

přehledový článek

Radiologicky izolovaný syndrom (nová kritéria) – posun RS diagnostiky do preklinického stadia

Radiologically isolated syndrome (new criteria) – shifting MS diagnosis to preclinical stage

Manuela Vaněčková¹, Pavel Ryška², Eva Kubala Havrdová³

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

²Radiologická klinika LF UK a FN, Hradec Králové

³Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd 1. LF UK a VFN, Praha

Hlavní stanovisko práce

Článek objasňuje radiologicky izolovaný syndrom a uvádí nejnovější revizi diagnostických kritérií. Jedná se o náhodně zjištěný obraz na magnetické rezonanci typický pro roztroušenou sklerózu u pacienta, který nemá žádné klinické příznaky pro toto onemocnění. Při jeho diagnostice se stanovují rizikové faktory pro konverzi do klinicky definitivní roztroušené sklerózy a hrozícího těžšího průběhu onemocnění.

SOUHRN

Vaněčková M, Ryška P, Kubala Havrdová E. Radiologicky izolovaný syndrom (nová kritéria) – posun RS diagnostiky do preklinického stadia

Radiologicky izolovaný syndrom je definován jako náhodně zjištěný obraz na magnetické rezonanci typický pro roztroušenou sklerózu u pacienta, který nemá žádné klinické příznaky pro toto onemocnění. Tento termín byl poprvé použit včetně definice kritérií v roce 2009. Cílem nových revidovaných kritérií radiologicky izolovaného syndromu z roku 2023 je zajistit přesnou a rychlejší diagnostiku, než umožňovala původní kritéria z roku 2009. Nová kritéria vyžadují alespoň jedno T2 hypersignální ložisko v jedné ze čtyř typických lokalizací pro roztroušenou sklerózu spolu se dvěma z následujících tří znaků: míšní léze, oligoklonální pásy omezené na mozkomíšní mok nebo nové T2 hypersignální ložisko nebo po podání kontrastní látky zvýrazňující se ložisko pozorované na následném vyšetření magnetickou rezonancí. V diagnostice radiologicky izolovaného syndromu se stanovují rizikové faktory pro konverzi do klinicky definitivní roztroušené sklerózy a hrozícího těžšího průběhu

Major statement

The article explains Radiologically Isolated Syndrome and presents the latest revision of the diagnostic criteria. It is a randomly detected magnetic resonance imaging pattern typical of multiple sclerosis in a patient who has no clinical symptoms for the disease. In its diagnosis, risk factors for conversion to clinically definite multiple sclerosis and impending more severe courses of the disease are determined.

SUMMARY

Vaněčková M, Ryška P, Kubala Havrdová E. Radiologically isolated syndrome (new criteria) – shifting MS diagnosis to preclinical stage

Radiologically isolated syndrome (RIS) is defined as an incidental finding on magnetic resonance imaging (MRI) that is typical of multiple sclerosis (MS) in a patient without clinical symptoms of the disease. This term, along with its definition criteria, was first introduced in 2009. The newly revised 2023 RIS criteria aim to provide a more accurate and faster diagnosis compared to the original 2009 criteria. These criteria require at least one T2-hyperintense lesion in one of the four typical locations for MS, along with two of the following three features: spinal cord lesions, oligoclonal bands confined to the cerebrospinal fluid (but absent in the serum), or a new T2-hyperintense lesion (or, after contrast administration, a prominent lesion visible on follow-up MRI scans). An MRI diagnosis of RIS establishes a risk factor for conversion to clinically definite MS and a more severe disease course. These risk factors include the patient's age, the location of the lesions (infratentorial and intramedullary),

Přijato: 31. 1. 2025

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 AZV NU22-04-00193, MZ ČR-RVO-VFN64165; výzkumným programem Univerzity Karlovy Cooperatio, neurovědy a lékařská diagnostika a základní lékařské vědy, projektem Národního ústavu pro neurologický výzkum (Program EXCELES, ID: LX22NP05107) – Financováno Evropskou unií – Next Generation EU.

onemocnění. Jedná se o nižší věk pacienta, lokalizaci ložisek (infratentoriálně a intramedulárně) a přítomnost oligoklonálních páسů v mozkomíšním moku nepřítomných v séru. To je důležité pro zvážení léčebné intervence. Nedávné klinické studie ukázaly, že perorální léčba modifikující průběh onemocnění může u pacientů s radiologicky izolovaným syndromem oddálit první klinickou příhodu nebo jí zabránit. Tento posun diagnostiky a zvažování léčby již v preklinickém stadiu vytváří enormní tlak na precizní diagnostiku a management, aby tito náhodně vytypovaní pacienti byli směřováni do RS center, kde budou dále podrobně vyšetřeni. Revidovaná McDonaldova diagnostická kritéria pro roztroušenou sklerózu z roku 2024 budou klasifikovat osoby s pozitivními dalšími markery z mozkomíšního moku a pokročilými MR biomarkery jako osoby s preklinickou RS, což zdůrazňuje důležitost preciznosti v diagnostice a edukaci jak radiologů, tak neurologů, jakým způsobem postupovat, aby se pacient dostal včas do sledování v centrech vysoce specializované péče pro pacienty s roztroušenou sklerózou.

Klíčová slova: radiologicky izolovaný syndrom, roztroušená skleróza, magnetická rezonance, subklinická fáze, prodromální stadium, diagnostický protokol.

and the presence of oligoclonal bands in the cerebrospinal fluid. These factors are critical when considering therapeutic interventions. Recent clinical trials have demonstrated that oral disease-modifying therapies can delay or prevent the first clinical event in patients with RIS. This shift in diagnosis and treatment considerations to preclinical stages places enormous pressure on ensuring precise diagnosis and management. It is essential that such patients are referred to MS centers for further specialized investigations.

The forthcoming Revised McDonald Criteria of 2024 will classify individuals with additional cerebrospinal fluid markers and advanced MRI biomarkers as having preclinical MS. This highlights the importance of precise diagnosis and the need for radiologists and neurologists to familiarize themselves with the appropriate steps to ensure patients are monitored at highly specialized MS care centers.

Key words: radiology isolated syndrome, multiple sclerosis, magnetic resonance imaging, subclinical, prodromal, diagnostic protocol.

ÚVOD

Radiologicky izolovaný syndrom (RIS) znamená obraz na MR mozku, který je typický pro roztroušenou sklerózu (RS), ale pacient nemá typický příznak svědčící pro toto onemocnění a MR bylo indikováno z nesouvisejících důvodů (1, 2). Toto je považováno za možné subklinické stadium RS. Někteří jedinci mohou zůstat nadále asymptomatictí. U vysokého procenta pacientů (během 15 let 75 %) se však vyvine první klinický příznak RS. Tito nemocní nejčastěji přecházejí do relaps remitentní formy RS, méně i do primárně progresivní (2, 3). RIS nám tak umožňuje vytipovat pacienty, kterým hrozí vznik onemocnění RS. Tato skupina dosud klinicky asymptomatických nemocných představuje výzvu pro možnost precizního sledování pomocí klinických a zobrazovacích vyšetření. Nezbytné je zejména informování pacienta o možnosti osobního ovlivnění vzniku tohoto závažného onemocnění. Tyto možné přístupy se týkají změny životního stylu pacienta (např. ukončení kouření, při nadváze redukce hmotnosti, suplementace vitamínem D). Do budoucna to bude možná i ovlivnění EB viru. Při vyhodnocení rizikových faktorů (pro konverzi i pro těžší

průběh onemocnění) bude pak dalším pravděpodobným postupem zahájení imunomodulační léčby (5).

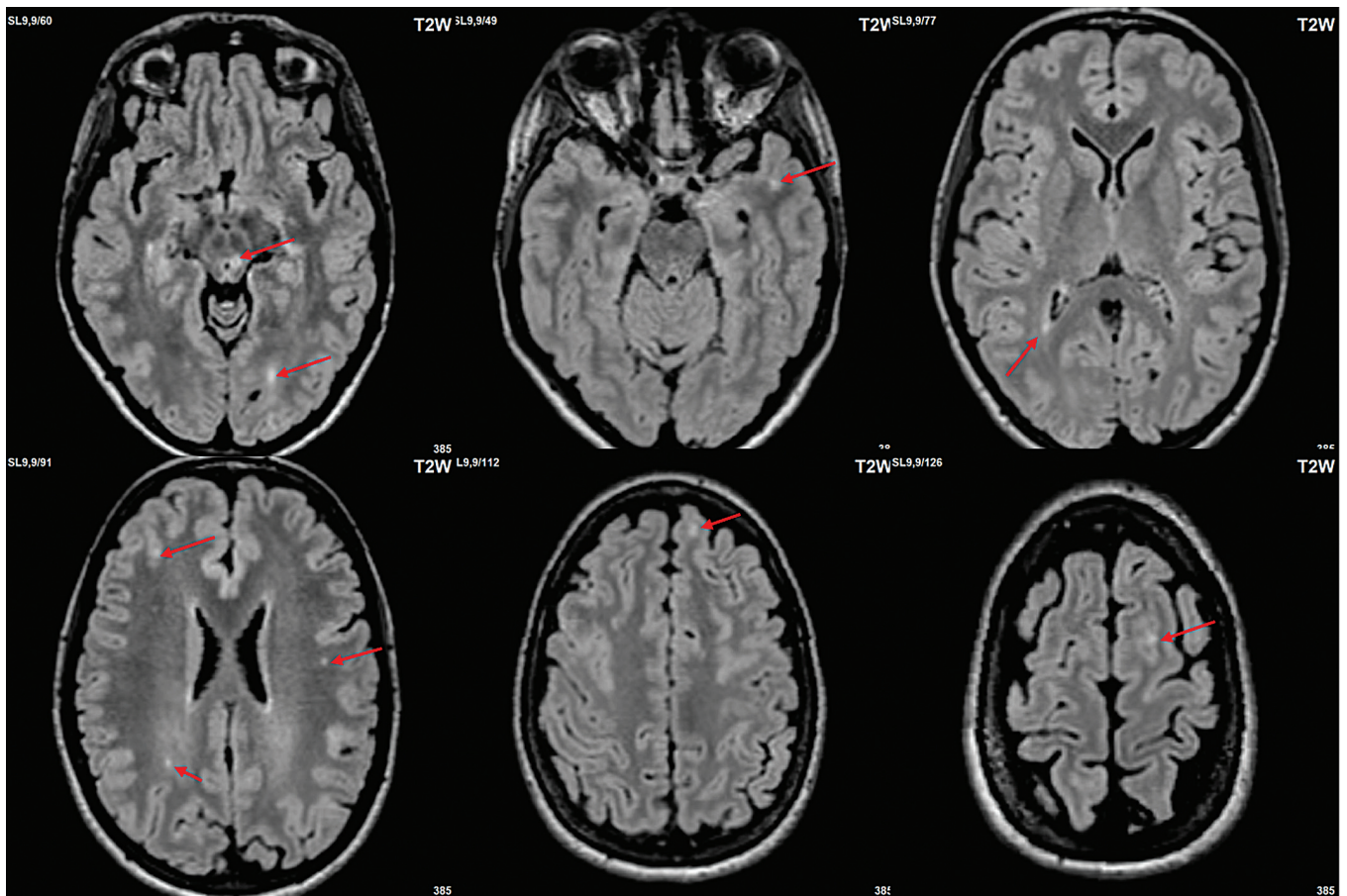
MR vyšetření umožňuje náhodně najít pacienty v riziku vzniku RS a co nejčasnější intervencí zmírnit průběh RS, a dokonce v ideálním případě zabránit klinické manifestaci onemocnění.

DIAGNOSTIKA, DIAGNOSTICKÁ KRITÉRIA

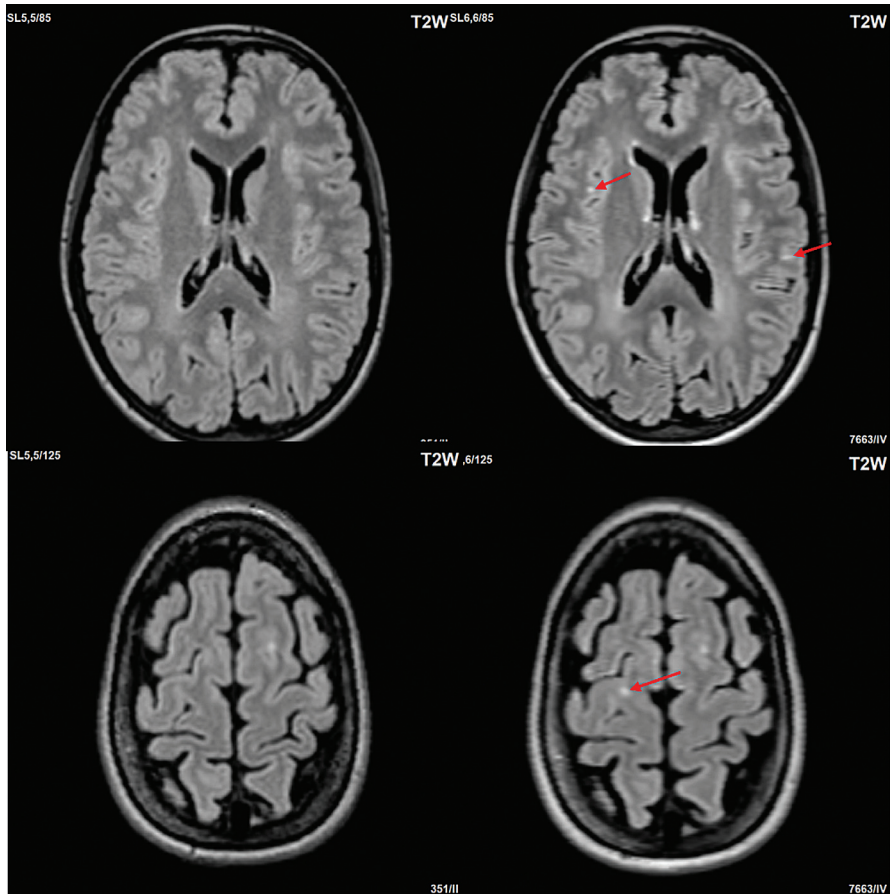
RIS bývá obvykle zjištěn náhodně při MR vyšetření prováděném z jiného důvodu, přestože pacienti mohou hlásit nesouvisející symptomy, které mohou být prodromy. Rozpoznání těchto náhodně nalezených lézí na MR a rychlá reakce jsou zásadní, protože včasná akce zvyšuje šance na ovlivnění prognostických faktorů. Je důležité, aby radiolog znal kritéria, uměl je správně interpretovat a do nálezu tento termín explicitně uvedl. Klinický lékař poté pacienta podrobně vyšetří, aby byly vyloučeny choroby, které by mohly mít obdobný nálezu na MR (6).

Správná diagnostika RIS je prvním krokem k efektivnímu managementu preklinického stadia a eventuální

1a



1b



1 **Pacient s RIS, splňující kritéria RIS z roku 2009:** (a) jsou patrná vícečetná drobná ložiska v sekvenci FLAIR v celkovém počtu devět, z toho jsou tři juxtakortikálně, jedno ložisko je v mezencefalón, dvě periventrikulárně; (b) kontrolní vyšetření po 4 letech progresu nálezů – tři nová ložiska, prokázána diseminace v čase, tedy splnění i kritérií z roku 2023. První příznak se objevil v roce 2023, nasazena léčba DMD, pacient je stabilní, bez MR aktivity.

Patient with RIS fulfilled the 2009 RIS criteria: (a) multiple small foci are seen in the FLAIR sequence, 9 in total, 3 of which are juxtacortical, one is in the mesencephalon, 2 periventricular; (b) follow-up examination, after 4 years progression of findings – 3 new foci, demonstrated dissemination in time, thus fulfilling also the 2023 criteria. First symptom appeared in the year 2023, DMD treatment is deployed, patient is stable, without MRI activity.

Tab. 1. Kritéria z roku 2009 pro Radiologicky izolovaný syndrom (RIS) (Okuda)

Table 1. 2009 criteria for Radiologically Isolated Syndrome (RIS) (Okuda)

Ovoidní, dobře ohraničená ložiska, je/není přítomna lokalizace v corpus callosum
T2 hypersignální ložiska větší než 3 mm splňující alespoň tři ze čtyř Barkhofových kritérií pro DIS
• alespoň jedno enhancující ložisko nebo devět hypersignálních ložisek
• alespoň jedno ložisko juxtakortikálně
• alespoň jedno ložisko infratentoriálně
• alespoň tři ložiska periventrikulárně Ložiska neodpovídají cévním teritoriím.

DIS – diseminace v čase/dissemination in space

Tab. 2. Revize RIS kritérií z roku 2023 – náhodný nález T2 hypersignálních ložisek splňujících podmínky uvedené v tabulce (Lebrun-Frenay 2023)

Table 2. Revision of RIS criteria from 2023 – incidental finding of T2 hypersignal lesions fulfilling these conditions (Lebrun-Frenay 2023)

Alespoň jedno ložisko ze čtyř typických lokalizací (periventrikulárně, juxtakortikálně, infratentoriálně a intramedulárně) spolu se splněním dvou podmínek ze tří:

- přítomnost oligoklonálních páسů
- míšní ložisko
- nové T2 hypersignální ložisko nebo enhancující ložisko

RIS – radiologicky izolovaný syndrom/radiologically isolated syndrome

Tab. 3. Preklinická RS podle revize McDonaldových kritérií z roku 2024 (Lebrun-Frenay 2025)

Table 3. Preclinical MS according to the 2024 revision of the McDonald criteria (Lebrun-Frenay 2025)

Alespoň jedno ložisko ve dvou z pěti typických lokalizací (periventrikulárně, juxtakortikálně, infratentoriálně, intramedulárně a v optickém nervu) spolu se splněním alespoň jedné podmínky ze tří:

- alespoň šest ložisek s příznakem CVS
- nové T2 hypersignální ložisko nebo enhancující ložisko
- přítomnost oligoklonálních páسů

CVS – příznak centrální venuly/central vein sign

vlastní konverze. Tento termín i první kritéria pro radiologicky izolovaný syndrom (RIS) byla publikována v roce 2009 a zahrnovala přítomnost dobře definovaných ložisek větších než 3 mm s konkrétními zobrazeními odpovídajícími revizi McDonaldových kritérií z roku 2005 (tab. 1) (1). Tato původní kritéria vyžadují dodatečné požadavky pro vyhodnocení diseminace v čase (dissemination in time – DIT) (7). Dle longitudinálního sledování pacientů s RIS byla shledána 34% pravděpodobnost konverze po 5 letech a kumulativní pravděpodobnost prvního příznaku po 10 letech byla 51,2% (3, 4). RIS kritéria z roku 2009 úspěšně diagnostikují preklinickou RS, ale někteří jedinci nemusí splňovat kritéria diseminace v prostoru (dissemination in space – DIS) z roku 2017, i když mají typické MR nálezy pro demyelinizační onemocnění typu RS. Proto MAGNIMS skupina navrhla přijetí revize McDonaldových kritérií z roku 2017 pro DIS a DIT (8). Tato kritéria snížila počet požadovaných lézí, ale může být zvýšeno riziko falešně

pozitivní diagnózy. Proto došlo v roce 2023 k revizi a definici nových, dostatečně specifických a zároveň vysoce senzitivních kritérií pro RIS, která kombinují DIS kritéria z roku 2017 a mají dva ze tří přítomných DIT znaků (tab. 2) (7).

Aktualizovaná McDonaldova kritéria z roku 2024 zahrnují asymptomatické jedince do spektra RS s alespoň jednou lézí ve dvou z pěti typických lokalizací v centrálním nervovém systému spolu s přítomností specifických markerů z analýzy mozkomíšního moku (CSF) nebo s přítomností MR aktivity (nové ložisko nebo postkontrastně se sytící ložisko na následném vyšetření) nebo s nálezem alespoň šesti ložisek s přítomností centrální venuly (tab. 3) (4).

MR DIAGNOSTICKÝ PROTOKOL U RIS PACIENTŮ

Radiologicky izolovaný syndrom je zjištěn u pacientů, kterým je MR indikována z jiného důvodu, než je podezření

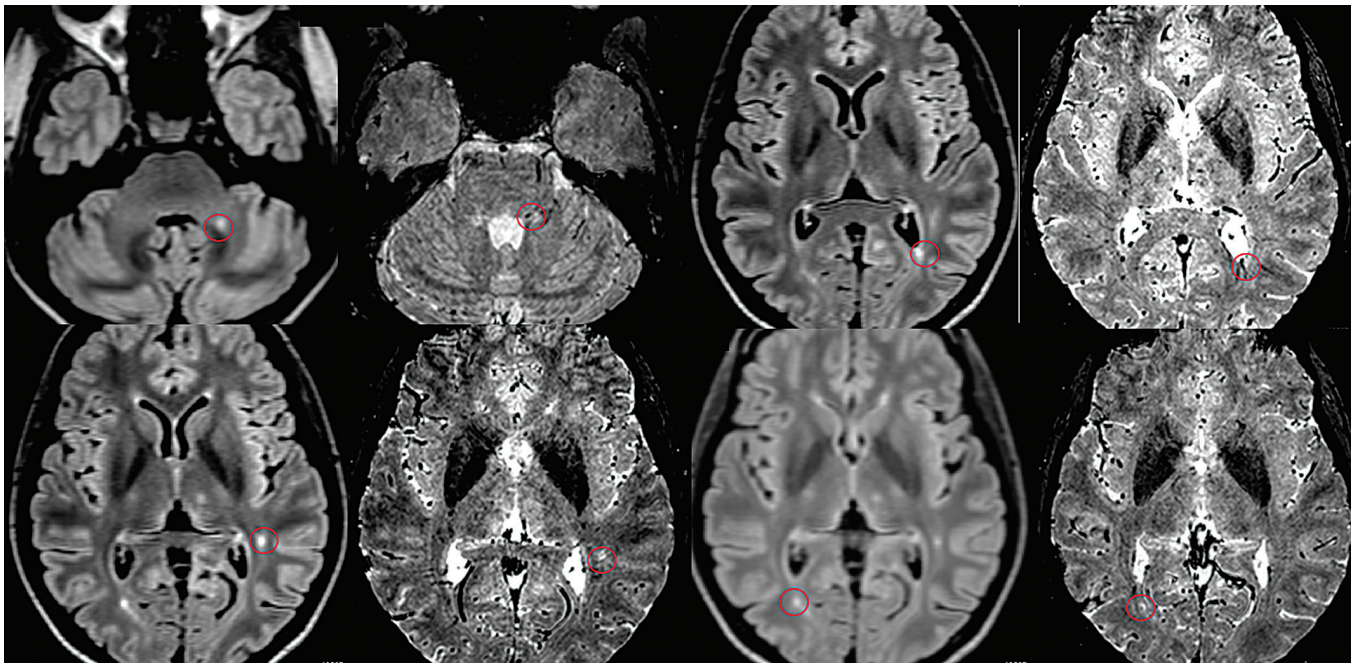
na demyelinizační onemocnění, proto většinou použitý protokol nesplňuje nároky pro diagnostiku RS. Měl by být po zjištění suspekce na RIS u pacienta doplněn o standardizovaný diagnostický MR protokol. S ohledem na navrženou revizi McDonaldových kritérií z roku 2024, kde je nově zaveden termín preklinická RS, by měl tento protokol obsahovat níže uvedené sekvence, aby umožnil posoudit, zda výše uvedená kritéria pacient splňuje. Protokol je v souladu se současným doporučením MAGNIMS i doporučením SKNIL a České neuroradiologické společnosti, jde o tzv. rozšířený diagnostický protokol (9–11). Preferenčně by měl být prováděn s využitím přístroje o síle 3T, je-li k dispozici:

- **sagitální 3D fluid attenuated inversion recovery (FLAIR)** – klíčová sekvence (možná i s potlačením signálu tuku)
- **T2 vážený obraz v transverzální rovině** (tloušťka vrstvy menší nebo rovna 3 mm)
- **postkontrastní T1 vážený obraz 2D v transverzální rovině nebo 3D** (je při vyšetření nezbytné dodržet interval od podání kontrastní látky a skenování 5–10 minut tak, aby byla zajištěna maximální detekce postkontrastně sytících se ložisek)

Difuzně vážený obraz (DWI)

- **T1 vážený obraz 3D** (s izotropním vxelem a s vysokým rozlišením, nativně) pro možnost monitorace neurodegenerace za pomoci měření atrofie mozku a chronicky aktivních ložisek v budoucnosti
- **susceptibilitně vážené zobrazení (SWI) nebo 3D-EPI** – může také zvýšit specifitu MR vyšetření, protože je schopno vizualizovat perivenulární demyelinizaci tím, že zobrazí centrální venulu procházející ložiskem (tzv. Central Vein Sign – CVS) (12, 13)

Nově navržená revize McDonaldových kritérií z roku 2024 již operuje s kritériem alespoň šesti ložisek s centrální venulou, které jsou i součástí navržené preklinické RS (5). Dále pomocí této sekvence můžeme detekovat i chronicky aktivní ložiska, která jsou velmi významná v patogenezi doutnající RS. Jedná se o ložiska s hyposignálním ohraničením, které je způsobeno akumulací železa v aktivované mikroglia a makrofázích. Tento znak, i když je vysoce specifický



2 RIS pacient s pozitivním kritériem alespoň šest ložisek s příznakem centrální venuly (central vein sign – CVS): Na FLAIR jsou patrná typická hypersignální ložiska, která mají korelát na 3D-EPI, kde je centrálně uvnitř ložiska centrální venula (kroužky).

RIS patient with positive criteria of at least 6 foci with central vein sign (CVS): FLAIR shows typical hypersignal foci that have a correlate on 3D-EPI, where the central venule is centrally within the lesion (circles).

pro RS (99,7 %), nebyl zatím do kritérií pro RIS či preklinickou RS zavzat (12).

Pro vyšší senzitivitu detekce kortikálních ložisek lze zařadit do protokolu:

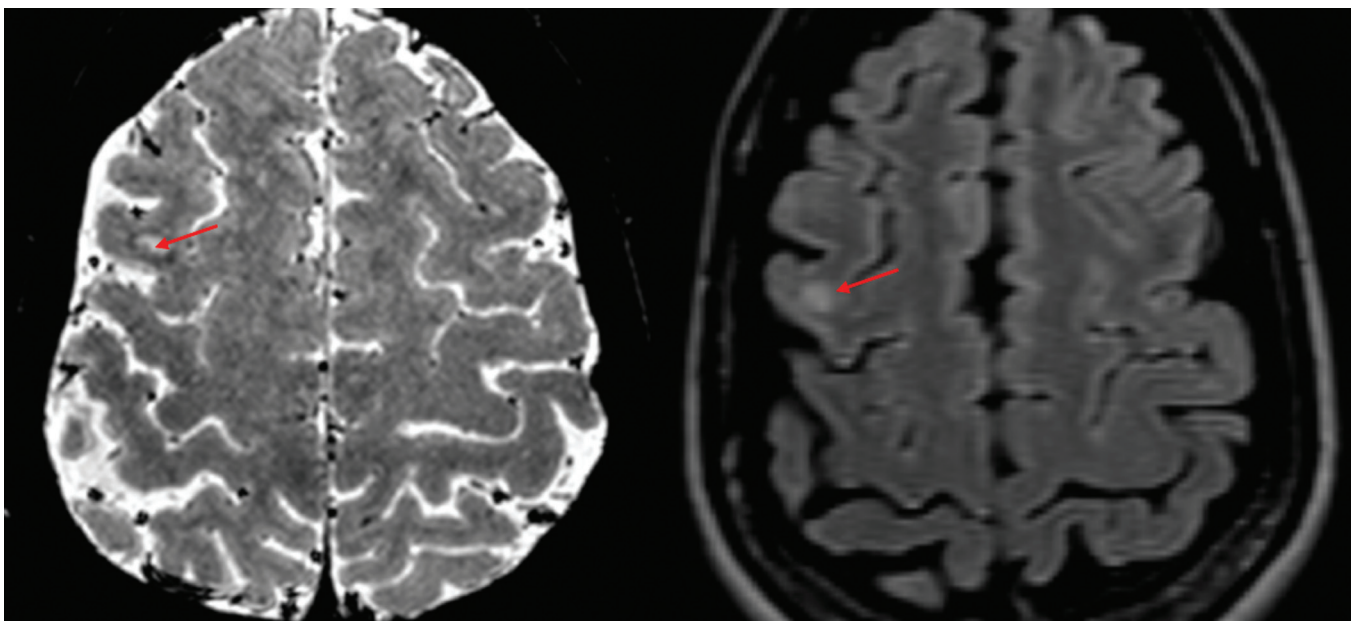
- **double inversion recovery (DIR)** – tato sekvence je velmi senzitivní pro detekci kortikálních ložisek, která

jsou započítávána do platných diagnostických kritérií (RIS revize 2023 a nově navržená revize McDonaldových kritérií z roku 2024) (5).

Základní minimální diagnostický protokol obsahuje vždy i vyšetření míchy v sagitální rovině s tloušťkou maximálně

3 mm bez mezer, a to alespoň po ob-
ratlové tělo Th4–5, a to proto, že míšní
ložisko je velmi silným prediktorem kon-
verze do RS i prognostickým markerem
hrozícího těžšího průběhu onemocnění
(1, 4, 5, 14):

- **T2 vážený obraz**
- **protodenzitně vážené zobrazení**



3 RIS pacient s hyposignálním ohraničením ložiska, na okrajích aktivovaná mikroglie a makrofágy obsahující železo – tzv. paramagnetic rim lesion (PRL) (šipka)

RIS patient with hyposignal lesion border, with activated microglia and iron-containing macrophages at the margins – the so-called para-magnetic rim lesion (PRL) (arrow)

- **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) (9–11)

V navržené revizi McDonaldových kritérií z roku 2024 je i pátá lokalizace typických lézí, a to v optickém nervu. Proto by mělo být zváženo i rozšíření protokolu o zobrazení optického nervu. Jako pozitivní se bere přítomnost ložiska v tomto nervu (bez postižení chiasmatu, perineuritidy nebo podélně rozsáhlé léze) (5, 15, 16):

- **transverzální a koronální řezy v T2 váženém obraze (fat-suppressed nebo STIR)**
- **ke zvážení i postkontrastní obrazy s potlačením tuku** (9)

LONGITUDINÁLNÍ MR SLEDOVÁNÍ

Jedinci splňující RIS kritéria z roku 2009 byli zařazeni do prospektivní multicentrické studie. Longitudinální hodnocení ukázalo, že u těchto osob s RIS byla 13,8% pravděpodobnost konverze do klinicky definitivní RS během 2 let, která se zvýšila na 34% po 5 letech a 51,2% po 10 letech (3, 4). Byly analyzovány prediktory konverze, jednalo se o mladší věk v době stanovení diagnózy RIS, přítomnost infratentoriálních nebo intramedulárních ložisek, postkontrastně enhancující ložisko při prvním nebo následném MR vyšetření, mužské pohlaví a oligoklonální pásy.

Volumetrické studie u RIS skupin nemocných zjistily, že již v preklinickém stadiu dochází k neurodegeneraci. Byl zjištěn normalizovaný celkový objem mozku a objem kortexu – signifikantně nižší v porovnání s věkově vázanými zdravými dobrovolníky (17). Trend k nižším koncentracím N-acetylaspartátu (NAA) při MR spektroskopii (o –3,35%) byl pozorován u pacientů s RIS s vysokým rizikem konverze do klinicky

definitivní RS, relaps remitentní formy. U RIS kohorty byla detekována nižší frakční anizotropie v gyrus cinguli a ve frontálním laloku. Normalizovaný objem mozku a kortikální objem byl u pacientů s RIS významně nižší než u kohorty zdravých dobrovolníků ($P = 0,01$ a $P = 0,03$) (18).

Pacienti s RIS vykazovali významně nižší normalizovaný kortikální objem a průměrný objem thalamu ve srovnání se zdravými kontrolami. RIS pacienti rovněž vykazovali významné ztenčení v řadě korových oblastí, které byly rozloženy především ve frontálním a temporálním laloku. Byly pozorovány silné korelace mezi objemem T2 lézí bílé hmoty a regionální tloušťkou kortikálních struktur (rho Spearman v rozmezí 0,60 až 0,80) (19).

LÉČBA

Proběhly dvě studie, které testovaly léčbu léky ovlivňujícími průběh onemocnění (disease modifying therapies – DMT) u nemocných s RIS. Jednalo se o studii ARISE (dimethyl fumarát (DMF) versus placebo) a studii TERIS (teriflunomid versus placebo) (20, 21). Studie ARISE prokázala přínos DMT léčby v prevenci a oddálení demyelinizačního onemocnění u RIS. Riziko vzniku prvního klinického příznaku bylo sníženo o 82%. DMF neměl vliv na objem mozku během 2 let, ale pomohl udržet integritu mozkového kmene a míchy ve srovnání s placebem (20). Druhá studie (TERIS) prokázala významně nižší riziko vzniku prvního klinického příznaku ve skupině s teriflunomidem oproti placebové větvi, a to se 72% snížením rizika klinické události (21). Pozitivní vliv imunologické intervence na prodloužení intervalu do prvního klinického příznaku byl tak sledován v obou studiích, i když každá používala léčbu s odlišným mechanismem účinku (21, 22).

ZÁVĚR

RIS je určitým milníkem prodromálního stadia RS na cestě ke klinické manifestaci choroby. Prodromální stadium může trvat několik let a je provázeno nespecifickými příznaky, jako jsou bolesti hlavy, anxieta, deprese, únava, častější infekce a vyšší spotřeba zdravotní péče. V této době lze nalézt vysoké titry protilátek proti EBV, nízkou hodnotu vitamínu D a vyšší hodnoty lehkých řetězců neurofilament. V této době mohou být objevena na MR ložiska suspektní z RS-RIS (23).

Revidovaná kritéria pro RIS z roku 2023 umožňují přesněji a u většího počtu osob diagnostikovat RIS, a tím i možnost diagnostikovat RS v subklinickém stadiu v rámci revize McDonaldových kritérií z roku 2024. Tím se mění pohled na management RS. Nároky budou vysoké především na radiology, protože jejich role je správně detekovat a popsat RIS. Dále i na klinické lékaře, aby správně reagovali na tuto informaci a vyloučili jiná onemocnění, která by mohla imitovat MR nález u RS. Konzultace s odborníky na RS mohou zlepšit přesnost diagnózy a usměrnit následnou péči a léčbu.

Lékaři z RS center by měli být zapojeni do validace diagnózy RIS kvůli vysokému riziku chybné diagnózy způsobené MR nálezy napodobujícími RS. Ne všichni jedinci s RIS budou vyhodnoceni jako asymptomatická RS. Současné klinické postupy a doporučení pro sledování budou muset být přepracovány a budou potřeba další biologické markery, pokročilé MR techniky a průběžná vyhodnocování k objasnění náhodně nalezených MR lézí.

Posun diagnostiky – ať už RIS, či preklinické RS umožňuje rychlou intervenci z hlediska redukce rizikových faktorů pro RS a po konzultaci s pacientem a zdravotními pojišťovnami i možnost léčby. Víme, že průběh klinické RS závisí na včas zavedené léčbě. Léčba v preklinickém stadiu by měla hypoteticky klinický výstup nemocných ještě zlepšit a v ideálním případě by se RS nemusela projevit vůbec. ●

LITERATURA

1. **Okuda DT, Mowry EM, Beheshtian A, et al.** Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: the radiologically isolated syndrome. *Neurology* 2009; 72(9): 800–805.
2. **Lebrun C.** The radiologically isolated syndrome. *Rev Neurol. (Paris)* 2015; 171(10): 698–706.
3. **Okuda DT, Siva A, Kantarci O, et al.** Radiologically isolated syndrome: 5-year risk for an initial clinical event. *PLoS ONE* 2014; 9(3): e90509.
4. **Lebrun-Frenay C, Kantarci O, Siva A, et al.** 10-year RISC study group on behalf of SFSEP, OFSEP. Radiologically Isolated Syndrome: 10-Year Risk Estimate of a Clinical Event. *Ann Neurol.* 2020; 88(2): 407–417. doi:10.1002/ana.25799 [Epub 2020 Jun 29]. PMID: 32500558.
5. **Lebrun-Frenay C.** The confavreux lecture: The radiologically isolated syndrome diagnosis, prognosis and perspectives. *Mult Scler.* 2025; 13524585241311217.
6. **Hosseiny M, Newsome SD, Yousem DM.** Radiologically Isolated Syndrome: A Review for Neuroradiologists. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2020; 41(9): 1542–1549.
7. **Lebrun-Frénay C, Okuda DT, Siva A, et al.** The radiologically isolated syndrome: revised diagnostic criteria. *Brain* 2023; 146(8): 3431–3443.
8. **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.
9. **Wattjes MP, Ciccarelli O, Reich DS, et al.** 2021 MAGNIMS–CMSC–NAIMS consensus recommendations on the use of MRI in patients with multiple sclerosis. *The Lancet Neurology* 2021; 20(8): 653–670.
10. **Vaněčková M, Horáková D, Šťastná 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.
11. **Vaněčková M, Šťastná D, Ryška P, et al.** Standardizace využití MR v diagnostice a monitoraci roztroušené sklerózy v České republice. *Ces Radiol.* 2024; 78(2): 101–114.
12. **Meaton I, Altokhis A, Allen CM, et al.** Paramagnetic rims are a promising diagnostic imaging biomarker in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2022; 28(14): 2212–2220.
13. **Suthiphosuwan S, Sati P, Guenette M, et al.** The Central Vein Sign in Radiologically Isolated Syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2019; 40(5): 776–783.
14. **Cagol A, Cortese R, Barakovic M, et al.** Diagnostic Performance of Cortical Lesions and the Central Vein Sign in Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol.* 2024; 81(2): 143–153.
15. **Brownlee WJ, Vidal-Jordana A, Shatila M, et al.** MAGNIMS Study Group. Towards a Unified Set of Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis. *Ann Neurol.* 2024 Nov 28. doi:10.1002/ana.27145
16. **Vidal-Jordana A, Rovira A, Calderon W, et al.** Adding the Optic Nerve in Multiple Sclerosis Diagnostic Criteria: A Longitudinal, Prospective, Multicenter Study. *Neurology* 2024; 102(1): e200805.
17. **Rojas JI, Patrucco L, Míguez J, et al.** Brain atrophy in radiologically isolated syndromes. *J Neuroimaging* 2015; 25(1): 68–71.
18. **Labiano-Fontcuberta A, Mato-Abad V, Álvarez-Linera J, et al.** Normal-appearing brain tissue analysis in radiologically isolated syndrome using 3 T MRI. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95(27): e4101.
19. **Labiano-Fontcuberta A, Mato-Abad V, Álvarez-Linera J, et al.** Gray Matter Involvement in Radiologically Isolated Syndrome. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95(13): e3208.
20. **Okuda DT, Kantarci O, Lebrun-Frénay C, et al.** Dimethyl Fumarate Delays Multiple Sclerosis in Radiologically Isolated Syndrome. *Ann Neurol.* 2023; 93(3): 604–614.
21. **Lebrun-Frénay C, Siva A, Sormani MP, et al.** Teriflunomide and Time to Clinical Multiple Sclerosis in Patients With Radiologically Isolated Syndrome: The TERIS Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2023; 80(10): 1080–1088.
22. **Lebrun-Frenay C, Kerbrat S, Okuda DT, et al.** Analysis of healthcare utilization before the diagnosis of radiologically isolated syndrome. *Mult Scler.* 2025; 13524585241291471.
23. **Tremlett H, Marrie RA.** The multiple sclerosis prodrome: Emerging evidence, challenges, and opportunities. *Mult Scler.* 2021; 27(1): 6–12. doi:10.1177/1352458520914844 [Epub 2020 Mar 31]. PMID: 32228281.