

# Diagnostika a péče o pacienty s radiologicky izolovaným syndromem

## Diagnosics and management of patients with radiologically isolated syndrome

### Abstrakt

Radiologicky izolovaný syndrom (RIS) představuje jednu z nejčasnějších rozpoznatelných fází RS, charakterizovanou přítomností asymptomatických demyelinizačních lézí na MR odpovídající svým charakterem RS. Se vzrůstající dostupností MR dochází k častějšímu záchytu těchto náhodných nálezů, jejichž prognostický význam a terapeutické implikace se stávají předmětem intenzivního výzkumu. V přehledném článku shrnujeme vývoj diagnostických kritérií RIS od jejich zavedení v roce 2009 po nedávnou revizi v roce 2023. Zaměřujeme se na rizikové faktory konverze RIS do klinické RS, na diferenciální diagnostiku, využitelné biomarkery (vč. centrálního žilního znaku, oligoklonálních páسů, kappa indexu a lehkých řetězců neurofilament) i na první klinické studie hodnotící efektivitu chorobu modifikujících léčiv u pacientů s RIS. Mezi ty první, které prokázaly schopnost oddálit první klinickou ataku, patří studie s teriflunomidem a dimethylfumarátem. Dosavadní studie potvrzují význam přesné stratifikace pacientů na základě kombinace radiologických, laboratorních a demografických údajů, která může napomoci včasné identifikaci jedinců s nejvyšším rizikem konverze. Cílem tohoto přehledu je podpořit klinickou orientaci v problematice RIS a poukázat na jeho rostoucí význam i s ohledem na jeho postavení v rámci nově připravovaných diagnostických kritérií pro RS z roku 2024.

### Abstract

Radiologically isolated syndrome (RIS) represents one of the earliest identifiable stages of MS, characterized by the presence of asymptomatic demyelinating lesions on MRI corresponding to MS. With the increasing availability of MRI, these incidental findings are being detected more frequently and their prognostic significance and therapeutic implications are becoming the subject of intensive research. In this review article, we summarize the development of RIS diagnostic criteria – from their initial formulation in 2009 to the recent 2023 revision. We focus on risk factors for conversion of RIS to clinical MS, on differential diagnosis, useful biomarkers (including the central vein sign, oligoclonal bands, kappa index, and neurofilament light chain levels) and the early interventional trials evaluating the effectiveness of disease-modifying drugs in patients with RIS – teriflunomide and dimethyl fumarate were among the first to demonstrate the ability to delay the first clinical attack. Previous studies underline the importance of accurately stratifying patients based on a combination of radiological, laboratory, and demographic data, which can help identify individuals at the highest risk of early conversion. This review aims to promote a clinical understanding of RIS and highlight its growing importance, particularly in relation to its position within the newly prepared diagnostic criteria for MS from 2024.

### Úvod

Roztroušená skleróza je chronické zánětlivé demyelinizační onemocnění CNS, jehož diagnostika, vzhledem ke stále chybějícímu klíčovému diagnostickému biomarkeru, vy-

žaduje zejména typický nález na MR [1,2]. Tradiční rozdělení do klinických forem jako klinicky izolovaný syndrom (clinically isolated syndrome; CIS), relabující-remitující (RRRS), sekundárně progresivní (SPRS) či pri-

márně progresivní (PPRS) fáze se dnes jeví jako arbitrární. Nemoc je dnes vnímána spíše jako „širší kontinuum roztroušené sklerózy“, neboť s rozvojem a dostupností MR začala být zachycována nejrannější, dosud asympto-

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasláné do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.

**M. Petrášová, M. Hladíková,  
J. Kočica**

Neurologická klinika LF MU a FN Brno



**MUDr. Jan Kočica, Ph.D.**

Neurologická klinika

LF MU a FN Brno

Jihlavská 340/20,

625 00 Brno-Bohunice

e-mail: kocica.jan@fnbrno.cz

Přijato k recenzi: 29. 4. 2025

Přijato do tisku: 17. 7. 2025

### Klíčová slova

radiologicky izolovaný syndrom – roztroušená skleróza – magnetická rezonance – stratifikace rizika – prognostické faktory – oligoklonální pásky – neurofilamenta – teriflunomid – dimethylfumarát

### Key words

radiologically isolated syndrome – multiple sclerosis – magnetic resonance imaging – risk stratification – prognostic factors – oligoclonal bands – neurofilament – teriflunomide – dimethyl fumarate

matická fáze RS označovaná jako radiologicky izolovaný syndrom (RIS) a v současné době nově diskutovaná i ranější fáze biologická [3–6]. Např. zvýšená sérová hladina neurofilament byla zjištěna nejenom u pacientů při první klinické epizodě RS, ale už o 6 let dříve [7]. Koncept tak zdůrazňuje potřebu časného rozpoznání onemocnění již v preklinické fázi a zvážení zahájení případné léčby ještě dříve, než dojde k nevratnému poškození CNS [8–10].

Zvyšující se dostupnost a používání MR zásadně zvýšily záhyt neočekávaných asymptomatických abnormalit mozku a míchy, jejichž klinický význam zůstává nejistý [11,12]. Jedinci obvykle nevykazují typické neurologické příznaky RS, ale jejich MR odhaluje nálezy T2-hyperintenzních lézí bílé hmoty, které svým počtem, morfologií, velikostí a lokalizací silně naznačují demyelinizační onemocnění CNS, a tedy naplňují radiologická, nikoliv však klinická kritéria RS [1,6,13].

Dosavadní poznatky z prospektivních studií ukazují, že část osob s RIS (zejména při přítomnosti určitých rizikových faktorů) významně častěji přechází do klinicky manifestní RS [9,14–16]. Prevalence RIS zatím není přesně známa, avšak v některých patologicko-anatomických studiích byly klinicky tiché demyelinizační léze mozku zjištěny u 0,1–0,3 % autopsií [17,18]. Podobně 0,1–0,7 % obecné populace vykazuje náhodně zjištěné léze podobné demyelinizaci [6,19]. Ve švédské kohortě byla odhadovaná incidence RIS 0,8 na 100 000 osob/rok [20].

Vzhledem k rostoucímu zájmu o studium této skupiny pacientů se v tomto přehledu snažíme přinést kritické shrnutí nejnovějších poznatků týkajících se diagnostických kritérií, prognostických faktorů a nově se objevujících důkazů ohledně léčby osob s RIS.

## Diagnostická kritéria RIS a jejich vývoj

Stejně jako prošla a stále procházejí postupným vývojem diagnostická kritéria pro RS, od Poserových [21] přes současně platná McDonaldova, revidovaná v roce 2017 [22], až po nejnověji navrhaná z roku 2024 [23], znamenala určitý vývoj i diagnostická kritéria pro RIS. Jejich historie však nesáhá daleko, neboť poprvé byl RIS definován až v roce 2009 týmem profesora Okudy [13].

Důraz je zde kladen nejen na lokalizaci, ale i na charakter lézí. Velký prostor pak zaujímají i kritéria vylučující, která mají za cíl nejen odlišit klinicky symptomatické jedince, ale především zabránit mylné diagnóze z dů-

vodu nedostatečně provedené diferenciální diagnostiky.

Radiologicky izolovaný syndrom byl dle Okudy [13] definován jako přítomnost klinicky asymptomatických lézí bílé hmoty CNS na MR, které jsou vejčitého tvaru, dobře ohraničené, homogenní, dlouhé více než 3 mm v jakémkoliv rozměru a hyperintenzivní na T2 vážených obrazech s nebo bez postižení kalózního tělesa, které neodpovídají vaskulárním změnám. Současně musí tyto léze splňovat Barkhofova kritéria pro diseminaci v prostoru (dissemination in space; DIS) z roku 2005 [13]. To znamená naplnění tří ze čtyř znaků, kterými jsou přítomnost:

- alespoň jedné Gd-enhancující léze nebo devíti a více T2-hyperintenzních (charakteristických) lézí;
- alespoň jedné infratentoriální léze;
- alespoň jedné juxtakortikální léze;
- alespoň tří periventrikulárních lézí [24].

Mezi vylučující kritéria byla zahrnuta anamnéza relabujících příznaků korelujících s RS, nálezy na MR podezřelé z leukoaraiosy nebo rozsáhlá postižení bílé hmoty bez postižení kalózního tělesa i stavy, kdy jsou abnormality na MR či patologické nálezy neurologického vyšetření podmíněny klinicky zjevným postižením jedince. Diagnóza RIS tak může být stanovena pouze tehdy, pokud pro ložiska na MR neexistuje jiné, lepší vysvětlení.

Přestože již v roce 2010 došlo k revizi McDonaldových kritérií pro RS, kde byla předefinována jak diseminace v čase (dissemination in time; DIT), tak především DIS, pro jejíž naplnění se nově stala dostačující přítomnost jedné a více hyperintenzních lézí ve dvou ze čtyř lokalizací (periventrikulární, juxtakortikální, infratentoriální či spinální) [25], kritéria pro RIS zůstala stejná.

Další nová verze McDonaldových kritérií pro RS z roku 2017 [22] již podnítila debatu stran jejich revize. Následovaly rozsáhlé longitudinální studie hodnotící a zpřesňující rizikové faktory konverze RIS do CIS či RS, na jejichž základě byla v březnu 2023 uveřejněna kritéria revidovaná. Tato aktualizace měla za cíl umožnit diagnostiku RIS i u osob, které nesplňují kritéria RIS z roku 2009, ale naplní nová kritéria pro DIS z roku 2017 a současně splňují dvě ze tří vybraných podmínek, viz níže [6].

Tato revidovaná kritéria RIS jsou již jasně rozdělena do dvou částí, na kritéria radiologická a kritéria vylučující. Ta vylučující víceméně korespondují s těmi z roku 2009. Pro naplnění radiologických kritérií byla pone-

chána podmínka stran lokalizace a charakteristiky ložisek, které neodpovídají mikrovaskulárním či nespecifickým změnám bílé hmoty a současně naplní Barkhofova kritéria pro DIS z roku 2005. U jedinců, kteří nenaplní kritéria DIS z roku 2005, je pro stanovení diagnózy RIS možné využít podmínky přítomnosti alespoň jedné léze v některé ze čtyř typických lokalizací (periventrikulární, juxtakortikální, infratentoriální či spinální) a současné naplnění alespoň dvou ze tří dalších podmínek:

- přítomnost spinální léze;
- přítomnost oligoklonálních páسů (OP) v likvoru nekorespondujících k séru;
- diseminace v čase na některé z následujících MR definovaných jako jedna a více nových T2 vážených nebo Gd-enhancujících lézí typických pro RS [6].

Přehledné porovnání diagnostických kritérií pro RIS z let 2009 a 2023 je uvedeno v tab. 1.

Validace revidovaných kritérií pro RIS byla provedena následně ve dvou RS centrech v Německu na kohortě 115 pacientů a nálezy byly hodnoceny zaslepeně dvěma neuroradiology. Výsledky potvrdily jejich vysokou senzitivitu a nízkou specifitu [26]. Zařazení dalších, nejen radiologických parametrů lépe zohledňuje individuální riziko přechodu do CIS/RS, a přináší tak možnost dřívější intervence či sledování daných jedinců.

## Prognostické faktory konverze RIS do klinicky definitivní RS

Retrospektivní multicentrická studie na velkém souboru pacientů v roce 2014 ukázala, že 5leté riziko konverze RIS do prvních klinických příznaků konzistentních s RS je 34 %. Z této skupiny pak 10 % tvořila PPRS [14]. Jiná studie zmiňuje až 12 % [27]. Stejnou kohortu pacientů následně analyzovala po 10 letech studie autorů Lebrun-Frenay et al. [28], přičemž klinické symptomy rozvinulo až 51 % pacientů. Předběžná, dosud nepublikovaná data predikují riziko rozvoje první klinické ataky v horizontu 15 let pro osoby naplňující kritéria RIS až v 72 % [6]. U dětí se pak jeví rozvoj klinických symptomů ještě časnější, až 42 % z nich progredovalo do symptomatické fáze do 2 let od iniciálního vyšetření MR [29].

Studie také popsaly několik rizikových prognostických faktorů. Mezi tyto byly zařazeny:

- nižší věk (< 37 let) [6,14,16,28];
- míšní léze (v krční či hrudní míše) [6,14,15,27];
- infratentoriální léze na iniciálním vyšetření MR [6,14,28,30];

Tab. 1. Srovnání kritérií radiologicky izolovaného syndromu.

Kritéria	2009 (dle autorů Okuda et al. [13])	2023 (dle autorů Lebrun-Frenay et al. [61])
<b>Charakter lézí</b>	ovoidní, dobře ohraničené, homogenní, více než 3 mm dlouhá, neodpovídající cévním změnám	ovoidní, dobře ohraničené, homogenní, více než 3 mm <sup>2</sup> (s či bez postižení corpus callosum), neopovídající mikrovaskulárním nebo nespecifickým změnám bílé hmoty
<b>Možné lokalizace lézí</b>	periventrikulární, juxtakortikální, infratentoriální	periventrikulární, juxtakortikální (a kortikální), infratentoriální, spinální
<b>Průkaz DIS</b>	Splňující alespoň 3 ze 4 Barkhofových kritérií [63]: • ≥ 9 T2-hyperintenzních lézí anebo • ≥ 1 Gd-enhancující léze • ≥ 1 juxtakortikální léze • ≥ 1 infratentoriální léze • ≥ 3 periventrikulární léze	Naplnující alespoň <b>3 ze 4 Barkhofových kritérií [63]</b> : • ≥ 9 T2-hyperintenzních lézí anebo ≥ 1 Gd-enhancující léze • ≥ 1 juxtakortikální léze • ≥ 1 infratentoriální léze • ≥ 3 periventrikulární léze
<b>Klinický nálezn</b>	vyloučení anamnézy relabujících příznaků korelujících s diagnózou RS	vyloučení relabujících či progredujících příznaků korelujících s diagnózou RS
<b>Vyloučení jiných možných diagnóz</b>	anamnesticky či z dokumentace	aktivní vyloučení jiných diagnóz s doporučením doplnění dalších upřesňujících vyšetření – resp. nebyla identifikována jiná nemoc, která by lépe vysvětlovala nálezn na MR CNS

Naplnující **alespoň 1 ze 4 kritérií DIS platné pro McDonaldova kritéria**

z roku 2017 [22]:

- ≥ 1 periventrikulární léze
- ≥ 1 juxtakortikální/kortikální léze
- ≥ 1 infratentoriální léze
- ≥ 1 spinální léze

NEBO

+

Současné naplnění **2 ze 3 podmínek:**

- pozitivita OP
- ≥ 1 spinální léze
- evidence DIT

DIS – diseminace v prostoru; DIT – diseminace v čase; Gd – gadolinium; OP – oligoklonální pásy

- kontrastně se sytící léze na kontrolním vyšetření MR [6,28];
- pozitivita OP v likvoru [6,16,31].

Mužské pohlaví představovalo rizikový faktor pouze v horizontu 5 let, po 10 letech už se zvýšeným rizikem asociováno nebylo [14,28]. Spolu s vyšším věkem a přítomností spinální léze se však zdá být prediktorem přechodu RIS do PPRS [32]. Pokud stratifikujeme pacienty dle těchto rizikových faktorů, pravděpodobnost výskytu klinických projevů s počtem faktorů narůstá. Do 10 let u pacienta s RIS je při jednom přítomném faktoru riziko 29 %, avšak při přítomnosti čtyř zmíněných faktorů až 87 % [28].

Následovala rozsáhlá studie zahrnující 747 pacientů, která se stala základem nových revidovaných kritérií pro RIS z roku 2023. Jako rizikové faktory byly nakonec stanoveny spinální léze, pozitivita OP v likvoru a průkaz nové T2-hyperintenzní léze nebo léze postkontrastně se sytící. Pokud pacient s alespoň jednou lézí v typické oblasti pro RS (periventrikulární, juxtakortikální, infratentoriální nebo spinální) – tedy nesplňující kritéria RIS z roku 2009 – měl

alespoň dva výše uvedené rizikové faktory, pravděpodobnost konverze RIS do klinicky symptomatického onemocnění za dobu 5 let se blížila pacientům s počtem lézí splňujících kritéria pro RIS z roku 2009 (38 vs. 38,7 %) [6].

### Diferenciální diagnostika RIS

Diferenciální rozvaha RIS se z velké části překrývá s diferenciální diagnostikou RS. Mnohá systémová i neurologická onemocnění se mohou projevit lézemi bílé hmoty mozku a míchy na MR. Zde vybíráme ty nejdůležitější z nich. K diskuzi ale zůstává, zda se uvedená onemocnění primárně podílejí na radiografickém nálezu, či se jedná o komorbiditu.

### Migréna

Migréna je jedním z nejčastějších neurologických onemocnění a již při prvozáchytu se zpravidla indikuje vyšetření MR k vyloučení sekundárních příčin bolestí hlavy. V literatuře se uvádí, že u migreniků je 3,9× vyšší pravděpodobnost nálezu lézí bílé hmoty (white matter lesions; WML) na MR mozku v porovnání se zdravými osobami [33]. Léze se

dle některých autorů častěji nacházejí u pacientů trpících migrénou s auroou [34], jiní autoři tento rozdíl mezi subtypy migrény nepozorovali [35]. Zdá se, že frekvence atak bolestí hlavy pozitivně koreluje s rizikem WML [34,35]. Léze jsou lokalizovány většinou v hluboké bílé hmotě hemisfér, nikoli periventrikulárně [35,36].

### Neuromyelitis optica a její širší spektrum

Klasickou, i když vzácnou diagnózou v rámci demyelinizačních onemocnění, kterou je nutné odlišit, je onemocnění ze spektra neuromyelitis optica (neuromyelitis optica spectrum disorder; NMOSD). I u NMOSD byl popsán radiologicky izolovaný nálezn, šlo však o kazuistické sdělení [37]. Asymptomatické léze v corpus callosum či v capsula interna jsou někdy popisovány společně s lézemi symptomatickými při relapsu, nicméně charakteristiky lézí u NMOSD jsou často patognomické a odlišné od lézí typických pro MS (léze kmene v oblasti area postrema, longitudinálně extenzivní transverzální myelitida, bilaterální optická neuritida a další) [38,39].

### Ostatní onemocnění

Dále je nutno vyloučit onemocnění z okruhu revmatologických nemocí, jako jsou systémový lupus erythematosus, primární či sekundární antifosfolipidový syndrom, Behçetův nebo Sjögrenův syndrom [40], dále pak např. mimoplicní projevy sarkoidózy [32,40]. U starších osob nutno zvážit především ischemickou etiologii [32,40]. Mozkové cévy mohou být taktéž postiženy u vzácnější Fabryho nemoci, což se rovněž projeví WML na MR [40]. Z infekčních nemocí vylučujeme zejména lymfskou boreliózu. Kontrastně se sytící léze, které při kontrolním vyšetření vykazují růst, mohou být nádorového původu (lymfom či gliom) [40].

### Využitelné biomarkery V zobrazování magnetickou rezonancí

Příznak centrální žíly (central vein sign; CVS) na MR je označení supratentoriální léze větší než 3 mm v alespoň jednom rozměru s probíhající žílou uprostřed, kterou je možné detekovat na T2\* sekvencích nebo sekvencích susceptibility weighted imaging (SWI) MR. CVS se zdá být velice užitečným biomarkerem RS, kde jeho senzitivita dosahuje dle různých studií 95–98 % a specifická 83–92 % [41,42]. Citlivější na tento příznak jsou 3T a 7T přístroje v porovnání s 1,5T [43]. Prahová hodnota alespoň šesti CVS na MR odliší RIS od nedemyelinizačních lézí se senzitivitou 95 % [23,32].

Kortikální léze (cortical lesions; CL) jsou projevem demyelinizace šedé hmoty. Jsou viditelné na speciálních sekvencích MR, jako je např. double inversion recovery (DIR), a mohou v některých případech i předcházet WML [44]. Prevalence kortikálních lézí se u RIS popisuje v rozsahu 20–40 % [10]. Ve studii autorů Cagola et al. byla u téměř 60 % pacientů s RS detekována alespoň jedna CL, kdežto u jiných diagnóz (NMOSD, onemocnění s pozitivitou protilátek proti myelinovému oligodendrocytárnímu glykoproteinu, u migrény, zánětlivých vaskulopatií či cerebrovaskulárního onemocnění) byl nižší podíl pacientů s CL. Studie dále ukázala, že CL mají vysokou specifitu (93,6 %) a kombinace s CVS výrazně zvyšuje diagnostickou přesnost (plocha pod křivkou [area under the curve; AUC] = 0,92) pro odlišení RS od jiných diagnóz [45].

Léze s hyposignálním prstencem na sekvenci SWI – tzv. paramagnetic rim lesions (PRL) – obsahují ve svém okraji akumulované železo a považují se za známku chronického zánětu, nicméně jsou přítomny i v časných stádiích RS [41,46]. U pacientů

s RS mají podle nedávné metaanalýzy prevalence asi 41 % [47]. Jiná studie sledovala pacienty s CIS a RS a porovnávala je se skupinou pacientů s nemocemi imitujícími RS, přičemž u 56 % pacientů s CIS nebo RS prokázala PRL, ale žádná tato léze nebyla detekována u pacientů ve skupině s jinými nemocemi [48].

### V laboratorním nálezu

Všeobecně uznávaným biomarkerem pro RS jsou přítomné OP v likvoru. U RIS jsou rovněž významné a promítly se i do rizikových faktorů zmíněných výše. Nález alespoň dvou OP v likvoru bez korelace v séru (ve spektru IgG) zvyšuje riziko progresu do klinické nemoci u dětí s RIS téměř 11× [3], o něco méně pak u dospělých (10,3×) [31]. Pozitivní OP přitom nacházíme až u 90 % pacientů s RS, u 70 % pacientů s CIS a pozitivita u RIS dosahuje 65 % [49].

Dalším ustáleným markerem u demyelinizace je index lehkých řetězců kappa, který odráží syntézu volných lehkých řetězců (free light chains; FLC) omezenou intratekálně. Oproti OP není stanovení FLC závislé na hodnotiteli, neboť je hodnoceno imunochemicky. Pozitivita indexu dokázala predikovat rozvoj nové T2-hyperintenzní léze u RIS i CIS [49]. Navíc se prokázalo, že index kappa má pro diagnostiku RS při prahové hodnotě 3,045 lepší senzitivitu než OP při lehce nižší specifitě [50]. Prahová hodnota 9,1 má pak lepší senzitivitu a již porovnatelnou specifitu jako OP [50]. Výhodou je téměř nulové zkreslení při kontaminaci krví [51] nebo při poruše glomerulární filtrace [52].

Recentně zkoumaným biomarkerem je lehký řetězec neurofilament (NfL) měřený jak z likvoru, tak z krve, přičemž hodnoty korelují [53]. Zvýšené hladiny NfL u pacientů s RIS dokážou predikovat aktivitu nemoci i klinickou konverzi [54].

### Další biomarkery

Optická koherenční tomografie (OCT) a mnohem mladší optická koherenční tomografická angiografie (OCT-A) zobrazují optický nerv a jeho vaskularizaci v peripapilární oblasti. U RS je snížena jak vrstva nervových vláken dle OCT, tak hustota cév sítnice na OCT-A při porovnání se zdravými osobami [55]. Dle studie autorů Aly et al. redukce nervových vláken na OCT u pacientů s RIS nezávisle predikovala i klinickou konverzi [56].

### Léčba pacientů s radiologicky izolovaným syndromem

Přístup k léčbě RIS je komplexní a je nutné vždy zvážit individuální charakteristiky pa-

cienta. Nedávno proběhly dvě studie s použitím léků modifikujících průběh onemocnění (disease-modifying drugs; DMD) u pacientů s RIS, které v roce 2023 přinesly slibné výsledky. Je důležité poznamenat, že všechny dosavadní publikované studie využíly pro diagnostiku RIS kritéria z roku 2009.

### Teriflunomid

Účinnost teriflunomidu u pacientů s RIS byla hodnocena v randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované multicentrické studii fáze III (TERIS) [57]. Do studie bylo zařazeno 89 jedinců, kteří byli náhodně rozděleni v poměru 1 : 1 k užívání teriflunomidu 14 mg denně (n = 44) nebo placebo (n = 45) a sledování po dobu 96 týdnů. Primárním cílem bylo stanovení času do první klinické ataky nebo progresu neurologických příznaků v důsledku demyelinizačního postižení CNS. Výsledky ukázaly, že teriflunomid vedl k 63% snížení rizika první klinické ataky oproti placebo (18 vs. 44 %), s neadjustovaným hazard ratio (HR) 0,37 (95 % interval spolehlivosti [confidence interval; CI] = 0,16–0,84; p = 0,02). Po úpravě pro faktory, jako jsou pohlaví, věk při stanovení diagnózy, rodinná anamnéza RS, skóre Expanded Disability Status Scale (EDSS), objem T2-hyperintenzních lézí a přítomnost Gd-enhancujících lézí při vstupu, bylo HR ještě příznivější: 0,28 (95% CI = 0,11–0,71; p = 0,007). Přestože počet nových nebo zvětšujících se T2-hyperintenzních lézí i Gd-enhancujících lézí byl nižší v léčené skupině, rozdíly nebyly statisticky významné. Studie rovněž zahrnovala hodnocení únavy, kognitivních funkcí a kvality života, avšak ani v těchto ukazatelích nebyly pozorovány významné rozdíly mezi skupinami.

### Dimethylfumarát

Dimethylfumarát (DMF) byl hodnocen v randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované multicentrické studii fáze III (ARISE) [58]. Do studie bylo zařazeno 87 pacientů, kteří byli náhodně přiřazeni k užívání DMF 240 mg dvakrát denně (n = 44) nebo placebo (n = 43). Doba sledování činila 96 týdnů a primárním cílem bylo stejně jako v případě teriflunomidu zjištění času do první klinické ataky související s demyelinizačním onemocněním CNS. DMF vedl k významnému snížení rizika první klinické ataky o 82 % (7 vs. 33 %), s neadjustovaným HR 0,18 (95% CI = 0,05–0,63; p = 0,007). Po statistické úpravě na demografické, klinické a radiologické faktory činilo HR dokonce

0,07 (95% CI = 0,01–0,45;  $p = 0,005$ ). Kromě snížení rizika klinické ataky byl zaznamenán také nižší počet nových či zvětšujících se T2-hyperintenzních lézí u pacientů léčených DMF (0,12 vs. 0,62; rate ratio = 0,20; 95% CI = 0,04–0,94;  $p = 0,042$ ). Naopak změna objemu T2-hyperintenzních lézí mezi skupinami nebyla signifikantní. V následujícím roce 2024 pak tým profesora Okudy přidal volumetrická data (vč. celkového objemu mozku, objemu talamu, subkortikální šedé hmoty, trojrozměrného objemu mozku kmene a horní krční míchy), kdy standardizovaná vyšetření MR byla provedena na počátku a konci studie ARISE a ve skupině léčené DMF byl u pacientů s RIS pozorován významný rozdíl v atrofi mozku kmene (resp. zakřivení dorzální části Varolova mostu). Přínos DMD u RIS tak lze vztahovat i na struktury CNS, které jsou ovlivněny neurodegenerací, která se nachází pod rozlišovací schopností běžných objemových měření [59].

### Okrelizumab

Studie CELLO byla multicentrická randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná klinická studie fáze IV, která hodnotila účinnost krátkodobé léčby okrelizumabem u pacientů s RIS. Do studie mělo být zařazeno 100 pacientů, kteří by podstoupili tři dávky okrelizumabu nebo placebo a dále by byli sledováni po dobu minimálně 3 let. Primární cíl byl koncipován obdobně jako u studií TERIS a ARISE [60]. Bohužel, dle zjištění autorů tohoto článku, byla studie CELLO předčasně ukončena pro nedostatečný nábor pacientů a dle dosavadních informací se t. č. neplánuje její obnovení.

### Diskuze

#### Kontroverze – koho léčit a koho pouze sledovat?

Jednou z hlavních otázek v kontextu RIS zůstává rozhodování o načasování a indikaci léčby. Zatímco některé zmíněné studie ukazují, že u pacientů s vysokým rizikem konverze do klinické RS může časné zahájení léčby oddálit nástup klinických příznaků [6,58], jiné upozorňují i na riziko nadléčby u pacientů s benigním průběhem [20,32]. Je-li 15letá predikce konverze u pacientů s RIS (72 %) správná [61], zůstává hypoteticky 28 % pacientů, kteří žádnou symptomatiku v horizontu 15 let nerozvinou, a je třeba uvažovat i nad kvalitou života vázanou na užívání zmíněných DMD. V tomto případě lze uvažovat o strategii dlouhodobého

sledování bez DMD, a to jak klinického, tak radiologického. Pacienti musí být také dobře poučeni o nutnosti sledování případných projevů klinické ataky RS a hlášení těchto změn ošetřujícímu lékaři.

Riziková stratifikace tak může být zásadním nástrojem pro další rozhodování. Studie profesorky Lebrun-Frenay et al. [28] zmiňuje, že 10leté riziko klinické konverze se zvyšuje z 29 % při přítomnosti jednoho rizikového faktoru až na 87 % při přítomnosti čtyř rizikových faktorů. Zůstává otázkou, zda by v budoucnu neměla být léčba RIS doporučena právě na základě této stratifikace, a nikoliv čistě podle naplnění rigidních diagnostických kritérií. V současnosti je tedy zásadní vést podrobnou diskuzi i s dosud asymptomatickým pacientem a při rozhodování o dalším postupu zohlednit jeho věk, postoj k léčbě, plány ohledně rodičovství a další individuální faktory.

#### **Nová McDonaldova kritéria 2024 a redefinice RIS: Je RIS totéž, co „preklinická“ RS?**

Návrh revize McDonaldových kritérií z roku 2024, představený na ECTRIMS 2024 [23], posouvá hranice diagnostiky RS ještě blíže k preklinickým fázím. Nově je zde započítána oblast optického nervu jako možné páté typické RS topografie i možnost nahrazení průkazu diseminace v čase přítomností šesti a více CVS. Pokud bude návrh akceptován, existuje předpoklad, že většina pacientů, kteří by dříve spadali do kategorie RIS, již naplní kritéria pro diagnózu RS. Vyvstává otázka, zda RIS zůstane jako samostatná nosologická jednotka, nebo spíše přejde v širší diagnostické spektrum RS. Tento vývoj může mít důsledky jak pro výzkum (např. reinterpretaci předchozích studií RIS), tak pro klinickou praxi, vč. úhradové politiky (dovolí např. nasazení i vysoce účinné léčby nad rámec doposud publikovaných lékových studií ARISE a TERIS) či informovaného souhlasu při zahájení terapie u asymptomatických pacientů. Zároveň se tím oslabuje argument pro vyčkávání na první klinickou ataku, protože i pacienti bez příznaků by nově naplnili kritéria pro RS. V tomto kontextu je tak léčba „preklinické“ RS spíše otázkou rizik versus benefitů DMD než jasné diagnostické hranice.

#### **Lumbální punkce: ztrácí význam, nebo je stále klíčová?**

Současná diagnostická strategie stále doporučuje provedení lumbální punkce (LP) při podezření na RIS [6]. Nález v likvoru má

stále důležitou prognostickou hodnotu. Přítomnost OP v likvoru nejenže zvyšuje specifitu nálezu na MR [31], ale zároveň je jedním z nejsilnějších prediktorů konverze do klinické RS (u dětí až 11× vyšší riziko, u dospělých 10×) [3,31]. Kromě OP se stále více uplatňuje i index FLC kappa, který má srovnatelnou senzitivitu a je při hodnocení méně subjektivní [49]. Navzdory tomu je na některých pracovištích LP vnímána jako příliš invazivní a potenciálně nadbytečné vyšetření, zejména v případech, kdy je nález na MR zcela typický. To se však s ohledem na nová diagnostická kritéria RIS i RS pravděpodobně změní.

#### **Jsou pacienti s RIS opravdu bez klinických projevů, nebo jen „špatně vyšetřeni“?**

Přestože je definice RIS postavena na absenci klinických symptomů demyelinizačního onemocnění, narůstá počet důkazů o tom, že někteří pacienti s touto diagnózou vykazují diskrétní neurologické abnormality, které nejsou zachyceny při běžném klinickém vyšetření. Studie ukázaly např. poruchy bimanuální koordinace [62] nebo měřitelné kognitivní deficity [41]. Tyto příznaky mohou být přehlédnuty, pokud není provedeno systematické a cílené vyšetření kognitivních a jemně motorických funkcí. V klinické praxi to znamená, že kategorizace pacienta jako asymptomatického by neměla být učiněna bez důkladného multidisciplinárního vyšetření. Také již pouhá přítomnost PRL na MR u pacientů s RIS může naznačovat, že neurodegenerace vázaná i na progresi nezávislou na relapsech (progression independent of relapse activity; PIRA) je pozorovatelná i u těchto zdánlivě asymptomatických pacientů.

### Závěr

Tento článek přinesl shrnutí dosavadních informací a znalostí týkajících se poměrně nové diagnostické jednotky RIS, která dle současných poznatků často předchází rozvoji prvních klinických příznaků RS, a představuje tak ranou asymptomatickou fázi tohoto onemocnění.

Změny chápání RS nikoli jako pouze klinické diagnózy se pak jednoznačně odrazily i v poslední navržené revizi McDonald kritérií z roku 2024. S ohledem na stírající se rozdíly mezi současnými diagnostickými kritérii pro RIS a nově připravovanými kritérii pro RS, a především s ohledem na jejich složitost, se tak nabízí otázka další budoucí revize krité-

rií, která by vedla ke sjednocení obou v jednotný koncept jakéhosi RS kontinua s případným zařazením dalších nejnovějších biomarkerů. Postupná adaptace nových diagnostických metod ve snaze zajistit co nejvyšší míru senzitivity a specifity s sebou ale nese riziko narůstající složitosti, nepřehlednosti a časové i finanční náročnosti. Výzvou tak stále zůstává vytvoření jasného a přehledného konceptu zohledňujícího nejnovější poznatky, který bude současně dobře uplatnitelný v běžné neurologické praxi. Kromě toho bude nutné vyřešit i velmi složitou otázku načasování a zahájení specifické léčby, jež musí vycházet z dat rozsáhlých klinických studií, které však v tuto dobu pro takovéto spektrum pacientů stále nemáme k dispozici.

### Konflikt zájmů

Autoři prohlašují, že nemají žádné potenciální střety zájmů týkající se léčiv, produktů nebo služeb použitých v tomto přehledném sdělení.

### Literatura

- De Stefano N, Giorgio A, Tintore M et al. Radiologically isolated syndrome or subclinical multiple sclerosis: MAGNIMS consensus recommendations. *Mult Scler* 2018; 24(2): 214–221. doi: 10.1177/1352458517717808.
- Suthiphosuwat 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.
- Makhani N, Lebrun C, Siva A et al. Radiologically isolated syndrome in children: clinical and radiologic outcomes. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2017; 4(6): e395. doi: 10.1212/NXI.0000000000000395.
- Kantarci OH. Phases and phenotypes of multiple sclerosis. *Continuum (Minneapolis)* 2019; 25(3): 636–654. doi: 10.1212/CON.0000000000000737.
- Tremlett H, Marrie RA. The multiple sclerosis prodrome: emerging evidence, challenges, and opportunities. *Mult Scler* 2021; 27(1): 6–12. doi: 10.1177/1352458520914844.
- Lebrun-Frény C, Okuda DT, Siva A et al. The radiologically isolated syndrome: revised diagnostic criteria. *Brain* 2023; 146(8): 3431–3443. doi: 10.1093/brain/awad073.
- Disanto G, Adutori R, Dobson R et al. Serum neurofilament light chain levels are increased in patients with a clinically isolated syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016; 87(2): 126–129. doi: 10.1136/jnnp-2014-309690.
- Giovannoni G, Butzkueven H, Dhib-Jalbut S et al. Brain health: time matters in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2016; 9(Suppl 1): S5–S48. doi: 10.1016/j.msard.2016.07.003.
- Lebrun-Frény C, Kantarci O, Siva A et al. Radiologically isolated syndrome: 10-year risk estimate of a clinical event. *Ann Neurol* 2020; 88(2): 407–417. doi: 10.1002/ana.25799.
- Moura J, Granziera C, Marta M et al. Emerging imaging markers in radiologically isolated syndrome: implications for earlier treatment initiation. *Neurol Sci* 2024; 45(7): 3061–3068. doi: 10.1007/s10072-024-07402-1.
- Morris Z, Whiteley WN, Longstreth WT et al. Incidental findings on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2009; 339: b3016. doi: 10.1136/bmj.b3016.
- Sunny DE, Amoo M, Al Breiki M et al. Prevalence of incidental intracranial findings on magnetic resonance imaging: a systematic review and meta-analysis. *Acta Neurochir (Wien)* 2022; 164(10): 2751–2765. doi: 10.1007/s00701-022-05225-7.
- 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. doi: 10.1212/01.wnl.0000335764.
- 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. doi: 10.1371/journal.pone.0090509.
- Bisulca J, De Lury A, Coyle PK et al. MRI features associated with high likelihood of conversion of radiologically isolated syndrome to multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2019; 36: 101381. doi: 10.1016/j.msard.2019.101381.
- Sabeti F, Etemadifar M, Ostadsharif N et al. The prominence of oligoclonal bands for clinical conversion in radiologically isolated syndrome: 10-year follow-up study in Isfahan, Iran. *Clin Neurol Neurosurg* 2024; 245: 108509. doi: 10.1016/j.clineuro.2024.108509.
- Engel T. A clinical patho-anatomical study of clinically silent multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1989; 79(5): 428–430. doi: 10.1111/j.1600-0404.1989.tb03811.x.
- Phadke JG, Best PV. Atypical and clinically silent multiple sclerosis: a report of 12 cases discovered unexpectedly at necropsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1983; 46(5): 414–420. doi: 10.1136/jnnp.46.5.414.
- Yamout B, Al KM. Radiologically isolated syndrome and multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2017; 17: 234–237. doi: 10.1016/j.msard.2017.08.016.
- Forslin Y, Granberg T, Jumah AA et al. Incidence of radiologically isolated syndrome: a population-based study. *AJNR Am J Neuroradiol* 2016; 37(6): 1017–1022. doi: 10.3174/ajnr.A4660.
- Poser CM, Paty DW, Scheinberg L et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983; 13(3): 227–231. doi: 10.1002/ana.410130302.
- 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.
- Montalban X. 2024 revisions of the McDonald criteria. *ECTRIMS* 2024; 19. 9. 2024; Copenhagen, Denmark.
- Polman CH, Reingold SC, Edan G et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the „McDonald Criteria“. *Ann Neurol* 2005; 58(6): 840–846. doi: 10.1002/ana.20703.
- Polman CH, Reingold SC, Banwell B et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011; 69(2): 292–302. doi: 10.1002/ana.22366.
- Held F. Validating proposed 2023 radiologically isolated syndrome criteria. *ECTRIMS* 2024; 30 (Suppl 3). doi: 10.1177/13524585241269. Copenhagen, Denmark.
- Kantarci OH, Lebrun C, Siva A et al. Primary progressive multiple sclerosis evolving from radiologically isolated syndrome. *Ann Neurol* 2016; 79(2): 288–294. doi: 10.1002/ana.24564.
- Lebrun-Frény C, Rollet F, Mondot L et al. Risk factors and time to clinical symptoms of multiple sclerosis among patients with radiologically isolated syndrome. *JAMA Netw Open* 2021; 4(10): e2128271. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.28271.
- Makhani N, Lebrun C, Siva A et al. Oligoclonal bands increase the specificity of MRI criteria to predict multiple sclerosis in children with radiologically isolated syndrome. *Mult Scler J Exp Transl Clin* 2019; 5(1): 2055217319836664. doi: 10.1177/2055217319836664.
- Okuda DT, Mowry EM, Cree BA et al. Asymptomatic spinal cord lesions predict disease progression in radiologically isolated syndrome. *Neurology* 2011; 76(8): 686–692. doi: 10.1212/WNL.0b013e31820d8b1d.
- Matute-Blanch C, Villar LM, Álvarez-Cermeño JC et al. Neurofilament light chain and oligoclonal bands are prognostic biomarkers in radiologically isolated syndrome. *Brain* 2018; 141(4): 1085–1093. doi: 10.1093/brain/awy021.
- Zeydan B, Azevedo CJ, Makhani N et al. Early disease-modifying treatments for presymptomatic multiple sclerosis. *CNS Drugs* 2024; 38(12): 973–983. doi: 10.1007/s40263-024-01117-9.
- Swartz RH, Kern RZ. Migraine is associated with magnetic resonance imaging white matter abnormalities: a meta-analysis. *Arch Neurol* 2004; 61(9): 1366–1368. doi: 10.1001/archneur.61.9.1366.
- Kurth T, Mohamed S, Maillard P et al. Headache, migraine, and structural brain lesions and function: population based Epidemiology of Vascular Ageing-MRI study. *BMJ* 2011; 342: c7357. doi: 10.1136/bmj.c7357.
- Kruit MC, van Buchem MA, Hofman PA et al. Migraine as a risk factor for subclinical brain lesions. *JAMA* 2004; 291(4): 427–434. doi: 10.1001/jama.291.4.427.
- Eikermann-Haerter K, Huang SY. White matter lesions in migraine. *Am J Pathol* 2021; 191(11): 1955–1962. doi: 10.1016/j.ajpath.2021.02.007.
- Abdel-Mannan O, Klein A, Bachar Zipori A et al. Radiologically isolated aquaporin-4 antibody neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult Scler* 2022; 28(4): 676–679. doi: 10.1177/1352458522107497.
- Kim SH, Hyun JW, Joung A et al. Occurrence of asymptomatic acute neuromyelitis optica spectrum disorder-typical brain lesions during an attack of optic neuritis or myelitis. *PLoS One* 2016; 11(12): e0167783. doi: 10.1371/journal.pone.0167783.
- Carnero Contentti E, Okuda DT, Rojas JI et al. MRI to differentiate multiple sclerosis, neuromyelitis optica, and myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody disease. *J Neuroimaging* 2023; 33(5): 688–702. doi: 10.1111/jon.13137.
- Miller DH, Weinschenker BG, Filippi M et al. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. *Mult Scler* 2008; 14(9): 1157–1174. doi: 10.1177/1352458508096878.
- Oh J, Suthiphosuwat S, Sati P et al. Cognitive impairment, the central vein sign, and paramagnetic rim lesions in RIS. *Mult Scler* 2021; 27(14): 2199–2208. doi: 10.1177/13524585211002097.
- George IC, Rice DR, Chibnik LB et al. Radiologically isolated syndrome: a single-center, retrospective cohort study. *Mult Scler Relat Disord* 2021; 55: 103183. doi: 10.1016/j.msard.2021.103183.
- Castellaro M, Tamanti A, Pisani AI et al. The use of the central vein sign in the diagnosis of multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Diagnostics (Basel)* 2020; 10(12): 1025. doi: 10.3390/diagnostics10121025.
- Calabrese M, Gallo P. Magnetic resonance evidence of cortical onset of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2009; 15(8): 933–941. doi: 10.1177/1352458509106510.
- 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. doi: 10.1001/jamaneurol.2023.4737.
- Suthiphosuwat S, Sati P, Absinta M et al. Paramagnetic rim sign in radiologically isolated syndrome. *JAMA Neurol* 2020; 77(5): 653–655. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.0124.
- Ng Kee Kwong KC, Mollison D, Meijboom R et al. The prevalence of paramagnetic rim lesions in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2021; 16(9): e0256845. doi: 10.1371/journal.pone.0256845.
- Clarke MA, Pareto D, Pessini-Ferreira L et al. Value of 3T susceptibility-weighted imaging in the diagnosis of

multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2020; 41(6): 1001–1008. doi: 10.3174/ajnr.A6547.

**49.** Levraut M, Gavaille A, Landes-Chateau C et al. Kappa free light chain index predicts disease course in clinically and radiologically isolated syndromes. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2023; 10(6): e200156. doi: 10.1212/NXI.0000000000200156.

**50.** Marlas M, Bost C, Dorcet G et al. Kappa-index: real-life evaluation of a new tool for multiple sclerosis diagnosis. *Clin Immunol* 2022; 241: 109066. doi: 10.1016/j.clim.2022.109066.

**51.** Hannich MJ, Dressel A, Budde K et al. Kappa free light chains in the context of blood contamination, and other IgA- and IgM-related cerebrospinal fluid disease pattern. *Cells* 2021; 10(3): 616. doi: 10.3390/cells10030616.

**52.** Konen FF, Schwenkenbecher P, Wurster U et al. The influence of renal function impairment on kappa free light chains in cerebrospinal fluid. *J Cent Nerv Syst Dis* 2021; 13: 11795735211042166. doi: 10.1177/11795735211042166.

**53.** Kuhle J, Barro C, Andreasson U et al. Comparison of three analytical platforms for quantification of the neurofilament light chain in blood samples: ELISA, elec-

trochemiluminescence immunoassay and Simoa. *Clin Chem Lab Med* 2016; 54(10): 1655–1661. doi: 10.1515/cclm-2015-1195.

**54.** Rival M, Thouvenot E, Du Trieu de Terdonck L et al. Neurofilament light chain levels are predictive of clinical conversion in radiologically isolated syndrome. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2022; 10(1): e200044. doi: 10.1212/NXI.0000000000200044.

**55.** Bostan M, Pîrvulescu R, Tiu C et al. OCT and OCT-A biomarkers in multiple sclerosis – review. *Rom J Ophthalmol* 2023; 67(2): 107–110. doi: 10.22336/rjo.2023.20.

**56.** Aly L, Havla J, Lepennetier G et al. Inner retinal layer thinning in radiologically isolated syndrome predicts conversion to multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2020; 27(11): 2217–2224. doi: 10.1111/ene.14416.

**57.** Lebrun-Fréney 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. doi: 10.1001/jamaneurol.2023.2815.

**58.** Okuda DT, Kantarci O, Lebrun-Fréney C et al. Dimethyl fumarate delays multiple sclerosis in radiologically

isolated syndrome. *Ann Neurol* 2023; 93(3): 604–614. doi: 10.1002/ana.26555.

**59.** Okuda DT, Azevedo CJ, Pelletier D et al. Dimethyl fumarate preserves brainstem and cervical spinal cord integrity in radiologically isolated syndrome. *J Neurol* 2024; 271(9): 5899–5910. doi: 10.1007/s00415-024-12514-x.

**60.** Longbrake EE, Hua LH, Mowry EM et al. The CELLO trial: protocol of a planned phase 4 study to assess the efficacy of ocrelizumab in patients with radiologically isolated syndrome. *Mult Scler Relat Disord* 2022; 68: 104143. doi: 10.1016/j.msard.2022.104143.

**61.** Lebrun-Frenay. International advisory committee on clinical trials in multiple sclerosis. *ECTRIMS* 2023; 31. 12. 2023

**62.** Bonzano L, Bove M, Sormani MP et al. Subclinical motor impairment assessed with an engineered glove correlates with magnetic resonance imaging tissue damage in radiologically isolated syndrome. *Eur J Neurol* 2019; 26(1): 162–167. doi: 10.1111/ene.13789.

**63.** Barkhof F, Filippi M, Miller DH et al. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain* 1997; 120 (11): 2059–2069. doi: 10.1093/brain/120.11.2059.

## Soutěž o nejlepší práci

publikovanou v časopise Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie

V roce 2025, stejně jako v předchozích letech, probíhá soutěž o nejlepší článek v časopise *Cesk Slov Neurol N*.  
Zařazený budou práce otištěné v číslech 2025/1–6.

Předem děkujeme všem autorům za zasláné příspěvky.