních ložisek řádově nižší) (obr. 5).

MR míchy může být rozšířeno o další sekvence:

- **T2 vážený obraz v transverzální rovině** – může pomoci s konfirmací ložiska (např. při zatížení vrstev v sagitální rovině artefakty), velký význam má ve zvýšení specifity; ložiska RS jsou typicky lokalizována

laterodorzálně na rozdíl od centrální lokalizace u NMO a onemocnění s pozitivitou protilátek proti myelinovému oligodendrocytárnímu glykoproteinu (MOGAD), kde je také větší rozsah postižení – více než 50 % arey.

- **T1 3D pro možnost měření objemu míchy.** Nejčastěji se měří v oblasti horního krční úseku – jako tzv. Mean Upper Cervical Cord Area (MUCCA). Pro ušetření vyšetřovacího času, lze měřit MUCCA případně i z 3D s vysokým rozlišením prováděnou pro měření mozkové atrofie (vyšetření v hlavové cívce, kde je obvykle zabrána krční mícha po obratel C4), v zachyceném úseku lze detekovat i míšní ložiska (obr. 6).

STANDARDIZACE MR MONITORAČNÍHO PROTOKOLU U DOSPĚLÝCH PACIENTŮ

Základní minimální MR protokol (určený pro sledování průběhu onemocnění

v čase) v souladu s doporučením a vzniklý na základě konsenzu českého expertního radiologicko-neurologického panelu (37) po vzoru MAGNIMS (38) obsahuje (viz tab. 1, obr. 7):

- **Sagitální 3D FLAIR** – klíčová sekvence (s rekonstrukcemi v transverzální rovině, možné i s potlačením tuku), při nižší kvalitě se doplňuje **T2 vážený obraz v transverzální rovině**
- **DWI**

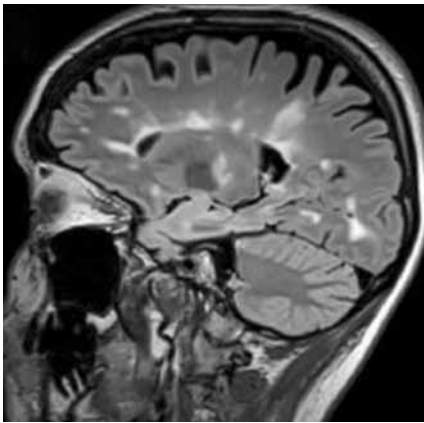
Lze-li, je doporučeno za účelem standardizovaného měření atrofie doplnit:

- **T1 vážený obraz 3D** (s izotropním voxelom s vysokým rozlišením)

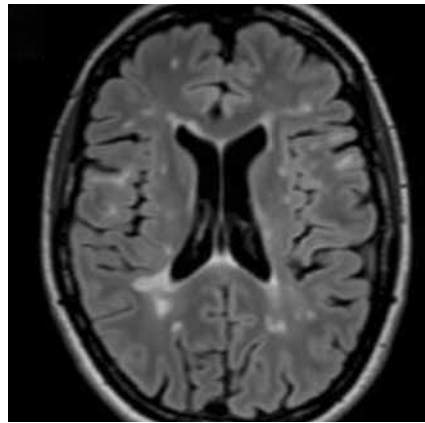
STANDARDIZACE BEZPEČNOSTNÍHO MR MONITORAČNÍHO PROTOKOLU

U pacientů s rizikem rozvoje progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML) je nutné pacienty sledovat v bezpečnostním protokolu. Ten by dle konsenzu radiologicko-neurologického panelu (37) měl obsahovat (viz tab. 1, obr. 8):

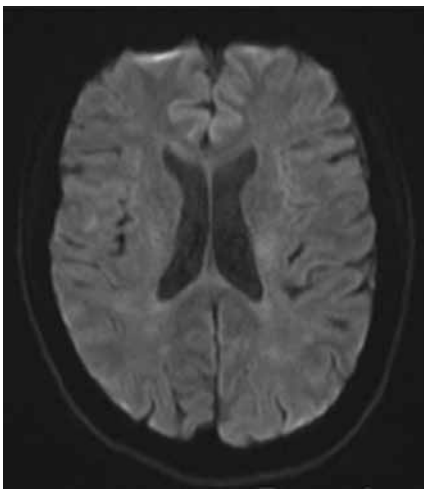
7a



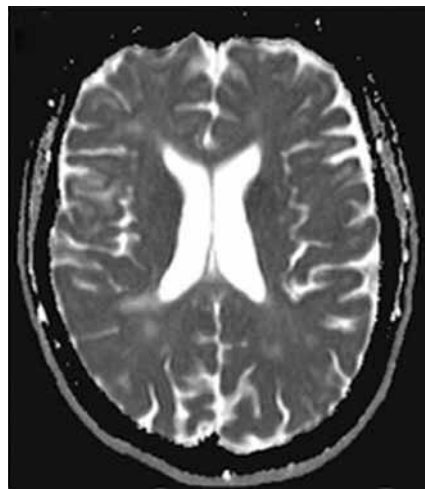
7b



7c



7d

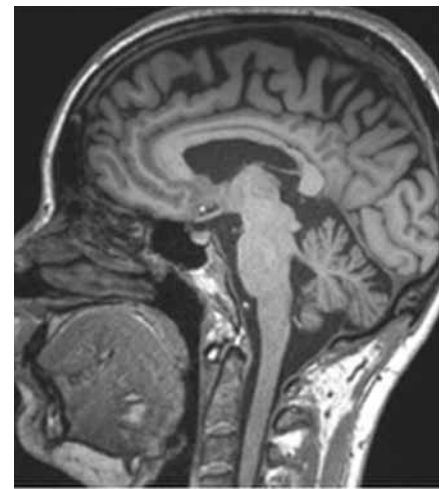


7

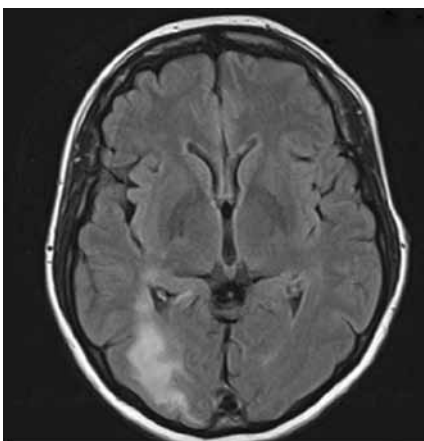
Bazální monitorační protokol: 3D FLAIR (a); s transverzální rekonstrukcí (b); difúzně vážené zobrazení (c, d); ideálně doplněné o 3D T1 pro měření atrofie (e)

Basal monitoring protocol: 3D FLAIR (a); with transverse reconstruction (b); diffusion-weighted image ©; ideally supplemented with 3D T1 to measure atrophy (d)

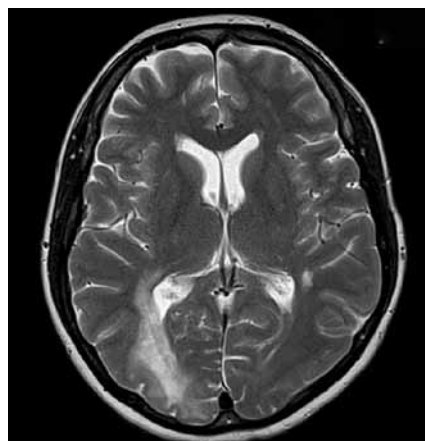
7e



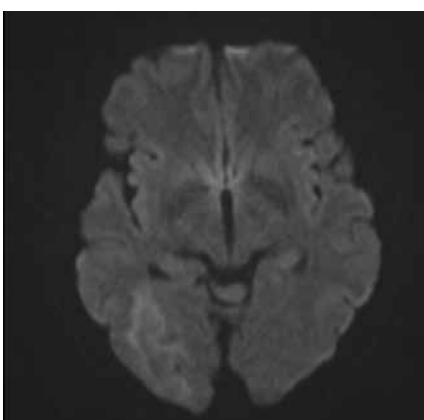
8a



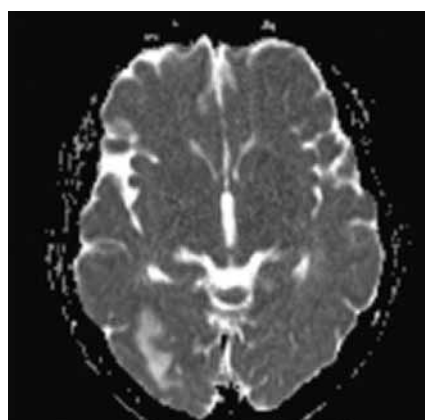
8b



8c



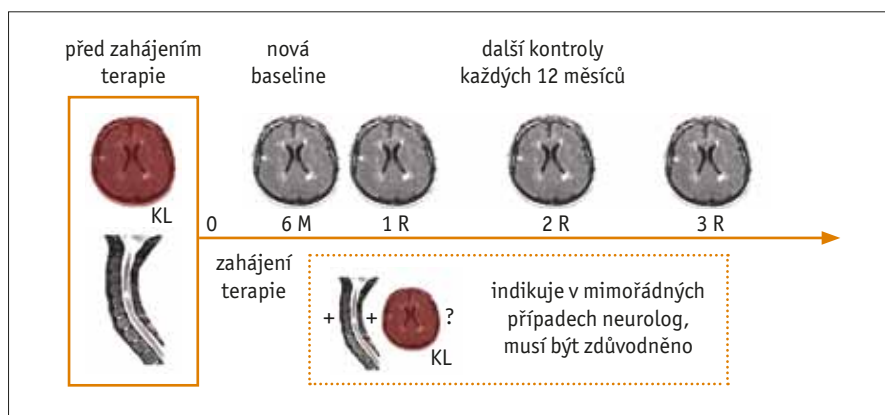
8d



8

Bezpečnostní monitorační protokol skládající se z FLAIR (a), T2 váženého obrazu (b) a difúzně váženého zobrazení (DWI; c, d). Pacient s RS a progresivní multifokální leukoencefalopatií – je patrné difúzní ložisko zvýšeného signálu okcipitálně l.dx zasahující i temporálně (v bílé hmotě), méně i parietálně a do kortexu (a); v T2 váženém obraze nehomogenní hypersignální ložisko (b); okrajově je patrná restrikce difuze (c); hyposignální korelát na ADC mapě (d).

Safety monitoring protocol consisting of FLAIR (a), T2-weighted image (b), and diffusion-weighted image (DWI; c, d). Patient with MS and progressive multifocal leukoencephalopathy, a diffuse focus of increased signal is seen occipitally l.dx, extending temporally in the white matter, and less so parietally and into the cortex (a); inhomogeneous hypersignal on T2 weighted image (b); marginally diffusion restriction is seen (c); hyposignal correlate on ADC map (d).



9 Logistika MR monitorace, načasování jednotlivých MR kontrol

Logistics of MRI monitoring, control scheduling

KL – kontrastní látka/contrast agent

- **sagitální 3D FLAIR** – klíčová sekvence (s rekonstrukcemi v transverzální rovině)
- **T2 vážený obraz v transverzální rovině**
- **DWI**

STANDARDIZACE MR ŽÁDANKY

Pro zefektivnění spolupráce mezi neurologem a radiologem, ale i pro umožnění využívání příslušných standardizovaných protokolů, je zásadní uvést na žádanku veškeré potřebné informace. Primárně je nutné, aby zazněl vysoký stupeň podezření na RS, v ideálním případě explicitní žádost o diagnostický protokol pro RS. S výhodou je přímá domluva termínu mezi neurologem na konkrétním spolupracujícím radiologickém pracovišti. Při vágním uvedení informací na žadance a přenechání objednání termínu na pacientovi může dojít k časové prodlevě v diagnostickém procesu, potažmo pozdějšímu zahájení léčby (51). Žádanka na monitorační MR vyšetření pro sledování aktivity nemoci by měla obsahovat informaci o diagnóze RS, fenotypu, typu léčby a přítomnosti klinické aktivity. V záhlaví by měla být uvedena žádost o MR monitorační protokol RS s požadavkem na vyhodnocení MR aktivity. V případě žádosti o bezpečnostní protokol je nutné uvést tuto informaci v záhlaví, zároveň je zásadní uvést informaci o vysokém riziku PML + eventuálně přítomnosti atypického klinického příznaku. Informace o typu protokolu již při objednávání pacienta

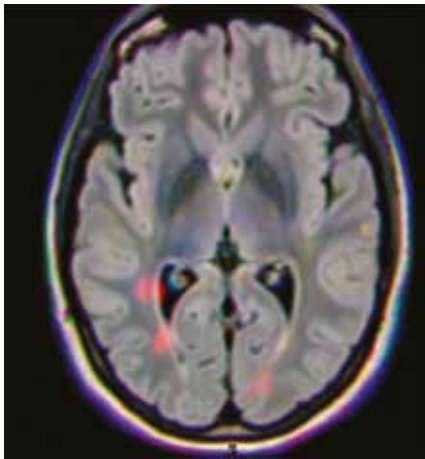
je klíčová i z hlediska plánování vyhrazeného času pro vyšetření. Časově nejdelší je protokol diagnostický, který vždy obsahuje jak MR mozku, tak i míchy. Úzká spolupráce mezi radiologem a neurologem a správnost indikací jsou tak prevencí zahlcení radiologického pracoviště delším protokolem u neindikovaných pacientů, kde kritériem pro RS je například jen nízký věk pacienta se zcela nespecifickým klinickým příznakem.

STANDARDIZACE MANAGEMENTU MONITORACE

- **Frekvence vyšetření** (obr. 9). MR mozku a míchy je nutné provést v diagnostickém protokolu před zahájením léčby (optimálně ne déle než 3 měsíce před jejím zahájením). Rebaseline MR mozku (nové vstupní vyšetření) je na stejném přístroji v monitoračním protokolu doporučeno následně provést vždy po 6 měsících po zahájení nebo změně terapie. Další monitorace by měla probíhat každých 12 měsíců (tento interval je v rámci monitorace nutné dodržovat, vyhneme se tím i nutnosti dalších aplikací kontrastní látky, které jsou doporučovány v případě přesáhnutí dvanáctiměsíčního intervalu). Vyšetření míchy není součástí základního monitoračního protokolu, požadavek na zařazení do monitoračního protokolu musí neurolog uvést na žádanku. Zařazení MR míchy do monitoračního protokolu je doporučeno

zejména u pacientů s dominantní míšní symptomatikou nebo tam, kde u pacienta progreduje klinické postižení, které nelze vysvětlit nálezem na MR mozku (minimální či stabilní ložiskový nález) (38). Při národních standardizacích se diskutuje i zvažování zařazení pravidelné MR míchy (částečné – po Th4) s delším intervalem (např. jednou za 2–3 roky) (52).

- **Bezpečnostní monitorace.** Zobrazení v bezpečnostním monitoračním protokolu by mělo probíhat u pacientů s pozitivitou protilátkového indexu viru Johna Cunninghama (JCV). První vyšetření se provádí po 18 měsících léčby a dále s tříměsíčním intervalem až do 12 měsíců po ukončení léčby natalizumabem pro možný vznik tzv. carry over PML (53).
- **Těhotenství a laktace.** V těhotenství se v prvním trimestru MR vyšetření neprovádí, ve druhém nebo třetím může být MR vyšetření provedeno, vždy ale bez podání kontrastní látky (z důvodu přestupu kontrastu do fetálního oběhu). Po porodu již žádná omezení pro MR monitoraci ani aplikaci kontrastní látky nejsou. Do mateřského mléka se dostává kontrastní látka jen v zanedbatelném množství a současná doporučení Evropské společnosti urogenitální radiologie již dřívější pokyn přerušování laktace na 24 hodin po podání gadoliniové kontrastní látky neudávají (54). V případě porodu je nutné provést s odstupem do 3 měsíců rebaseline MR vyšetření.
- **Podání kontrastní látky** (obr. 10). Je již v běžných jednorozhodných kontrolách nahrazeno vyhodnocením aktivních (nových či zvětšených lézí) ložisek. Tento postup se ukázal jako senzitivnější marker aktivity (téměř řádový rozdíl v detekci aktivních ložisek nativně než při vyhodnocení postkontrastně se zvýrazňujících ložisek) (55). Podání kontrastní látky je nutné provést před zahájením léčby v rámci diagnostického protokolu viz výše (s výjimkou pacientů s kontraindikací pro aplikaci gadoliniové kontrastní látky nebo při zcela negativním ložiskovém nález), dále pak pouze ve specifických případech dle dohody radiologa a neurologa. Indikovat podání kontrastní látky v rámci monitorace musí neurolog, na žadance je nutné



10 **Vyhodnocení aktivních ložisek** (nových/zvětšených; červeně označena) s pomocí automatických softwarů pro jejich detekci (jsou-li k dispozici)

Evaluation of active foci (new/enlarged; marked in red) with automated detection software (if available)

adekvátně zdůvodnit tuto indikaci (například při plánování eskalace léčby či podezření na koincidenci s jiným onemocněním). Poté bude MR s kontrastní látkou se souhlasem radiologa provedena, nejsou-li kontraindikace. I v doporučení MAGNIMS (38) je zmíněno použití kontrastní látky pouze v přesně definovaných situacích – před zahájením léčby a při koincidenci s jiným onemocněním. Uvedeno je podání kontrastní látky i pro prokázání aktivity při absenci referenčního skenu, v rámci monitorace po 1. roce léčby v případě, že není řádně provedena rebase-line, a v případě monitoračních návštěv delších než 12 měsíců. Při standardizované monitoraci, respektive při správném naplánování monitoračních návštěv, je však podání kontrastní látky v těchto případech zbytečné.

- **Konzistence.** Vyšetření MR by optimálně mělo probíhat u jednotlivých pacientů vždy na stejném přístroji s nutností zachování stejného příslušného protokolu a parametrů. V mimořádných situacích (výměna nebo upgrade přístroje) je nutné maximálně přiblížit protokol, aby bylo vyšetření co nejlépe porovnatelné.
- **Management termínů vyšetření.** Za správné objednávání termínů s přihlédnutím ke standardizovanému plánování kontrol odpovídá neurolog, ideální je žádanku dodat v co největším předstihu před samotným vyšetřením. To umožní MR pracovní

lépe rozplánovat termíny vyšetření. Při chybném plánování termínů může docházet k vyšší nutnosti podávání kontrastní látky.

STANDARDIZACE POPISU

Posledním, ale neméně významným bodem konsenzu, je důležitost a forma standardizovaného popisu MR v rámci jak diagnostického, tak monitoračního protokolu (tab. 3, 4). Standardizace popisů i jejich závěrů je trendem napříč obory i státy. Umožňuje zrychlení práce radiologů i snadnější terapeutické rozhodování neurologů na základě znalosti všech zásadních MR informací nutných k určení prognózy i vhodné léčby (56, 57). Při prvotní diagnostice je zásadní zejména uvedení přítomnosti DIS a DIT a přítomnosti negativních prognostických markerů (větší počet ložisek, přítomnost

infratentoriálních, intramedulárních, ale i kortikálních lézí, postkontrastní sycení, černé díry, míra atrofie). Důraz by měl být kladen na přesné vyhodnocení periventrikulárních a juxtakortikálních ložisek. Mezi juxtakortikální ložiska by neměla být chybně započítávána ložiska v hluboké bílé hmotě, ale pouze ta, která jsou ve viditelném kontaktu s kortexem. Opomenout nelze (s ohledem na detekci subklinické aktivity a úhradová kritéria) ani počet nových a zvětšujících se lézí v jednotlivých lokalizacích i celkově (obr. 10, 11). Dostatečné se zdá být semi-kvantitativní hodnocení dle schématu: 1, 2, 3, > 3 ložisek v oblastech důležitých z hlediska diagnostiky, predikce závažnosti onemocnění či aktivity, s vyhodnocením celkového počtu ložisek ve schématu přesně do 20, dále 20–50, 50–100, reflektující i doporučení MAGNIMS (38).

Pro vyhodnocení MR monitoračního protokolu je s výhodou použití

Tab. 3. Standardní diagnostický popis MR

Table 3. Standardized diagnostic MRI report

MR PROTOKOL: DIAGNOSTICKÝ

Supratentoriálně (počty ložisek):

- periventrikulárně: 0, 1, 2, 3, více
- v hluboké bílé hmotě: 0, 1, 2, 3, více
- juxtakortikálně: 0, 1, 2, 3, více
- kortikálně: 0, 1, 2, 3, více
- ložiska v centrální šedi: 0, 1, 2, 3, více

Infratentoriálně (počty ložisek):

- mozeček: 0, 1, 2, 3, více
- mezencefalon: 0, 1, 2, 3, více
- pons: 0, 1, 2, 3, více
- oblongáta: 0, 1, 2, 3, více

Mícha – vyšetřena po obratlové tělo ...

- intramedulární ložiska: 0, 1, 2, 3, více
- difuzní změny: ne/ano

Atrofie

- kortikální atrofie žádná/mírná/střední/těžká
- regionální atrofie ano/ne, oblast

KL aplikována: ne/ano, postkontrastní zvýraznění ložisek: ne/ano, počet

Splývavá ložiska: ano/ne

Celkový počet ložisek (přesně do 20, ostatní ke zvážení, odhad 20–50, 50–100, nelze spočítat)

Nález typický pro RS: ano/ne

Nález více typický pro jiné onemocnění

Vedlejší nález: ne/ano – jaký

Závěr

Na MR mozku je celkem patrné ... ložisek.
Nález splňuje DIS ano/ne.
Nález splňuje DIT ano/ne.
Jsou přítomny negativní prognostické markery – ano/ne, infratentoriální ložiska – počet, intramedulární ložiska – počet.
Je patrná porušená HEB ne/ano, počet postkontrastně se sytících ložisek.
Nález je typický pro RS/nález je více typický pro jiné onemocnění.

Tab. 4. Standardní monitorační popis MR

Table 4. Standardized monitoring MRI report

MR PROTOKOL: MONITORAČNÍ

Supratentoriálně (počty ložisek):

- periventrikulárně: 0, 1, 2, 3, více
- v hluboké bílé hmotě: 0, 1, 2, 3, více
- juxtakortikálně: 0, 1, 2, 3, více
- kortikálně: 0, 1, 2, 3, více
- ložiska v centrální šedi: 0, 1, 2, 3, více

Infratentoriálně (počty ložisek):

- mozeček: 0, 1, 2, 3, více
- mezencefalon: 0, 1, 2, 3, více
- pons: 0, 1, 2, 3, více
- oblongáta: 0, 1, 2, 3, více

Mícha – vyšetřena po obratlové tělo ...

- intramedulární ložiska: 0, 1, 2, 3, více
- difuzní změny: ne/ano

Atrofie

- kortikální atrofie žádná/mírná/střední/těžká
- regionální atrofie ano/ne, oblast

KL aplikována: ne/ano, postkontrastní zvýraznění ložisek: ne/ano, počet

Splývavá ložiska: ano/ne

Aktivní ložiska (nová/zvětšená od poslední kontroly – datum): ne/ano, počet

Celkový počet ložisek (přesně do 20, ostatní ke zvážení, odhad 20–50, 50–100, nelze spočítat)

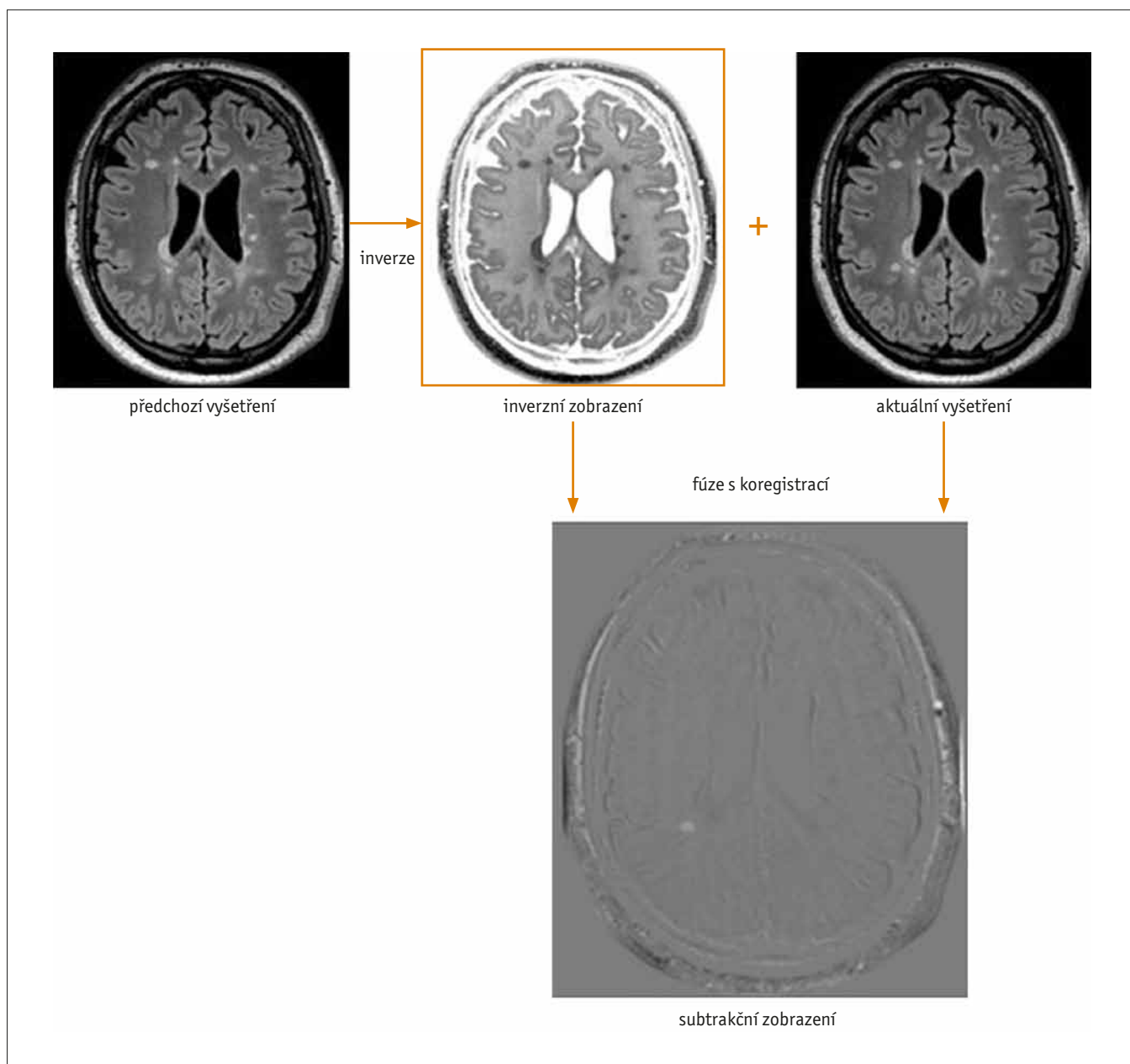
Vedlejší nález: ne/ano – jaký

Závěr

Na MR mozku je patrná MR aktivita ne/ano – celkový počet aktivních ložisek, lokalizace ložisek.

Je přítomna atrofie (mírná/střední/těžká). (Pokud se podávala KL, v popisu: Je patrná porušená HEB ne/ano, počet postkontrastně se sytících ložisek).

Je vedlejší nález ne/ano – jaký.



11 Použití fúze s koregistrací k vyhodnocení aktivních ložisek Using fusion with coregistration to evaluate active lesions

automatických postprocessingových technik, které zrychlují a unifikují vyhodnocení aktivních ložisek. K dispozici jsou softwary v rámci vyhodnocovacích konzolí výrobců skenerů (např. 3D koregistrovaná fúze se subtrahcí) (obr. 11), volně dostupné softwary (např. ITK-SNAP) (58) nebo akademické softwary vyvinuté na jednotlivých pracovištích (obr. 10) (59). U aktivních ložisek je třeba uvést nejen jejich počet, ale i lokalizaci. Při přítomnosti alespoň jednoho z negativních prognostických markerů (ložisko infratentoriálně, intramedulárně, či ložisko s porušenou hematoencefalickou bariérou) je možné pacientovi nasadit vysoce efektivní

chorobu-modifikující terapii již od počátku onemocnění. Objeví-li se v průběhu terapie na MR tři aktivní ložiska, je v současnosti také možné eskalovat terapii pouze na základě zobrazení i při absenci nové klinické symptomatiky. Současný trend a stále se rozšiřující portfolio terapeutických možností RS vede ke stále větší poptávce po přesném vyhodnocení ložiskového MR nálezu. Do budoucna pak lze předpokládat ještě významnější implementaci MR nálezu do indikačních i úhradových kritérií.

ZÁVĚR

MR zobrazení prošlo v kontextu RS velkým vývojem a jeho role v managementu tohoto onemocnění je stále na vzestupu. Příkladem snad již brzy zavedeným i do praxe je zvýšená diagnostická specifita při rozšíření protokolu o DIR a SWI nebo možnost stratifikace ložisek s identifikací PIRA. Zásadní změnou je také implementace MR do indikačních a úhradových kritérií. Nález na MR může zpřístupnit pacientovi vysoce efektivní terapii již od stanovení diagnózy či eskalaci terapie na základě pouze subklinické aktivity. Díky multidisciplinární spolupráci radiologa a neurologa je tak možné

v mnohých případech předejít trvalému postižení a pohybovat se v rozmezí individuální mozkové rezervy. Proto je klíčové, aby byl pacient s pomocí MR správně diagnostikován, a to pomocí dostatečně senzitivního protokolu s uvedením negativních prognostických markerů. Aby byl při monitoraci zachován princip stálosti

(s cílem co nejvyšší senzitivity pro zachycení i subklinické aktivity nemoci), je doporučeno využít vždy stejný protokol a MR přístroj. Normované popisy pak vedle přehlednosti poskytnou unikátní kompletní data z reálné klinické praxe, a pomohou tak při jednání s regulátory preskripcí. Management užití MR u RS

není jen v systému protokolů a popisu nálezů, ale i v celkovém systému logistiky. První kroky k nastolení unifikovaného postupu napříč Českou republikou přináší tento konsenzus českého expertního radiologicko-neurologického panelu podpořený ČNRS a SKNIL. ●

LITERATURA

1. **Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al.** Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2018; 17(2): 162–173. doi:10.1016/S1474-4422(17)30470-2
2. **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(4): 307–316. doi:10.1016/S1474-4422(20)30067-3
3. **Prosperini L, Mancinelli CR, Solaro CM, et al.** Induction Versus Escalation in Multiple Sclerosis: A 10-Year Real World Study. *Neurotherapeutics.* 2020; 17(3): 994–1004. doi:10.1007/S13311-020-00847-0
4. **Harding K, Williams O, Willis M, et al.** Clinical Outcomes of Escalation vs Early Intensive Disease-Modifying Therapy in Patients With Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol.* 2019; 76(5): 536–541. doi:10.1001/JAMANEUROL.2018.4905
5. **Uher T, Krasensky J, Malpas C, et al.** Evolution of Brain Volume Loss Rates in Early Stages of Multiple Sclerosis. *Neurology(R) neuroimmunology & neuroinflammation* 2021; 8(3). doi:10.1212/NXI.0000000000000979
6. **Brown JW, Coles A, Horakova D, et al.** Association of Initial Disease-Modifying Therapy With Later Conversion to Secondary Progressive Multiple Sclerosis. *JAMA* 2019; 321(2): 175–187. doi:10.1001/JAMA.2018.20588
7. **Hrnciarova T, Drahota J, Spelman T, et al.** Does initial high efficacy therapy in multiple sclerosis surpass escalation treatment strategy? A comparison of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis in the Czech and Swedish national multiple sclerosis registries. *Mult Scler Relat Disord.* 2023; 76. doi:10.1016/J.MSARD.2023.104803
8. **Spelman T, Magyari M, Piehl F, et al.** Treatment Escalation vs Immediate Initiation of Highly Effective Treatment for Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Data From 2 Different National Strategies. *JAMA Neurol.* 2021; 78(10): 1197–1204. doi:10.1001/JAMANEUROL.2021.2738
9. **Šťastná D, Seňavová J, Andělová M.** Interní komorbidity a komplikace terapie roztroušené sklerózy – nenechte se zaskočit! *Vnitř. Lék.* 2023; 69(5): 294–298. doi:10.36290/vnl.2023.058
10. **Cortese R, Giorgio A, Severa G, De Stefano N.** MRI Prognostic Factors in Multiple Sclerosis, Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder, and Myelin Oligodendrocyte Antibody Disease. *Front Neurol.* 2021; 12. doi:10.3389/FNEUR.2021.679881
11. **Tintore M, Rovira À, Río J, et al.** Defining high, medium and low impact prognostic factors for developing multiple sclerosis. *Brain* 2015; 138(Pt 7): 1863–1874. doi:10.1093/BRAIN/AWV105
12. **Fisniku LK, Brex PA, Altmann DR, et al.** Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. *Brain* 2008; 131(3): 808–817. doi:10.1093/BRAIN/AWM329
13. **Tintore M, Rovira A, Arrambide G, et al.** Brainstem lesions in clinically isolated syndromes. *Neurology* 2010; 75(21): 1933–1938. doi:10.1212/WNL.0B013E3181FEB26F
14. **Preziosa P, Rocca MA, Mesaros S, et al.** Relationship between damage to the cerebellar peduncles and clinical disability in multiple sclerosis. *Radiology* 2014; 271(3): 822–830. doi:10.1148/RADIOL.13132142
15. **Brownlee WJ, Hardy TA, Fazekas F, Miller DH.** Diagnosis of multiple sclerosis: progress and challenges. *Lancet* 2017; 389(10076): 1336–1346. doi:10.1016/S0140-6736(16)30959-X
16. **Swanton JK, Fernando KT, Dalton CM, et al.** Early MRI in optic neuritis: the risk for disability. *Neurology* 2009; 72(6): 542–550. doi:10.1212/01.WNL.0000341935.41852.82
17. **Rush CA, Maclean HJ, Freedman MS.** Aggressive multiple sclerosis: proposed definition and treatment algorithm. *Nat Rev Neurol.* 2015; 11(7): 379–389. doi:10.1038/NRNEUROL.2015.85
18. **Calabrese M, Poretto V, Favaretto A, et al.** Cortical lesion load associates with progression of disability in multiple sclerosis. *Brain* 2012; 135(Pt 10): 2952–2961. doi:10.1093/BRAIN/AWS246
19. **Kubala Havrdová E, Nytrová P.** Klinický doporučený postup pro diagnostiku a léčbu roztroušené sklerózy a neuromyelitis optica a onemocnění jejího širšího spektra 2023.
20. **Uher T, Havrdova E, Sobisek L, et al.** Is no evidence of disease activity an achievable goal in MS patients on intramuscular interferon beta-1a treatment over long-term follow-up? *Mult Scler.* 2017; 23(2): 242–252. doi:10.1177/1352458516650525
21. **Montalban X, Gold R, Thompson AJ, et al.**ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2018; 24(2): 96–120. doi:10.1177/1352458517751049
22. **Tsantes E, Curti E, Collura F, Bazzurri V, Fiore A, Granella F.** Five- and seven-year prognostic value of new effectiveness measures (NEDA, MEDA and six-month delayed NEDA) in relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 2020; 414. doi:10.1016/J.JNS.2020.116827
23. **Giovannoni G, Popescu V, Wuerfel J, et al.** Smouldering multiple sclerosis: the “real MS.” *Ther Adv Neurol Disord.* 2022; 15. doi:10.1177/17562864211066751
24. **Macaron G, Ontaneda D.** Diagnosis and Management of Progressive Multiple Sclerosis. *Biomedicines* 2019; 7(3). doi:10.3390/BIOMEDICINES7030056
25. **Tur C, Carbonell-Mirabent P, Cobo-Calvo Á, et al.** Association of Early Progression Independent of Relapse Activity With Long-term Disability After a First Demyelinating Event in Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol.* 2023; 80(2): 151–160. doi:10.1001/JAMANEUROL.2022.4655
26. **Šťastná D, Menkyová I, Horáková D.** Progresivní roztroušená skleróza ve světle nejnovějších poznatků. *Cesk Slov Neurol N.* 2023; 86/119(1): 10–17. doi:10.48095/cccsnn202310
27. **Elliott C, Rudko DA, Arnold DL, et al.** Lesion-level correspondence and longitudinal properties of paramagnetic rim and slowly expanding lesions in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* 2023; 29(6): 680–690. doi:10.1177/13524585231162262/ASSET/IMAGES/LARGE/10.1177_13524585231162262-FIG3. JPEG

28. **Pandit L.** No Evidence of Disease Activity (NEDA) in Multiple Sclerosis – Shifting the Goal Posts. *Ann Indian Acad Neurol.* 2019; 22(3): 261–263. doi:10.4103/AIAN.AIAN_159_19
29. **Contentti EC, Correale J.** Current Perspectives: Evidence to Date on BTK Inhibitors in the Management of Multiple Sclerosis. *Drug Des Devel Ther.* 2022; 16: 3473–3490. doi:10.2147/DDDT.S348129
30. **Kaul M, End P, Cabanski M, et al.** Remibrutinib (LOU064): A selective potent oral BTK inhibitor with promising clinical safety and pharmacodynamics in a randomized phase I trial. *Clin Transl Sci.* 2021; 14(5): 1756–1768. doi:10.1111/CTS.13005
31. **Dolgin E.** BTK blockers make headway in multiple sclerosis. *Nat Biotechnol.* 2021; 39(1): 3–5. doi:10.1038/S41587-020-00790-7
32. **Bhargava P, Kim S, Reyes AA, et al.** Imaging meningeal inflammation in CNS autoimmunity identifies a therapeutic role for BTK inhibition. *Brain* 2021; 144(5): 1396–1408. doi:10.1093/BRAIN/AWAB045
33. **Krämer J, Bar-Or A, Turner TJ, Wiendl H.** Bruton tyrosine kinase inhibitors for multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol.* 2023; 19(5): 289–304. doi:10.1038/S41582-023-00800-7
34. **Montalban X, Arnold DL, Weber MS, et al.** Placebo-Controlled Trial of an Oral BTK Inhibitor in Multiple Sclerosis. *NEJM* 2019; 380(25): 2406–2417. doi:10.1056/NEJM0A1901981/SUPPL_FILE/NEJM0A1901981_DATA-SHARING.PDF
35. **Reich DS, Arnold DL, Vermersch P, et al.** Safety and efficacy of tolebrutinib, an oral brain-penetrant BTK inhibitor, in relapsing multiple sclerosis: a phase 2b, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2021; 20(9): 729–738. doi:10.1016/S1474-4422(21)00237-4
36. **Stastna D, Drahota J, Lauer M, et al.** The Czech National MS Registry (ReMuS): Data trends in multiple sclerosis patients whose first disease-modifying therapies were initiated from 2013 to 2021. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* Published online April 28, 2023. doi:10.5507/BP.2023.015
37. **Vaněčková M, Horáková D, Stastna D, et al.** Standardizace využití MR v managementu roztroušené sklerózy. Konsenzus českého expertního radiologicko-neurologického panelu. *Cesk Slov Neurol N.* 2024; 87/120(1): 69–77. doi:10.48095/ccsnn202469
38. **Wattjes MP, Ciccarelli O, Reich DS, et al.** 2021 MAGNIMS–CMSC–NAIMS consensus recommendations on the use of MRI in patients with multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2021; 20(8): 653–670. doi:10.1016/S1474-4422(21)00095-8
39. **Vaněčková M, Adámek D, Horáková D.** Vyšetřovací MR protokoly pro diagnostiku a monitoraci aktivity u onemocnění roztroušené sklerózy. *Neurol Praxi* 2022; 23(Suppl CH): 3–14.
40. **Vaněčková M, Horáková D.** Současná doporučení pro využití MR u onemocnění roztroušené sklerózy v klinické praxi *Neurol Praxi* 2023; 24(4): 300–308.
41. **Eisele P, Szabo K, Griebe M, et al.** Reduced diffusion in a subset of acute MS lesions: a serial multiparametric MRI study. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2012; 33(7): 1369–1373. doi:10.3174/AJNR.A2975
42. **Maggi P, Absinta M, Grammatico M, et al.** Central vein sign differentiates Multiple Sclerosis from central nervous system inflammatory vasculopathies. *Ann Neurol.* 2018; 83(2): 283–294. doi:10.1002/ANA.25146
43. **Clarke MA, Samaraweera APR, Falah Y, et al.** Single Test to ARrive at Multiple Sclerosis (STAR-MS) diagnosis: A prospective pilot study assessing the accuracy of the central vein sign in predicting multiple sclerosis in cases of diagnostic uncertainty. *Mult Scler.* 2020; 26(4): 433–441. doi:10.1177/1352458519882282
44. **Sinnecker T, Clarke MA, Meier D, et al.** Evaluation of the Central Vein Sign as a Diagnostic Imaging Biomarker in Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol.* 2019; 76(12): 1446–1456. doi:10.1001/JAMANEUROL.2019.2478
45. **Mistry N, Dixon J, Tallantyre E, et al.** Central Veins in Brain Lesions Visualized With High-Field Magnetic Resonance Imaging: A Pathologically Specific Diagnostic Biomarker for Inflammatory Demyelination in the Brain. *JAMA Neurol.* 2013; 70(5): 623–628. doi:10.1001/JAMANEUROL.2013.1405
46. **Maggi P, Sati P, Nair G, et al.** Paramagnetic Rim Lesions are Specific to Multiple Sclerosis: An International Multicenter 3T MRI Study. *Ann Neurol.* 2020; 88(5): 1034–1042. doi:10.1002/ANA.25877
47. **Harrison DM, Li X, Liu H, et al.** Lesion Heterogeneity on High-Field Susceptibility MRI Is Associated with Multiple Sclerosis Severity. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2016; 37(8): 1447. doi:10.3174/AJNR.A4726
48. **Absinta M, Sati P, Masuzzo F, et al.** Association of Chronic Active Multiple Sclerosis Lesions With Disability In Vivo. *JAMA Neurol.* 2019; 76(12): 1474–1483. doi:10.1001/JAMANEUROL.2019.2399
49. **Absinta M, Sati P, Schindler M, et al.** Persistent 7-tesla phase rim predicts poor outcome in new multiple sclerosis patient lesions. *J Clin Invest.* 2016; 126(7): 2597–2609. doi:10.1172/JCI86198
50. **Suthiphosuwana S, Sati P, Guenette M, et al.** The Central Vein Sign in Radiologically Isolated Syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2019; 40(5): 776–783. doi:10.3174/AJNR.A6045
51. **Uher T, Adzima A, Srpova B, et al.** Diagnostic delay of multiple sclerosis: prevalence, determinants and consequences. *Mult Scler.* 2023; 29(11–12): 1437–1451. doi:10.1177/13524585231197076
52. **Tomassini V, Sinclair A, Sawlani V, et al.** Diagnosis and management of multiple sclerosis: MRI in clinical practice. *J Neurol.* 2020; 267(10): 2917–2925. doi:10.1007/S00415-020-09930-0
53. **Toorop AA, van Lierop ZYG, Strijbis E, et al.** Mild progressive multifocal leukoencephalopathy after switching from natalizumab to ocrelizumab. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2020; 8(1): e904. doi:10.1212/NXI.0000000000000904.
54. **ESUR GUIDELINES ON CONTRAST AGENTS | esur.org.** Accessed November 26, 2023. <https://www.esur.org/esur-guidelines-on-contrast-agents/>
55. **Alessandrino F, Pichiechio A, Mallucci G, et al.** Do MRI Structured Reports for Multiple Sclerosis Contain Adequate Information for Clinical Decision Making? *AJR Am J Roentgenol.* 2018; 210(1): 24–29. doi:10.2214/AJR.17.18451
56. **Eichinger P, Schön S, Pongratz V, et al.** Accuracy of Unenhanced MRI in the Detection of New Brain Lesions in Multiple Sclerosis. *Radiology* 2019; 291(2): 429–435. doi:10.1148/radiol.2019181568
57. **Lee JK, Bermel R, Bullen J, Ruggieri P, Jones SE.** Structured Reporting in Multiple Sclerosis Reduces Interpretation Time. *Acad Radiol.* 2021; 28(12): 1733–1738. doi:10.1016/J.ACRA.2020.08.006
58. **Eichinger P, Schön S, Pongratz V, Wiestler H, Zhang H, Bussas M, Hoshi MM, Kirschke J, Berthele A, Zimmer C, Hemmer B, Mühlau M, Wiestler B.** Accuracy of Unenhanced MRI in the Detection of New Brain Lesions in Multiple Sclerosis. *Radiology* 2019; 291(2): 429–435.
59. **Vaneckova M, Piredda GF, Anelova M, et al.** Periventricular gradient of T1 tissue alterations in multiple sclerosis. *Neuroimage Clin.* 2022; 34: 103009. doi:10.1016/j.nicl.2022.103009.