

Současná doporučení pro využití MR u onemocnění roztroušené sklerózy v klinické praxi

prof. MUDr. Manuela Vaněčková, Ph.D.¹, doc. MUDr. Dana Horáková, Ph.D.²

¹Oddělení MR, Radiodiagnostická klinika, Univerzita Karlova, 1. lékařská fakulta a VFN v Praze

²Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd, Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta a VFN v Praze

Cílem článku je ukázat aktuální mezinárodní doporučení, která jsou zaměřena na co nejčasnější diagnostiku roztroušené sklerózy (RS), vyhodnocení negativních prognostických markerů a optimalizaci monitorace za účelem časné detekce pacientů s nedostatečnou odpovědí na léčbu.

Je prezentován bazální diagnostický protokol, který splňuje nároky na co nejčasnější diagnostiku, tedy vysokou senzitivitu, zároveň však umožňuje i odlišení jiných onemocnění v rámci diferenciální diagnostiky. Krátce jsou zmíněny doplňující sekvence, které jsou doporučovány ve specifických případech. Je uveden interval a modifikace protokolu v následujících MR kontrolách, když nejsou splněny podmínky pro diagnózu. Hlavní změnou je, že diagnostický protokol zahrnuje nejen vyšetření mozku, ale i míchy. Pro monitoraci v klinické praxi je uveden základní sledovací protokol a intervaly vyšetření. Je diskutováno vyšetření s podáním kontrastní látky – kde je nezbytné, kdy je ke zvážení a kdy je doporučeno nativní vyšetření s pečlivým vyhodnocením MR aktivních ložisek. Nedílnou součástí doporučení pro využití MR u RS je i standardizace vyhodnocení tak, aby vyhodnocení bylo srozumitelné, porovnatelné napříč RS centry v České republice, což umožní i možnost sběru dat v rámci národního registru. V závěru je krátce zmíněna i bezpečnostní monitorace.

Klíčová slova: roztroušená skleróza, magnetická rezonance, protokol, diagnostika, monitorace.

Current recommendations for the use of MR in multiple sclerosis in clinical practice

The article presents basic imaging protocols for diagnosis and monitoring in clinical practice. A basic protocol that meets the requirements for the earliest possible diagnosis is presented, therefore, high sensitivity, but it also allows differentiation of other diseases in the differential diagnosis. Additional sequences, which are recommended in specific cases, are briefly mentioned as well. The interval and modification of the protocol in subsequent MRI is when the conditions for diagnosis are not fulfilled. The main change is that the diagnostic protocol includes not only brain but also spinal cord examination. For monitoring in clinical practice, a basic follow-up protocol and examination intervals are given. Examination with contrast agent is discussed where necessary, it is being considered when a native examination with careful MRI evaluation of active lesion is recommended. An integral part of the recommendations for the use of MRI in multiple sclerosis is the standardization of the evaluation, so that the evaluation is understandable and comparable across MS centers in the Czech Republic, which will also allow the possibility of data collection within a national registry. Finally, we will briefly mention safety monitoring.

Key words: multiple sclerosis, magnetic resonance imaging, protocol, diagnostics, monitoring.

Úvod

Klinické fenotypy roztroušené sklerózy (RS) zahrnují širokou škálu neurologických

příznaků, které vznikají v důsledku poškození mozku a míchy. U roztroušené sklerózy je projev onemocnění nespecifický a často

je subklinický. Proto může být diagnostika a monitorace RS obtížná. To vedlo k hledání specifických a dostatečně citlivých biomar-



prof. MUDr. Manuela Vaněčková, Ph.D.

Oddělení MR, Radiodiagnostická klinika, Univerzita Karlova, 1. lékařská fakulta a VFN v Praze
manuela.vaneckova@vfn.cz

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2023;24(4):300-308

Článek přijat redakcí: 21. 2. 2023

Článek přijat k publikaci: 8. 4. 2023

kerů pro toto onemocnění. Mezi různými paraklinickými vyšetřeními je v současné době nejpoužívanějším nástrojem pro diagnostiku, predikci a sledování aktivity onemocnění a sledování bezpečnosti léků MR zobrazení (Barkhof, 1999; Brownlee et al., 2017).

Diagnostická kritéria pro onemocnění RS kombinují klinické, MR a laboratorní nálezy. MR zobrazení má jednu z nejdůležitějších rolí, radiologický obraz může být pro diagnózu RS specifitější než ostatní klinické nebo laboratorní nálezy, hraje tak v diagnostice zásadní roli (Filippi et al., 2012). U RS v MR obraze detekujeme demyelinizační léze v mozku a míše. Ačkoli léze centrálního nervového systému (CNS) u RS představují heterogenní a dynamickou skupinu ložiskových mozkových patologií od edému a zánětu až po demyelinizaci, gliózu a axonální ztrátu, je všeobecný konsensus, že jsou neurozánětlivého původu (Fisher et al., 2015).

MR v diagnostice

Cílem MR je co nejrychleji diagnostikovat onemocnění. Protokol by měl být maximálně senzitivní, ale i dostatečně specifický, což může být někdy problém. Měli bychom mít stále na paměti, že MR je pouze podpůrná metoda, jejíž implementaci došlo ke zrychlení diagnostiky, ale má i svá omezení a řada jiných onemocnění postihujících bílou hmotu může splnit MR kritéria v rámci revidovaných McDonaldových kritérií pro RS (Thompson et al., 2018). Tedy diagnostický protokol by měl umožnit co nejrychlejší splnění platných diagnostických kritérií (revidovaná McDonaldova kritéria z roku 2017 (Thompson et al., 2018)) a zároveň umožnit vyjádřit se k charakteristice nálezu, zvláště se zaměřit na typické znaky pro RS. MR protokol by neměl být neúměrně dlouhý, aby byl použitelný v běžné klinické praxi.

Protokol můžeme rozdělit na základní minimální protokol a dále na protokol rozšířený, pro jehož použití by měla být domluva mezi klinickým lékařem a radiologem. Novinkou oproti dřívějším doporučením je, že součástí prvního diagnostického vyšetření je i MR míchy, ideálně v celém rozsahu. Pokud to není z časových důvodů možné, alespoň po obrátlová těla Th4–5 (Gass et al., 2015; Wattjes et al.,

2021). Pro MR mozku je doporučen MR přístroj o síle 3 T, pro zobrazení míchy není preference oproti 1,5 T (Rovira et al., 2015; Wattjes et al., 2021).

Pokud nejsou splněna kritéria při diagnostické MR, kontrolní vyšetření se provádí za 6–12 měsíců. Při kontrolním vyšetření již není nutné podávat kontrastní látku (aktivita se prokáže objevením nového ložiska v T2 váženém obraze), ani provádět vyšetření míchy. Toto platí jak pro klinicky izolovaný syndrom (CIS), tak i pro radiologicky izolovaný syndrom (RIS) (Wattjes et al., 2021).

Základní protokol (Tab. 1)

Mozek

- 3D FLAIR v sagitální rovině – nejdůležitější sekvence (s rekonstrukcemi v transverzální rovině sklopené dle corpus callosum, možné i s potlačením tuku) T2 vážený obraz v transverzální rovině (turbo spin echo (TSE) nebo fast spin echo (FSE)), tloušťka řezu menší nebo rovna 3 mm, bez mezer, když nelze provést 3D FLAIR, potom provést FLAIR v sagitální i transverzální rovině.
- Postkontrastní T1 vážený obraz v transverzální rovině nebo 3D (klíčový je interval od aplikace kontrastní látky a začátku skenování v intervalu 5–10 minut, tak aby byla maximální detekce enhance-mentu).

Pro zrychlení vyšetření lze sekvence FLAIR a T2 vážený obraz provádět postkontrastně, aby se neprodlužoval celkový čas vyšetření a dodržel se interval postkontrastního skenování (Vaněčková et al., 2022).

Mícha

- Dvě sekvence ze tří navrhaných: T2 vážený obraz, protondenitně vážené zobrazení nebo T2 vážený obraz s potlačením tuku technikou STIR. Všechny sekvence v sagitální rovině, s tloušťkou maximálně 3 mm bez mezer.
- Postkontrastní T1 vážený obraz v sagitální rovině, vzhledem k aplikaci KL v diagnostickém protokolu pro zobrazení mozku, doplnit i postkontrastní vyšetření v oblasti míchy, i když přítomnost intramedulár-

ních enhancujících ložisek je řádově menší (Wattjes et al., 2015; Wattjes et al., 2021).

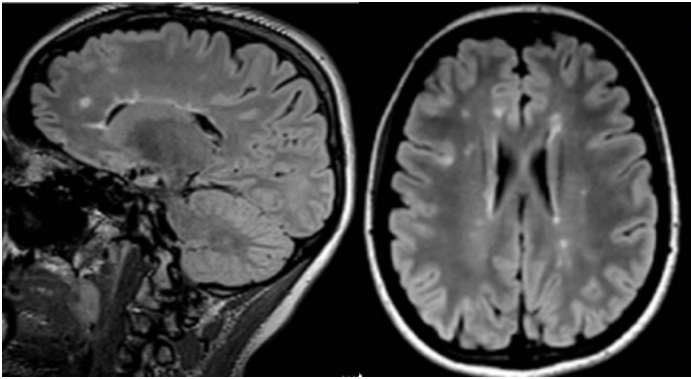
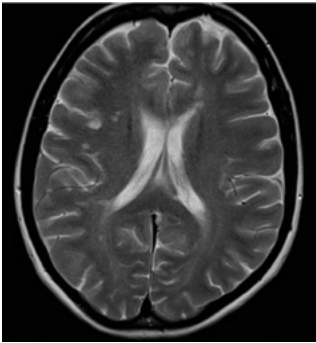
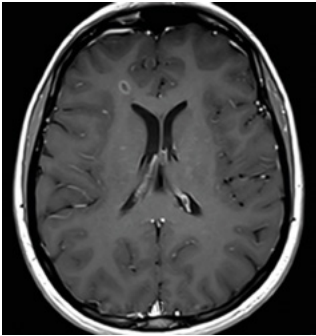
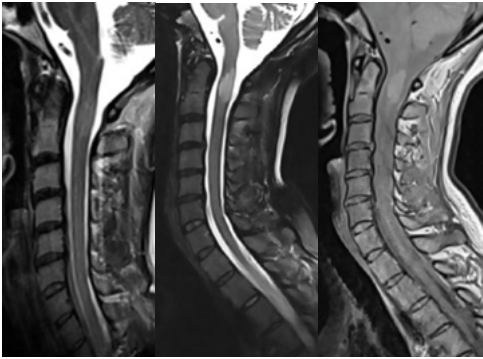
Rozšířený protokol

V rozšířeném protokolu diskutujeme jednotlivé doplňkové sekvence, které jsou ke zvážení pro užití v diagnostickém protokolu. Jednak to je sekvence 3D T1 vážený obraz s vysokým rozlišením s izotropním vxelem pro měření objemu mozkových struktur, respektive pro měření atrofie mozku. Další sekvence nám především pomáhají v diferenciální diagnostice, ke zvýšení specifity nebo speciální sekvence, která je určená pro detekci kortikálních ložisek – double inversion recovery (DIR), může pomoci pro splnění disseminace v prostoru (DIS), protože v poslední revizi McDonaldových kritérií z roku 2017 se počítají i kortikální ložiska (Wattjes et al., 2007; Wattjes et al., 2021). V klinické praxi jsou protokoly nejčastěji rozšiřovány právě o DIR a dále o difúzně vážené zobrazení (DWI), které může také pomoci v diferenciální diagnostice (Vaněčková et al., 2022). Kortikální ložiska jsou více specifická pro RS, než jsou periventrikulární, vyskytují se od počátku onemocnění (u CIS v 36,8 %, v relaps remitentní fázi 64 %) (Calabrese et al., 2007). Kortikální ložiska mohou pomoci v diferenciální diagnostice RS, onemocnění spektra neuromyelitis optica (NMOSD) a onemocnění asociované s protilátkami proti myelinovému oligodendrocytárnímu glykoproteinu (MOGAD), dle recentní studie byl výskyt u RS v 73 %, NMOSD u 4 % a MOGAD ve 3 % (Cortese et al., 2023).

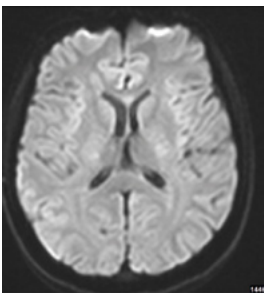
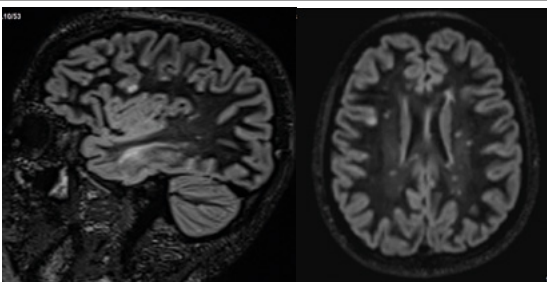
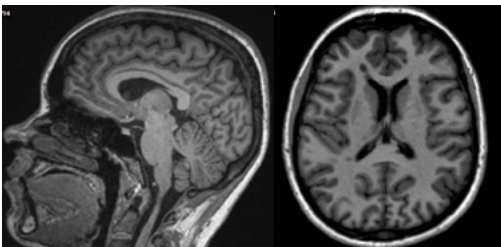
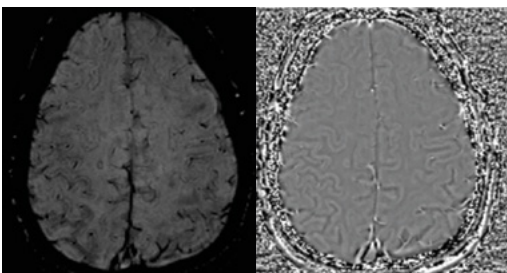
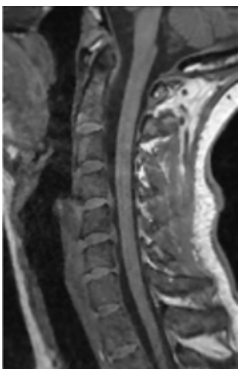
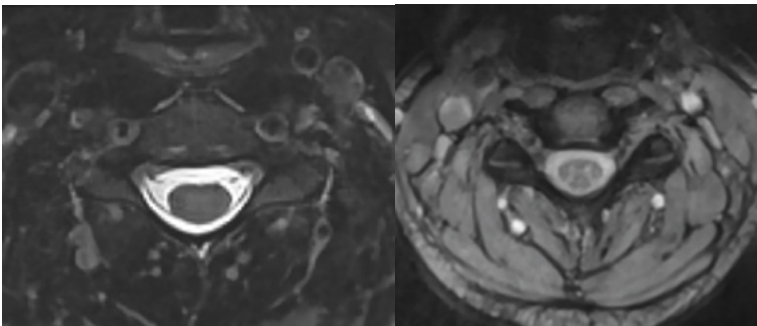
Mozek

- 3D T1 vážený obraz – měření atrofie mozku (izotropní voxel, s předpřípravou magnetizace).
- Double inversion recovery (DIR) – detekce kortikálních ložisek; vyhodnocení více časově náročné, nutná určitá odborná erudice; kortikální ložiska se počítají v rámci plnění DIS; pro maximální detekci je s výhodou provedení 3D DIR.
- Susceptibilitně vážené zobrazení (SWI) – detekce centrální venuly a hyposignálního ohraničení – „rim“ léze; obtížnější diferenciální diagnostika např. RS a postischemické změny (starší pacienti). Na SWI je detekován tzv. příznak centrální

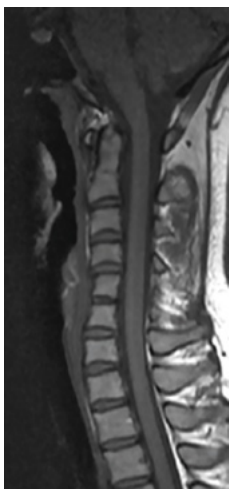
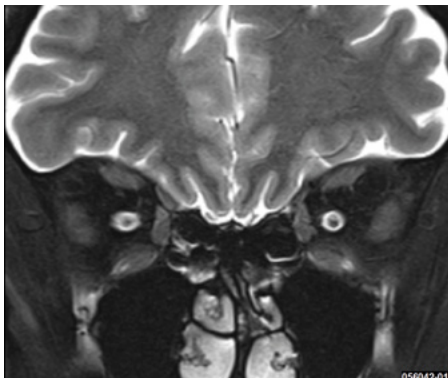
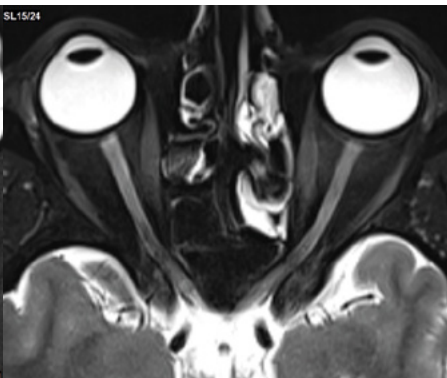
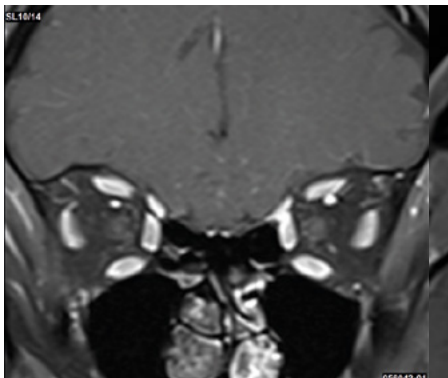
Tab. 1. Základní diagnostický protokol

Oblast	Sekvence	Rovina řezu	
Mozek	3D FLAIR	sagitální transverzální rekonstrukce	
	T2WI	transverzální	
	T1WI po podání Gd	transverzální	
Mícha	T2WI/T2WI SPIR/PDWI	sagitální	
	T1WI po podání Gd	sagitální	

Tab. 2. Rozšířený diagnostický protokol, doplňkové sekvence

Oblast	Sekvence	Rovina řezu	
Mozek	DWI	transverzální	
	DIR (3D DIR)	transverzální sagitální s transversální rekonstrukcí	
	3D T1WI	sagitální s transversální rekonstrukcí	
	SWI	transverzální	
Mícha	3D T1WI (PSIR nebo MPRAGE – na C úsek)	sagitální	
	T2WI nebo gradientní	transverzální	

Tab. 2. Rozšířený diagnostický protokol, doplňkové sekvence

Oblast	Sekvence	Rovina řezu	
Mícha	T1WI	sagitální	
Optický nerv	T2 vážený obraz s potlačením tuku na optický nerv	koronální transverzální	 
	T1 vážený obraz s potlačením tuku a podáním Gd	koronální transverzální	 

venuly, jsme schopni zobrazit centrální venulu, okolo které je plaka (Sinnecker et al., 2019). Vyhodnocení SWI je časově nejnáročnější, nutná je i odborná expertiza. Pro vyhodnocení, mimo zmíněné zkušenosti hodnotícího radiologa, jsou důležité i parametry sekvence, které se potom liší senzitivitou. Širšímu rozšíření brání neproběhlá standardizace akvizice ani standardizace vyhodnocení – kolik ložisek či procento ložisek by bylo kritériem pro diagnózu RS. Je nutné mít na paměti, že to není znak přítomný pouze u RS, ale vyskytuje se i u jiných onemocnění (např. Sjögrenův syndrom, systémový lupus erythematosus, antifosfolipidový

syndrom), ale v menším procentu než u RS (Maggi et al., 2020).

Hyposignální ohraničení – hyposignal rim (aktivované makrofágy a mikroglie obsahující zvýšené množství Fe); nejčastěji v progresivní fázi onemocnění, jsou i u relaps remitentní formy, u CIS a byly detekovány i u radiologicky izolovaného syndromu (RIS); s vyhodnocením a interpretací je problém jako u příznaku centrální venuly, chybí standardizace parametrů sekvence a validace markeru jako diagnostického znaku (Maggi et al., 2020; Suthiphosuwat et al., 2020).

Difúzně vážené zobrazení (DWI) – diferenciální diagnostika (pomáhá odlišit RS od cévních lézí, vaskulitidy, zánětlivých změn); čas akvizice je velmi krátký, proto je často zařazována do lokálních diagnostických protokolů. Při interpretaci je nutné vědět, že hyperakutní plaka může mít restriktci difuze (Eisele et al., 2012).

Mícha

- T2 vážený obraz v transverzální rovině – potvrzení ložisek; diferenciální diagnostika, u RS ložiska typicky excentricky, laterodorzálně.
- Vysoce vážený 3D T1 vážený obraz, jako je sekvence PSIR (phase-sensitive inversion

recovery) nebo 3D T1 MPRAGE (magnetisation prepared rapid acquisition of gradient echos) pro zobrazení krčního úseku míchy; detekce ložisek a především měření atrofie míchy, nejčastěji jako MUCCA (mean upper cervical cord area); chybí standardizace jak akvizice, tak volumetrického software (Weeda et al., 2019).

Optický nerv

- T2 vážený obraz se supresí tuku nebo STIR v transverzální a koronální rovině.
- Postkontrastní T1 vážený obraz s potlačení tuku v transverzální a koronální rovině.

V dřívějších protokolech navrhovala MAGNIMS skupina zařazení zobrazení optického nervu do kritérií pro DIS, tento požadavek nebyl do současné doby adaptován do diagnostických kritérií. Zobrazení optického nervu pomáhá především pro diferenciální diagnostiku RS versus NMOSD a MOGAD (u RS drobnějšího ložiska, NMOSD – chiasma, MOGAD – bilaterální ventrální segment) (Cortese et al., 2023; Vaněčková et al., 2022).

Standardizace diagnostického popisu

Cílem popisu je dát klinickému lékaři odpověď na tři základní otázky – 1. zda se vyskytuje typický obraz podporující diagnózu RS a kvantifikovat jeho rozsah, 2. zda nález splňuje kritéria pro diseminaci v prostoru a čase (DIS, dissemination in space a DIT, dissemination in time) (dle platných kritérií) a 3. zda jsou přítomny negativní prognostické markery, které ovlivní zvolení léčebné strategie.

V popisu je nutné přesně popsat distribuci ložisek, která je důležitá z hlediska specifity a prognózy. Nejčastěji jsou přítomna ložiska lokalizovaná periventrikulárně s typicky kalosostriální orientací a ložiska subkortikálně. Kortikální ložiska jsou více specifická pro RS než ložiska v bílé hmotě. Ložiska v corpus callosi jsou drobná oválná, opět tato lokalizace a tvar ložisek pomáhá v diferenciální diagnostice. Infratentoriálně bývají ložiska typicky na okraji pontu, dále v oblasti entry zóny hlavových nervů, v oblasti středního mozečkového pedunkulu, v blízkosti IV. komory (Filippi et al., 2019). Při přítomnosti porušené

hematoencefalické bariéry by měl být zmíněn tvar enhancementu (nodulární, prstenčitý, nebo tvar neúplného prstence, který je nejvíce specifický pro RS). Měl by být určen počet ložisek, který je také důležitým prognostickým markerem z hlediska rizika budoucí disability. Doporučuje se počítat do 30 (Watjes et al., 2021), lze akceptovat i do 20 (pro běžnou klinickou praxi) a dále uvést termín mnohočetná. Pokud už na začátku jsou ložiska splyvavá, měla by být tato informace také zmíněna, protože pak lze jen obtížně spočítat ložiska. Uvést, zda je viditelná atrofie a zda jsou přítomny černé díry. Detailně popsat MR nález v oblasti míchy, zda jsou patrná ložiska, případně počet a která úroveň (dle obratlového těla) je postižena, zda jsou přítomny difúzní změny.

Minimálně závěr by měl být standardizován. Jsou patrná ložiska (počet), zda je nález typický pro RS, splňuje diagnostická kritéria – pro DIS a DIT, a zmínit, zda jsou přítomny nejdůležitější negativní prognostické znaky – ložiska infratentoriálně ne/ano (počet), ložiska intramedulárně ne/ano (počet), enhancující ložiska ne/ano (počet).

MR v monitoraci

MR má klíčovou roli v monitoraci pacienta s dg. RS. Je schopna detekovat subklinickou aktivitu. Vyhodnocuje se především výskyt aktivních ložisek, to znamená nových nebo zvětšených a přítomnost negativních prognostických markerů (vyšší počet/objem ložisek při vstupním vyšetření ložiska infratentoriálně, intramedulárně, přítomnost kortikálních ložisek, porušená hematoencefalická bariéra – přítomnost enhancementu a dále když už při diagnostice onemocnění jsou na MR známky neurodegenerace – atrofie nebo černé díry) (Fisniku et al., 2008; Tintore et al., 2010; Brownlee et al., 2017; Calabrese et al., 2012). Na základě definované progresse onemocnění a rozsahu MR nálezu lze dle současně platných kritérií pro preskripci indikovat určitou léčbu. Jedná se například o přítomnost tří nových ložisek a přítomnost negativních prognostických znaků (ložisko infratentoriálně/intramedulárně/enhancující ložisko) (Sormani et al., 2016; Gasperini et al., 2019).

Monitorace aktivity by měla být rozdělena na standardní monitoraci ložiskového postižení a monitoraci neurodegenerace, ze-

jména pak atrofie mozku, protože klinickým vyšetřením není možné neurodegeneraci v počátečních stádiích nemoci odhalit. I když je dlouhou dobu známo, že pouhý počet a objem ložisek v bílé hmotě mozku má nízkou korelaci s klinickým nálezem, což je vysvětleno nízkou specifitou hypersignálních ložisek (popsáno jako klinicko radiologický paradox), tak vyhodnocení ložiskového nálezu je v běžné klinické praxi klíčovým monitoračním parametrem. To, že vyhodnocení změn ložisek má význam v monitoraci onemocnění, publikovala profesorka Sormani již před 10 lety. Ve studii Sormani et al. (2011), prokázali, že vyhodnocení ložisek splňuje kritéria pro zástupný znak pro sledování úspěšnosti léčby. Vyhodnocení aktivních ložisek je stále nejjednodušší metodou monitorace, které je dostupné pro všechna RS centra, ať už v manuální podobě, nebo lépe při možnosti automatické koregistrace a subtrakce s barevným odlišením aktivních ložisek (Eichinger et al., 2019).

Monitorační protokol

Sagitální 3D FLAIR – základní sekvence i pro monitoraci

Ostatní sekvence jsou ke zvážení.

- T2 vážený obraz v transverzální rovině (když 3D FLAIR je ve vysoké kvalitě, tato sekvence může být vypuštěna).
- 3D T1 vážený obraz s izotropním voxellem – měření atrofie.
- DWI – diferenciální diagnostika.
- Postkontrastní T1 (transverzální rovina nebo 3D) – jen v určitých případech (Watjes et al., 2021):
 - Výchozí MR před zahájením léčby, pro určení rozsahu aktivity pro správné zvolení léčby.
 - Monitorace pro prokázání aktivity lézí, pokud není dostupný referenční sken (provést co nejrychleji, před podáním kortikosteroidů).
 - Monitorace účinnosti léčby v prvním roce léčby, když není provedeno vyšetření – rebase-line (obvykle 3–6 měsíců po zahájení léčby), především u léčby interferonem beta a glatiramer acetátem, kde je možná nižší účinnost.

- Monitorace aktivity onemocnění, když jsou intervaly MR delší než 1 rok (ve správně prováděné monitoraci by intervaly měly být přesně 12 měsíců).
- Hledání prognostických faktorů pro časnou HET – high efficacy therapy (tj. enhancující léze), tedy tam, kde je to vyžadováno regulací preskripce.
- U pacientů s difuzními, splývajícími ložisky, kde se aktivní ložiska hůře určují (toto je ke zvážení, při užití automatické koregistrace a subtrakce není problém s vyhodnocením aktivity i u splývajících ložisek).
- V případech, kdy je popsána koincidence s jiným onemocněním či z důvodu podezření na oportunní infekci z bezpečnostního vyšetření.
- DIR – ke zvážení, kortikální ložiska lépe korelují s klinickým stavem.
- SWI – zobrazení centrální venuly má význam pro diagnostiku, v monitoraci již význam nemá. Dle diskutovaného nového konceptu doutnající RS narůstá význam této sekvence, protože s její pomocí mohou být detekovány „Rim“ léze, které splňují kritéria pro chronicky aktivní ložiska (Giovannoni et al., 2022).

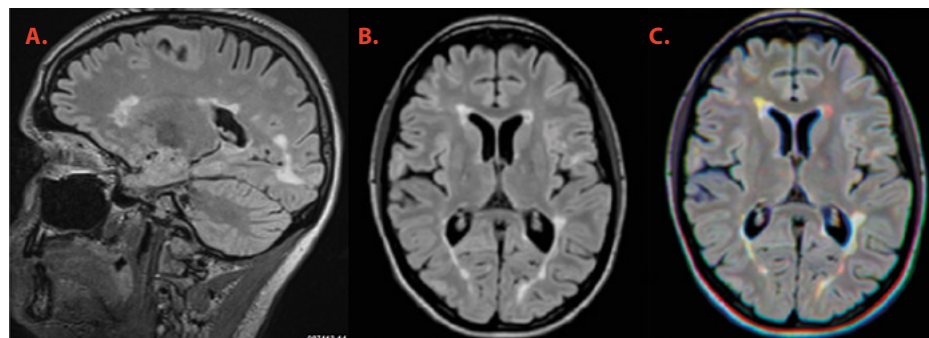
MR míchy není při rutinní kontrole celoplošně doporučováno (Wattjes et al., 2021). Doporučení je pouze v určitých případech – když MR nález na mozku je stacionární a pacient se zhoršuje a když je dominantně míšní postižení. Některá pracoviště doporučují monitoraci míchy zařadit, ale s delším intervalem (např. 2–3 roky) (Tomassini et al., 2020).

Centra, která mají k dispozici software k měření atrofie míchy, provádějí volumetrickou sekvenci i v rámci monitorace. Byla nalezena asociace mezi poklesem MUCCA a nárůstem disability a motorické dysfunkce nezávisle na atrofii mozku (Daams et al., 2015).

Standardizace akvizice

Aby byla MR monitorace co nejvíce účinná, je potřeba postupovat s mnohem větší precizností. Pro standardizaci akvizice je nezbytné použít stejný MR přístroj, stejný protokol, stejné parametry sekvencí, tloušťku řezu a kontrolu stálosti kvality ve spo-

Obr. 1 A, B, C. MR monitorace, vyhodnocení aktivních ložisek pomocí automatické koregistrace a subtrakce. Základní monitorační sekvence – 3D FLAIR v sagitální rovině řezu (A), transversální rekonstrukce po provedené automatické koregistraci (B), vyhodnocení aktivních ložisek po automatické subtrakci, červenou barvou označena aktivní ložiska (nová/zvětšená) (C)



jení se standardizovaným vyhodnocením (validovaný software pro měření atrofie), standardizovaná automatická koregistrace a subtrakce, s barevným odlišením aktivních ložisek (Obr. 1 A, B, C).

Detekce známek onemocnění pomocí MR, zejména pak v kombinaci s výskytem klinických relapsů, má vysokou prediktivní hodnotu pro budoucí vývoj onemocnění. Studie profesorky Sormani se zaměřila na analýzu prediktivní hodnoty kombinace počtu relapsů a počtu nových T2 lézí, přičemž na základě četnosti těchto dvou parametrů přiřadili pacientům jedno ze tří možných skóre. Nejhorší prognózu měli pacienti s 2 a více relapsy v kombinaci s 3 a více novými T2 lézemi (Sormani et al., 2016). Na to navázala další publikace, ve které byl závěr potvrzen a zároveň podtrhl i důležitost použití kontrastní látky po 12 měsících od počátku léčby pro detekci pacientů s nedostatečnou odpovědí na léčbu první linie (Gasparini et al., 2019).

V případě měření atrofie mozku se doporučuje zatím rozcházet v tom, zda provádět, či nikoliv. Pokud je centrum vybaveno softwarem pro měření atrofie, lze ji i do běžné klinické praxe doporučit, je ale nutné být při hodnocení obezřetný. Je nutné znát všechny faktory, které ovlivňují naměřenou hodnotu a možné zdroje chyb (Sastre-Garriga et al., 2020). Do budoucna se jistě bude měření atrofie ještě více rozšiřovat do klinické praxe.

V monitoraci bychom měli dbát i na správné intervaly a načasování jednotlivých MR monitoračních kontrol. Měli bychom mít k dispozici MR vyšetření před zahájením léčby, po jejím zahájení by měla být provedena kontrola s odstupem 3–6 měsíců tzv. rebase line. První monitorační návštěva by měla

být za 12 měsíců od zahájení léčby a dále každý rok u pacientů na léčbě (tj. s 12měsíčním intervalem) (Wattjes et al., 2021). Mimo doporučené načasování kontrol by měl být i diferencován použitý monitorační protokol, jedná se o aplikaci kontrastní látky a přidání zobrazení míchy. Aplikace kontrastní látky by měla být před započítáním léčby (v rámci zhodnocení negativních prognostických markerů), záleží na odstupu, zda lze použít diagnostickou MR, nebo je nutné zopakovat MR. Po 12 měsících od zahájení léčby je doporučována aplikace kontrastní látky, protože může pomoci odhalit pacienty, kteří nedostatečně profitují především z léčby první linie (Gasparini et al., 2019). Při dodržení monitoračního schématu – vždy 12 měsíců od předchozího vyšetření není nutná aplikace kontrastní látky a je plně postačující vyhodnocení aktivních ložisek. Aplikace kontrastní látky musí být také v souladu se stávající regulací preskripce podána tam, kde je to vyžadováno z hlediska úhradových kritérií.

Monitorace v těhotenství a laktaci

V těhotenství se v prvním trimestru MR vyšetření neprovádí, ve druhém nebo třetím může být MR vyšetření/monitorace provedena, vždy ale bez podání kontrastní látky (z důvodu přestupu do fetálního oběhu). Po porodu již nejsou žádná omezení pro MR monitoraci, a to ani pro aplikaci kontrastní látky. Dříve se doporučovalo přerušit laktaci na 24 hodin, ale současná doporučení Evropské společnosti urogenitální radiologie již toto vynechávají (ESUR guidelines). Do mateřského mléka se dostává zanedbatelné množství, a to i vzhledem k dávce, která se

podává novorozencům při MR, která se bere jako bezpečná. Doporučuje se obvykle po porodu provést rebaseinu za 2–3 měsíce, pro vyhodnocení aktivity (přítomnost nových/zvětšených ložisek) (Wattjes et al., 2021).

Standardizace monitoračního popisu

Je nutné porovnat monitorační kontrolu s předchozím vyšetřením. I když je pro neurologa k dispozici automatická koregistrace se subtrakcí a s vizualizací (např. barevně) aktivních ložisek, měla by informace o MR aktivitě být vždy popsána v nálezu, respektive počet a lokalizace aktivních ložisek, když je podána kontrastní látka, jestli jsou přítomna enhancující ložiska, opět jejich počet. Je třeba především věnovat pozornost infratentoriální a intramedulární lokalizaci a enhancujícím ložiskům, protože jejich přítomnost má vliv na výběr léčby. Dále by mělo být uvedeno, zda je přítomen atypický nález pro RS a stále mít na paměti, že se může vyskytnout i koincidence s jiným onemocněním a radiolog by se neměl jen úzce fokusovat na vyhodnocení RS ložisek. Pokud není k dispozici softwarové měření atrofie, mělo by být v nálezu uvedeno, zda jsou patrné známky mozkové atrofie.

Standardizovaný závěr by měl obsahovat: je přítomna MR aktivita – ano/ne, když ano – počet a lokalizace aktivních ložisek, především zmínit, zda jsou v oblastech, která jsou negativními prognostickými markery (v zadní jámě, intramedulárně). Pokud byla podána kontrastní látka, zda jsou přítomny enhancující ložiska a jejich počet. Závěr z MR monitorace je klíčový pro klinického lékaře pro management léčby pacienta.

Bezpečnostní MR monitorace

Jedná se především o bezpečnostní monitoraci pro vyšší riziko oportunních infekcí, zejména progresivní multifokální encefalopatii (PML). Pro její prognózu je nejdůležitější co nejrychlejší záchyt, optimálně v subklinickém stadiu, což umožňuje právě frekventní sledování pomocí MR.

Mimo PML se mohou vyskytnout i jiné komorbidity a radiolog by měl vždy při objevení atypického ložiska na něj upozornit klinického lékaře a provést diferenciálně diagnostickou rozvahu. Dále je nutné mít na paměti, že pacienti jsou na MR dlouhodobě sledováni, tedy že se může vyskytnout i koincidence s jiným onemocněním. Mohou být přehlédnuty například drobné meningeomy na vertexu nebo drobné schwannomy v oblasti mostomozečkového koutu.

Pacienty v možném riziku PML monitorujeme v krátkém protokolu skládajícím se ze sekvencí: FLAIR, T2 vážený obraz a difúzně váženého zobrazení. I když poslední mezinárodní doporučení dávají T2 vážený obraz jen ke zvážení, když je k dispozici 3D FLAIR ve vysoké kvalitě zobrazení, spíše bychom se zde přikláněli k původním doporučením i po zkušenosti s pacienty z České republiky, kde byl velmi častý znak tzv. mléčné dráhy – drobná ložiska v T2 váženém obraze uvnitř a v blízkosti ložiska, která pomáhají v diferenciaci PML od progresu u RS. Samotný protokol je velmi krátký, obvykle do 10 minut, tedy lze lépe vmezeřit do programu vyšetření MR oddělení. Monitorační schéma v bezpečnostní monitoraci je u pacientů léčených natalizumabem v délce 18 a více měsíců s pozitivitou protilátek proti JC viru (Vaněčková et al., 2016). Zvýšená obezřetnost by měla být i při

přechodu z natalizumabu na jiný typ léčby, kdy se hovoří o tzv. carry-over PML případech (Toorop et al., 2023). Zde by měla být bezpečnostní monitorace v 3–4měsíčních intervalech do 9–12 měsíců od zahájení nové terapie.

Závěr

Pro optimální využití potenciálu MR zobrazení je potřeba sjednotit vyšetřovací protokoly tak, aby byla zajištěna co nejvyšší senzitivita a specifita pro časnou diagnostiku a rychlé vyhodnocení negativních prognostických markerů, což umožňuje zvolit optimální management léčby. Nedodržení těchto protokolů může oddálit léčbu (například nepodání kontrastní látky při prvním diagnostickém vyšetření může oddálit splnění diseminace v čase), nezařazení MR míchy může vést k chybnému negativního prognostického markeru, který ovlivňuje nasazení vysokoefektivní léčby již od počátku. Stejně tak neadekvátní vyhodnocení MR aktivity, například bez uvedení počtu a lokalizace aktivních ložisek, může také negativně ovlivňovat možnosti léčby pacienta. Standardizace celého procesu pomáhá i pro sběr dat do registru pacientů s RS, který může pomoci s individualizací péče o RS pacienty v České republice.

Poděkování:

Práce byla podpořena Ministerstvem zdravotnictví, výzkumným záměrem RVO 64165 a grantem AZV NU 22-04-00193 a ministerstvem školství – Cooperatio (1. LF, Neuroscience), NPO the project National Institute for Neurological Research (Programme EXCELES, ID project No LX22NPO5107) funded by the European Union Next Generation EU.

LITERATURA

1. Barkhof F. MRI in multiple sclerosis: correlation with expanded disability status scale (EDSS). *Mult Scler.* 1999;5(4):283-286.
2. Brownlee WJ, Hardy TA, Fazekas F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: progress and challenges. *Lancet.* 2017;389(10076):1336-1346.
3. Calabrese M, Filippi M, Gallo P. Cortical lesions in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol.* 2010;6:438-444.
4. Calabrese M, Poretto V, Favaretto A, et al. Cortical lesion load associates with progression of disability in multiple sclerosis. *Brain.* 2012;135(Pt 10):2952-61.
5. Cortese R, Ferran Prados Carrasco, Tur C, et al. Differentiating Multiple Sclerosis From AQP4-Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder and MOG-Antibody Disease With Imaging. *Neurology.* 2023;100(3):e308-323. DOI: 10.1212/WNL.0000000000201465.

6. Daams M, Steenwijk MD, Wattjes MP, et al. Unraveling the neuroimaging predictors for motor dysfunction in long-standing multiple sclerosis. *Neurology.* 2015;85(3):248-55.
7. 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.
8. Eisele P, Szabo K, Griebel M, et al. Reduced diffusion in a subset of acute MS lesions: a serial multiparametric MRI study. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2012;33(7):1369-73.
9. Filippi M, Rocca MA, Barkhof F, et al. Association between pathological and MRI findings in multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2012;11:349-360.
10. Filippi M, Preziosa P, Banwell BL, et al. Assessment of lesions on magnetic resonance imaging in multiple sclerosis: practical guidelines. *Brain.* 2019;142:1858-1875.

11. 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):808-17.
12. Frischer JM, Weigand SD, Guo Y, et al. Clinical and pathological insights into the dynamic nature of the white matter multiple sclerosis plaque. *Ann Neurol.* 2015;78:710-721.
13. Gass A, Rocca MA, Agosta F, et al. MRI monitoring of pathological changes in the spinal cord in patients with multiple sclerosis. *The Lancet Neurology.* 2015;14:443-454.
14. Gasperini C, Prosperini L, Tintoré M, et al. Unraveling treatment response in multiple sclerosis: A clinical and MRI challenge. *Neurology.* 2019;92(4):180-192.
15. Giovannoni G, Popescu V, Wuerfel J, et al. Smouldering multiple sclerosis: the 'real MS'. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders.* 2022;15. doi:10.1177/17562864211066751.

16. Kolb H, Al-Louzi O, Beck ES, et al. From pathology to MRI and back: Clinically relevant biomarkers of multiple sclerosis lesions. *NeuroImage: Clinical*. 2002;36; <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2022.103194>.
17. Maggi P, Absinta M, Sati P, et al. The „central vein sign“ in patients with diagnostic „red flags“ for multiple sclerosis: A prospective multicenter 3 T study. *Multiple Sclerosis Journal*. 2020;26(4):421-432.
18. Maggi P, Sati P, Nair G, et al. Paramagnetic Rim Lesions are Specific to Multiple Sclerosis: An International Multicenter 3 T MRI Study. *Ann Neurol*. 2020;88(5):1034-1042.
19. Rovira A, Wattjes MP, Tintore M, et al. Evidence-based guidelines: MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis-clinical implementation in the diagnostic process. *Nature reviews Neurology*. 2015;11:471-482.
20. Sastre-Garriga J, Pareto D, Battaglini M, et al. MAGNIMS study group. MAGNIMS consensus recommendations on the use of brain and spinal cord atrophy measures in clinical practice. *Nat Rev Neurol*. 2020;16(3):171-182.
21. 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;76:1446-1456.
22. Sormani MP, Li DK, Bruzzi P, et al. Combined MRI lesions and relapses as a surrogate for disability in multiple sclerosis. *Neurology*. 2011;77(18):1684-90.
23. Sormani MP, Gasperini C, Romeo M, et al. Assessing response to interferon-β in a multicenter dataset of patients with MS. *Neurology*. 2016;87(2):134-140.
24. Suthiphosuwat S, Sati P, Absinta M, et al. Paramagnetic Rim Sign in Radiologically Isolated Syndrome. *JAMA Neurol*. 2020;77(5):653-655.
25. 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.
26. Tintore M, Rovira A, Arrambide G, et al. Brainstem lesions in clinically isolated syndromes. *Neurology*. 2010;75(21):1933-8.
27. 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.
28. Toorop AA, van Kempen ZLE, Steenhuis M, et al. NEXT-MS study group. Decrease of natalizumab drug levels after switching from intravenous to subcutaneous administration in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2023;jnnp-2022-330467. doi: 10.1136/jnnp-2022-330467.
29. 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.
30. Vaněčková M, Nytrová P. Patologické nálezy na zobrazení pomocí magnetické rezonance u onemocnění asociovaného s pozitivními protilátkami proti myelinovému oligodendrocytárnímu glykoproteinu. *Cesk Slov Neurol N*. 2022;85/118(4):330-335.
31. Vaněčková M, Čáp F, Čecháková E, et al. Návrh bezpečnostní MR monitorace u pacientů s roztroušenou sklerózou léčených natalizumabem. *Cesk Slov Neurol N*. 2016;79/112(6):663-669.
32. Wattjes MP, Steenwijk MD, Stangel M. MRI in the diagnosis and monitoring of multiple sclerosis: an update. *Clin Neuroradiol*. 2015;25,2:157-65.
33. Wattjes MP, Lutterbey GG, Gieseke J, et al. Double inversion recovery brain imaging at 3 T: diagnostic value in the detection of multiple sclerosis lesions. *Am J Neuroradiol*. 2007;28:54-59.
34. 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.
35. Weeda MM, Middelkoop SM, Steenwijk MD, et al. Validation of mean upper cervical cord area (MUCCA) measurement techniques in multiple sclerosis (MS): High reproducibility and robustness to lesions, but large software and scanner effects. *Neuroimage Clin*. 2019;24:101962.
36. ESUR Guideline on contrast agents, ESUR-Guidelines-10_0-Final-Version.pdf.