

# Standardizace využití MR v managementu roztroušené sklerózy

## Konsenzus českého expertního radiologicko-neurologického panelu

### Standardization of MRI in Multiple Sclerosis Management Consensus by the Czech Expert Radiology-Neurology Panel

#### Souhrn

U onemocnění RS má MR nezastupitelnou roli. Pro maximální využití potenciálu této metody, tedy pro časnou a přesnou diagnostiku s určením prognostických markerů, časný signál neefektivní terapie či bezpečnostního problému, ale i pro dostupnost adekvátní péče pro všechny pacienty, je klíčová unifikace managementu MR napříč jednotlivými pracovišti. Zároveň je podstatná komunikace mezi radiologem a neurologem a s tím související standardizace jak žádanky, tak popisu MR. Jednotná forma dat z MR by vedle zkvalitnění péče o individuálního pacienta vedla i k možnosti sběru dat na národní úrovni. Tím by umožnila získat strukturované informace pro výzkum a také využití dat z MR při jednáních s plátcí zdravotní péče. Za tímto účelem vznikl pod záštitou Sekce klinické neuroimunologie a likvorologie České neurologické společnosti tento konsenzus českého expertního radiologicko-neurologického panelu vycházející z mezinárodních doporučení Magnetic Resonance Imaging in Multiple Sclerosis (MAGNIMS). Přichází s návrhem doporučení základního a rozšířeného diagnostického, monitoračního a bezpečnostního protokolu MR, stanovuje frekvenci jednotlivých vyšetření, nutné informace na žádance na MR a představuje normovaný popis diagnostické i monitorační MR u pacientů s podezřením či stanovenou diagnózou RS.

#### Abstract

In MS, MRI has an irreplaceable role. The unification of MRI management across different institutions is crucial for maximal use of the potential of this method, i.e., for early and accurate diagnosis with the determination of prognostic markers, early signal of ineffectiveness of therapy or safety problem, but also for availability of adequate care for all patients. At the same time, communication between the radiologist and neurologist and the associated standardization of both the referral form and MRI description are essential. In addition to improving the quality of care for the individual patient, a uniform MRI data format would also lead to the possibility of national data collection. This would allow for structured information for research as well as the use of MRI data in negotiations with healthcare providers. For this purpose under the patronage of the Section of Clinical Neuroimmunology and Liquorology of the Czech Neurological Society, this consensus of the Czech Expert Radiology-Neurology Panel is published based on the international Magnetic Resonance Imaging in Multiple Sclerosis (MAGNIMS) recommendations. It proposes recommendations for a basic and extended diagnostic, monitoring and safety MRI protocol, specifies the frequency of individual examinations, the necessary information on the MRI referral form and presents a standardized description of diagnostic and monitoring MRI in patients with suspected or confirmed diagnosis of MS.

#### Klíčová slova

roztroušená skleróza – magnetická rezonance – prognostické markery – doporučení – monitorační protokol – diagnostický protokol – bezpečnost – diagnostická kritéria – žádanka – normovaný popis

#### Key words

multiple sclerosis – magnetic resonance imaging – prognostic markers – recommendations – monitoring protocol – diagnostic protocol – safety – diagnostic criteria – referral form – standardized description

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

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

M. Vaněčková<sup>1</sup>, D. Horáková<sup>2</sup>,  
D. Šťastná<sup>2</sup>, R. Tupý<sup>3</sup>, M. Keřkovský<sup>4</sup>,  
P. Ryška<sup>5</sup>, M. Holešta<sup>6</sup>, M. Peterka<sup>7,8</sup>,  
P. Hradílek<sup>9</sup>, J. Palíšek<sup>10</sup>, J. Prokešová<sup>11</sup>,  
M. Vachová<sup>2,12</sup>, J. Mareš<sup>13</sup>

<sup>1</sup> Oddělení MR, Radiodiagnostická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

<sup>2</sup> Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd 1. LF UK a VFN v Praze

<sup>3</sup> Klinika zobrazovacích metod LF UK a FN Plzeň

<sup>4</sup> Klinika radiologie a nukleární medicíny LF MU a FN Brno

<sup>5</sup> Radiologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

<sup>6</sup> Klinika radiologie a nukleární medicíny 3. LF UK a FNKV, Praha

<sup>7</sup> Neurologická klinika LF UK a FN Plzeň

<sup>8</sup> Neurologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

<sup>9</sup> Neurologická klinika LF OU a FN Ostrava

<sup>10</sup> Oddělení zobrazovacích metod, KNTB Zlín

<sup>11</sup> Radiodiagnostické oddělení, KZ – Nemocnice Teplice

<sup>12</sup> Neurologické oddělení, KZ – Nemocnice Teplice

<sup>13</sup> Neurologická klinika LF UP a FN Olomouc



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

Přijato do tisku: 24. 1. 2024

## Úvod

Role MR je u pacientů s RS naprosto klíčová, a to již v období vlastní diagnostiky onemocnění. Proto došlo k jejímu začlenění do mezinárodních diagnostických McDonaldových kritérií a postupně při jejich dalších revizích dochází k upevňování její role (poslední revize kritérií je z roku 2017 [1]). Protokol MR využívaný při diagnostice onemocnění musí reflektovat zmiňovaná kritéria, umožnit odlišit RS od jiných chorob, a především co nerychleji dospět k diagnóze. Co nejčasněji zahájená adekvátní terapie je pro prognózu pacienta zcela zásadní [2–8].

Vlastní diagnostika ale není jedinou úlohou MR v managementu nových pacientů s RS. Průběh této nemoci je u jednotlivých pacientů velmi variabilní a v době stanovení diagnózy je další prognóza vývoje nejistá. Správné vyhodnocení prediktivních ukazatelů je proto nezbytné pro nastavení další léčebné strategie, a to zejména kvůli možnosti včasného nasazení účinnější terapie i za cenu vyššího rizika nežádoucích účinků této léčby [9]. Základním, a tím i klíčovým prediktivním ukazatelem je právě nález na vstupním vyšetření MR [10]. Za optimální situaci tedy považujeme vyhodnocení těchto důležitých ukazatelů již v rámci diagnostického zobrazení. Horší prognózu predikují větší počet a objem ložisek [11,12], infratentoriální uložení [13,14], intramedulární lokalizace lézí [15,16] a enhancement prokazující aktivní zánět s porušenou hematoencefalickou bariérou [16]. Zapomínat nesmíme ani na přítomnost časných známek atrofie a černých děr již při vstupním vyšetření [17]. Nepříznivým

prediktorem pro kognici i celkovou disabilitu (dle Kurtzkeho škály – Expanded Disability Status Scale [EDSS]) je pak také velké ložiskové postižení v oblasti mozkové kůry [18].

Jakmile je zahájena terapie, je neméně důležité sledovat její efektivitu a bezpečnost a případně terapeutickou strategii včas měnit. Hlavním klinickým a prakticky měřitelným výstupem je míra klinické disability hodnocená pomocí EDSS. Při progresi disability je však již na dostatečně účinnou intervenci často pozdě. Pro včasnou účinnou změnu terapie je nezbytný paraklinický marker schopný zachytit i subklinickou aktivitu RS, a tím je zejména MR. To je reflektováno i v současných evropských a českých léčebných standardech, které jako jeden z hlavních léčebných cílů zmiňují koncept No Evidence of Disease Activity (NEDA). Pacient, který dosáhne NEDA-3, nemá klinické relapsy, neprogreduje na stupnici EDSS a nejsou u něj patrné aktivní zánětlivé léze ani nové či zvětšené T2 léze [19–21]. Dosažení NEDA-3 vede k výrazně nižšímu riziku dlouhodobé progresse [22]. Vedle indikačních kritérií vycházejících z medicínských poznatků je však léčba v ČR řízena i kritérii úhradovými. I ta parametry MR zohledňují. V současnosti se jedná o hodnocení negativních prognostických markerů v MR obraze, to znamená přítomnosti infratentoriálních a intramedulárních ložisek, celkový počet ložisek a přítomnost enhancujících lézí. Dále je možné eskalovat léčbu jen na základě aktivity v obraze MR – při výskytu tří nebo více nových nebo zvětšených ložisek. Vzhledem k prokázanému významu MR pro detekci

subklinické aktivity lze předpokládat další rozšíření léčebných schémat dle nálezu na MR.

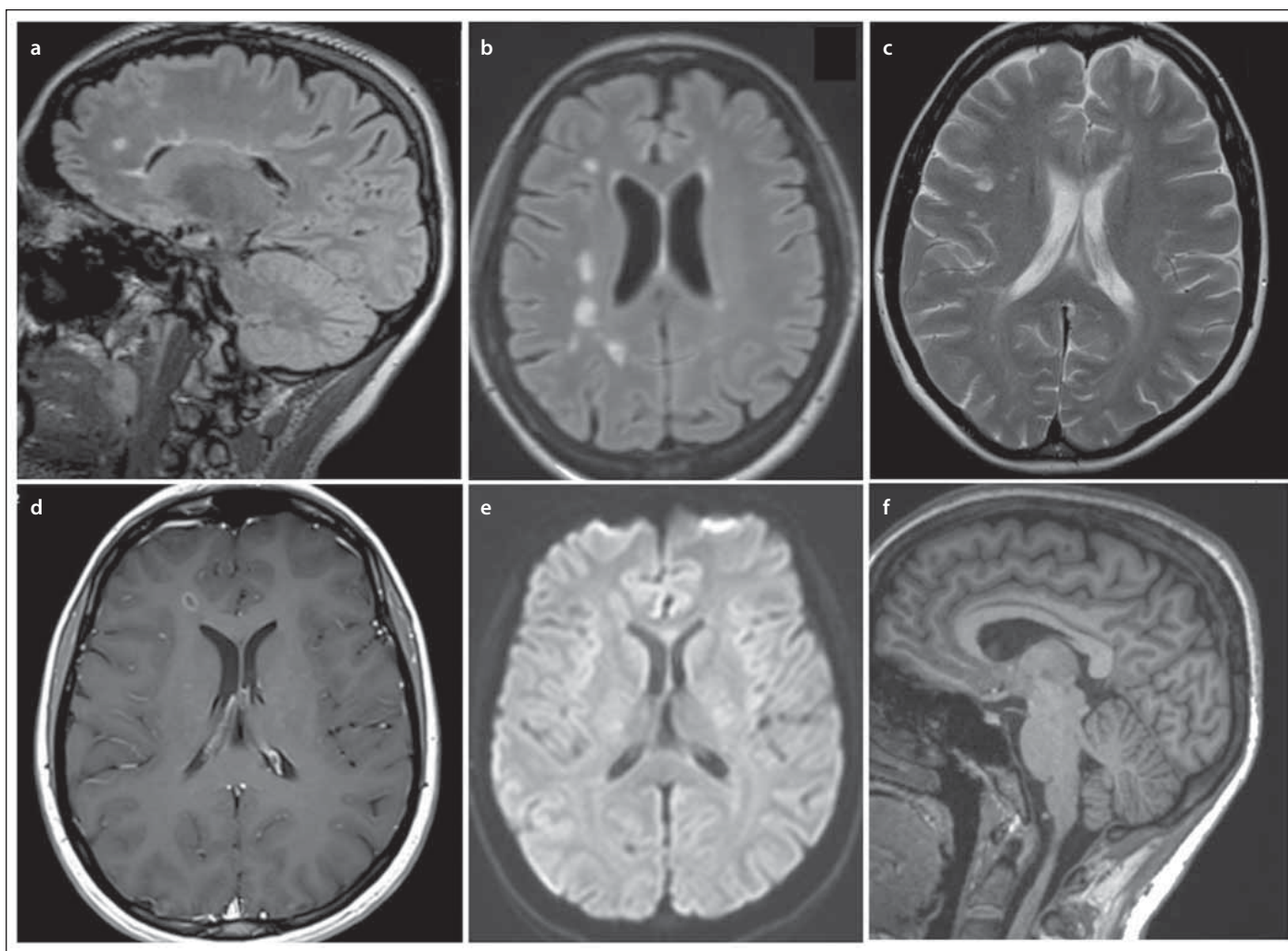
V neposlední řadě je pak velmi aktuálním problémem sledování neurodegenerace zodpovědné za kumulaci disability, respektive zejména progresse nezávislé na relapsech (progression independent of relapse activity; PIRA), která je dle dostupných dat přítomna již v počátku nemoci a s postupem času začíná dominovat [23,24]. PIRA je způsobena zánětem doutnajícím za uzavřenou hematoencefalickou bariérou. Tento zánět je typicky lokalizovaný na okrajích již existujících ložisek a je zprostředkovaný zejména aktivovanou mikroglíí [25,26]. Pro sledování tohoto fenoménu na MR se uplatňuje detekce chronicky aktivních ložisek, ať už ve formě pomalu progredujících ložisek (slowly evolving lesions; SEL) nebo ložisek s prstenčítým hyposignálním ohraničením na susceptibilitně váženém zobrazení, tzv. paramagnetic rim lézí (PRL). Pro predikci tíže onemocnění je ideální sledovat jak SEL, tak i PRL, protože u pacientů s lézemi pozitivními na oba znaky byl popsán větší nárůst disability [27]. Patrná je i postupující atrofie [25]. Klinicky významnou roli získává sledování PIRA zejména s blížícím se ukončením klinických studií fáze III hned u několika inhibitorů Brutonovy tyrosinkinázy se schopností pronikat do CNS a ovlivňovat mj. i mikroglie, potažmo tedy doutnající zánět [28–34]. Stále se rozšiřující portfolio terapeutických možností i zlepšující se MR metody vedou i k novým léčebným cílům, přičemž začíná být vedle již zmiňovaného konceptu NEDA-3 široce

Tab 1. Standardní protokoly MR pro vyšetření mozku.

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

\*když není možné provést 3D FLAIR, nebo když není 3D FLAIR v dostatečné kvalitě

DIR – double inversion recovery; DWI – difuzí vážené obrazy; FLAIR – fluid attenuated inversion recovery; KL – kontrastní látka; SAG – sagitální; SWI – susceptibilitně vážené zobrazení; TRA – transverzální; TSE – turbo spin echo



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

FLAIR – fluid attenuated inversion recovery

Fig. 1. Basal brain MRI diagnostic protocol according to the panel consensus: (a) 3D FLAIR; (b) FLAIR transverse reconstruction; (c) T2-weighted image in the transverse plane; (d) post-contrast T1-weighted image in the transverse plane; (e) diffusion-weighted image; (f) if it can be completed, adding a high-resolution 3D T1-weighted image and an isotropic voxel to measure brain atrophy.

FLAIR – fluid attenuated inversion recovery

akceptován i koncept NEDA-4 zohledňující navíc i sledování atrofie [35].

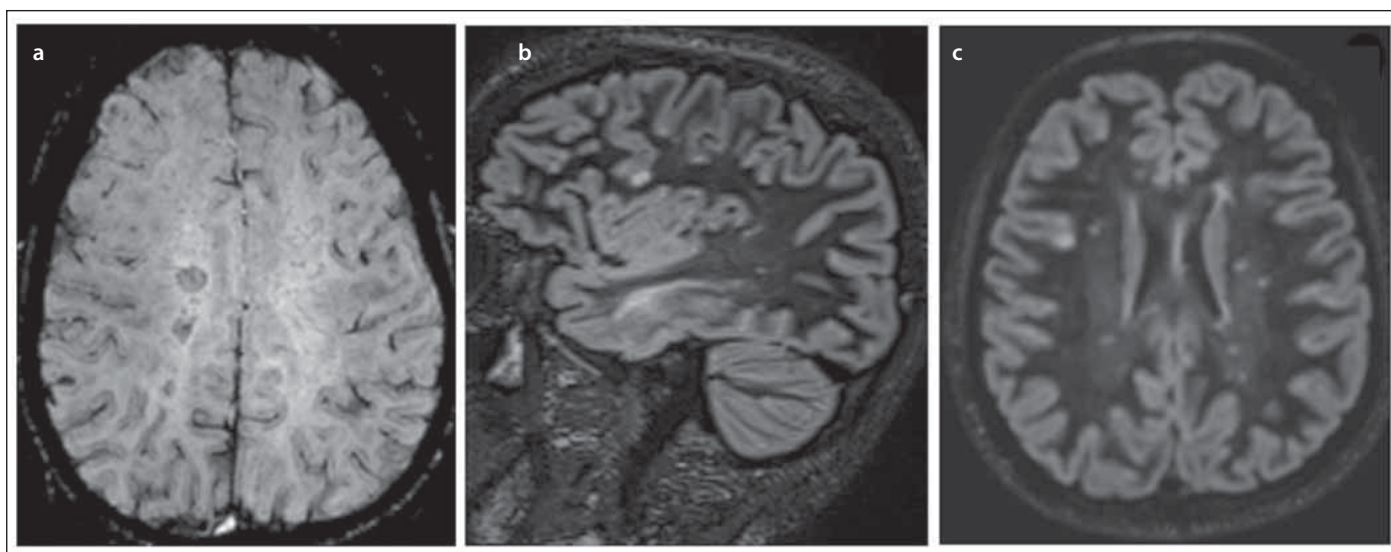
Magnetická rezonance je již od svého zavedení do praxe nejdůležitějším biomarkerem u RS a v současnosti její význam ještě narostl. Jednak vzhledem k možnosti nasadit vysoce efektivní léčbu dominantně na podkladě MR nálezu, jednak s ohledem na možnost eskalace při subklinické aktivitě na základě MR progresu. Pro co největší využití potenciálu této metody, tedy pro časnou a přesnou diagnostiku s určením prognostických markerů, časný signál neefektivní terapie či bezpečnostního problému, ale i pro dostupnost adekvátní péče pro všechny pacienty, je pak klíčová unifikace protokolů napříč jednot-

livými pracovišti. Standardizace vede k větší specifitě i senzitivě vyšetření MR. Zároveň je neméně podstatná kvalitní komunikace mezi radiologem a neurologem a s tím související standardizace jak žádanky, tak vyhodnocení vyšetření MR, resp. standardizace jeho popisu. Jednotná forma dat z MR vedle zkvalitnění péče o individuálního pacienta umožní i sběr dat na národní úrovni [36] a lepší vyjednávací podmínky při jednání s plátcem zdravotní péče. Za tímto účelem vychází pravidelně doporučení standardizovaných protokolů dle Magnetic Resonance Imaging in Multiple Sclerosis (MAGNIMS) a Consortium of Multiple Sclerosis Centres [37]. Trendem poslední doby je pak upevnit optimalizaci na národní

úrovni. Tímto směrem se vydává i Česká republika a pod záštitou Sekce klinické neuroimunologie a likvorologie (SKNIL) České neurologické společnosti vydává tento konsenzus českého expertního radiologicko-neurologického panelu vycházející a modifikovaný dle MAGNIMS [37–39].

### Standardizace MR diagnostického protokolu u dospělých pacientů

Základní minimální diagnostický protokol pro vyšetření mozku stanovený konsenzem českého expertního radiologicko-neurologického panelu po vzoru MAGNIMS [37] je doporučeno preferenčně provést na 3T přístroji, je-li k dispozici. Obsahuje (tab. 1, obr. 1, 2):



Obr. 2. Panel doporučil ke zvážení (a) susceptibilitně vážené zobrazení (SWI) pro detekci příznaku centrální venuly a ložisek s paramagnetickým ohraničením a (b, c) double inversion recovery (DIR) pro detekci kortikálních ložisek (optimálně také ve 3D s transverzální rekonstrukcí). Fig. 2. Other sequences the panel recommended for consideration: (a) susceptibility weighted imaging (SWI) for detection of the central vein sign and paramagnetic rim lesions and (b, c) double inversion recovery (DIR) for detection of cortical foci (optimally also in 3D with transverse reconstruction) (b).

- **Sagitální 3D fluid attenuated inversion recovery (FLAIR)** – klíčová sekvence (možná i s potlačením signálu tuku);
- **T2 vážený obraz v transverzální rovině** (turbo spin echo [TSE] nebo fast spin echo [FSE]; tloušťka řezu menší nebo rovna 3 mm) – sekvence FLAIR a T2 vážený obraz se může provádět postkontrastně, aby se neprodložoval čas vyšetření a dodržel se interval postkontrastního skenování;
- **Postkontrastní T1 vážený obraz 2D v transverzální rovině nebo 3D** (důležité je dodržet interval od podání kontrastní látky a skenování 5–10 min tak, aby byla maximální detekce enhancementu);
- **Difúzní vážený obraz (diffusion weighted image; DWI)** – může pomoci v diferenciální diagnostice, např. u cévních lézí, vaskulitid, zánětlivých změn (typická ložiska RS nemají restrikci difuze), je ale nutné mít na paměti, že hyperakutní plaka může mít restrikci difuze (týden před objevením enhancementu) [40] + **T1 vážený obraz 3D** (s izotropním voxellem a s vysokým rozlišením, nativně) – je doporučováno doplnit již při diagnostickém vyšetření, lze-li, jako baseline pro možnost měření atrofie mozku a SEL v budoucnosti.  
V souladu se současnými poznatky o významu detekce kortikálních ložisek je doporučeno ke zvážení rozšíření protokolu o (obr. 2):
- **Double inversion recovery (DIR)** – tato sekvence je velmi senzitivní pro detekci

kortikálních ložisek, které jsou započítávány dle platných diagnostických kritérií pro diseminaci v prostoru (DIS). Kortikální ložiska jsou pro RS specifická, a to více než ložiska v bílé hmotě. Naopak nejsou typická pro neuromyelitis optica a poruchy jejího širšího spektra (neuromyelitis optica spectrum disorder; NMOSD), nevyskytují se u pacientů s migrénou ani u zdravých dobrovolníků – v těchto skupinách však může být drobný ložiskový nálezn v bílé hmotě. Problémem může být prodloužení vyšetřovacího času a vyhodnocení, které je časově náročnější a vyžaduje určitou odbornou erudici. Pro vyšší detekci je vhodné zařadit DIR ve 3D.

- **Susceptibilitně vážené zobrazení (susceptibility weighted imaging; SWI)** – toto zobrazení může zvýšit specifitu vyšetření MR, protože je schopno vizualizovat perivenulární demyelinizaci tím, že zobrazí centrální venulu procházející ložiskem. Tuto sekvenci je vhodné použít tam, kde očekáváme diferenciálně diagnostické problémy, např. u starších pacientů pro odlišení postischemických změn. Pokud je přítomno vyšší procento ložisek s příznakem centrální venuly, potom se nejspíše jedná o RS a ne o onemocnění ji napodobující. Nevýhodou této sekvence je fakt, že dosud nebyla provedena standardizace akvizice a jsou vyšší nároky na erudici při jejím vyhodnocení. Dalším problémem je absence stanovené cut-off hodnoty. RS od jiných

onemocnění s ložisky v bílé hmotě však dle dostupné literatury jednoznačně odlišuje minimum 50 % ložisek s přítomností centrální venuly [41]. Někteří autoři navrhují zvolit určitý minimální počet ložisek s přítomností centrální venuly, např. pravidlo tří či šesti ložisek [42–44]. SWI může zobrazit i chronicky aktivní ložiska, to znamená ložiska, která mají hyposignální ohraničení. Detekujeme aktivovanou mikroglii na okraji ložiska, respektive její zvýšený obsah železa (PRL). Ložiska se vyskytují jak u relaps-remitentní, tak ve větší míře i u progresivní RS [45,46]. Jejich výskyt je udáván u 20–40 % pacientů [44,47–49]. Při porovnání ložisek s hyposignálním ohraničením na MR s histopatologickým nálezem bylo prokázáno, že se jedná o chronicky aktivní ložiska (SEL), která jsou destruktivní v centru (axonální ztráta) a na jejichž okrajích je doutnající zánět a demyelinizace [48]. Problém je zde obdobný jako při vyhodnocení příznaků centrální venuly, sekvence není standardizovaná (rozdílná u různých time to echo [TE]; nižší senzitivita u 1,5T přístroje) a vyhodnocení ložisek vyžaduje odbornou erudici a je časově náročné.

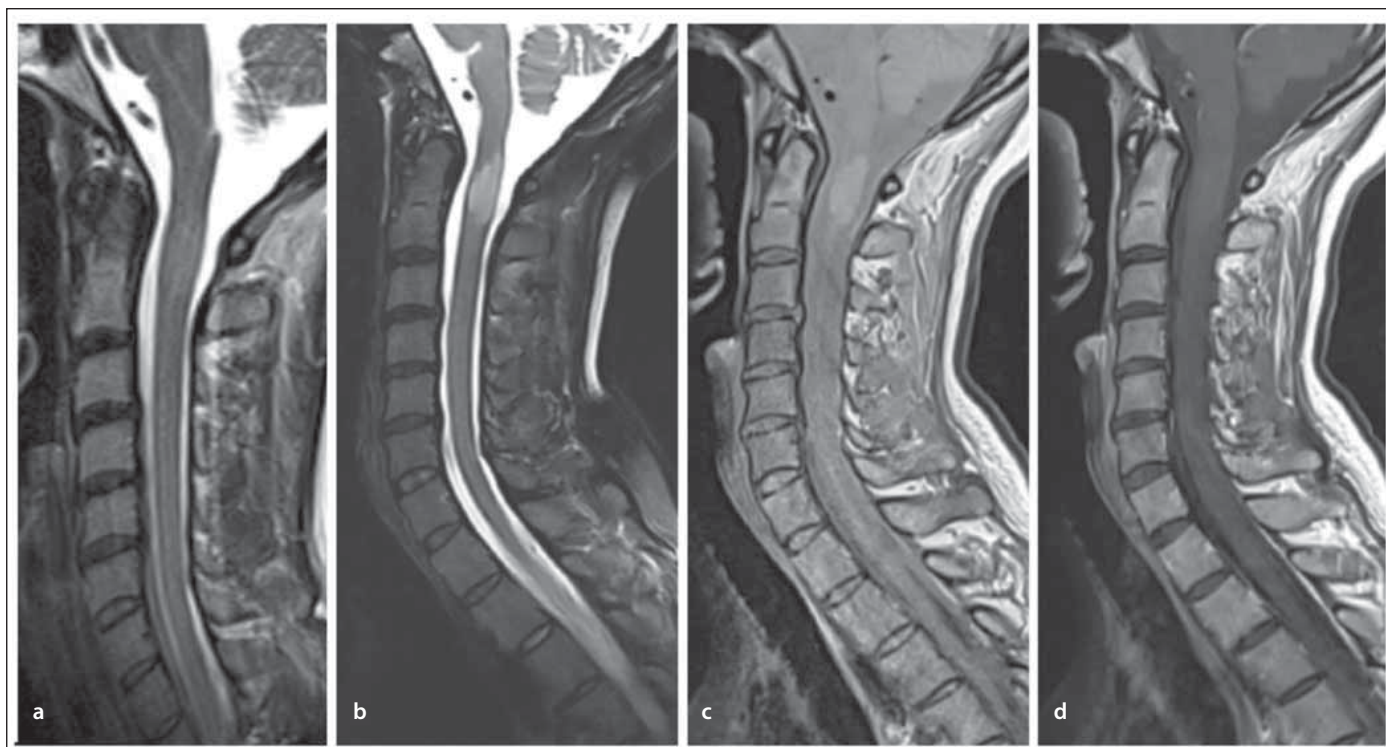
Základní minimální diagnostický protokol obsahuje i vyšetření míchy v sagitální rovině s tloušťkou maximálně 3 mm bez mezer, a to alespoň po obratlové tělo Th4–5. Obsahuje vždy dvě sekvence ze tří (tab. 2, obr. 3):

Tab 2. Standardní protokoly MR pro vyšetření míchy.

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

\*2 sekvence ze 3 (T2/T2 STIR/PD)

KL – kontrastní látka; PDW – protondenzitně vážené zobrazení; SAG – sagitální; STIR – short tau inversion recovery; TRA – transverzální; TSE – turbo spin echo



Obr. 3. Základní diagnostický protokol MR míchy dle konsenzu panelu, dle výběru pracoviště, ale splnit podmínku 2 sekvencí ze 3 zde uvedených: (a) T2 vážený obraz; (b) T2 vážený obraz s potlačením tuku; (c) protondenzitně vážené zobrazení a (d) postkontrastní T1 vážený obraz.

Fig. 3. Basal MRI diagnostic protocol of the spinal cord according to the panel consensus 2 sequences out of 3: (a) T2-weighted image; (b) T2-weighted image with fat suppression; (c) proton density-weighted image and (d) post-contrast T1-weighted image.

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

Vzhledem k tomu, že je při diagnostické MR aplikována kontrastní látka za účelem zobrazení enhancementu ložisek v mozkové tkáni, doporučuje se provést i postkontrastní vyšetření míchy – v sagitální rovině řezu (i když je výskyt enhancementu intramedulárních ložisek řádově nižší než intracerebrálně).

MR vyšetření míchy může být rozšířeno o další sekvence:

- **T2 vážený obraz v transverzální rovině** – může pomoci s konfirmací ložiska (např. při zatížení sagitálních řezů artefakty), velký význam má ve zvýšení specifity; ložiska RS jsou typicky lokalizována laterodorzálně na rozdíl od centrální lokalizace

u NMOsD a onemocnění s pozitivitou protilátek proti myelinovému oligodendrocytárnímu glykoproteinu (MOGAD).

### Standardizace monitoračního protokolu MR u dospělých pacientů

Základní nepodkročitelný protokol MR pro monitoraci RS stanovený konsenzem českého expertního radiologicko-neurologického panelu po vzoru MAGNIMS [37] obsahuje (tab. 1, obr. 4):

- **Sagitální 3D FLAIR** – klíčová sekvence (s rekonstrukcemi v transverzální rovině sklopené dle corpus callosum, možné i s potlačením tuku), při nižší kvalitě je vhodné doplnit **T2 vážený obraz v transverzální rovině**;
- **DWI**.

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

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

### Standardizace bezpečnostního monitoračního protokolu MR

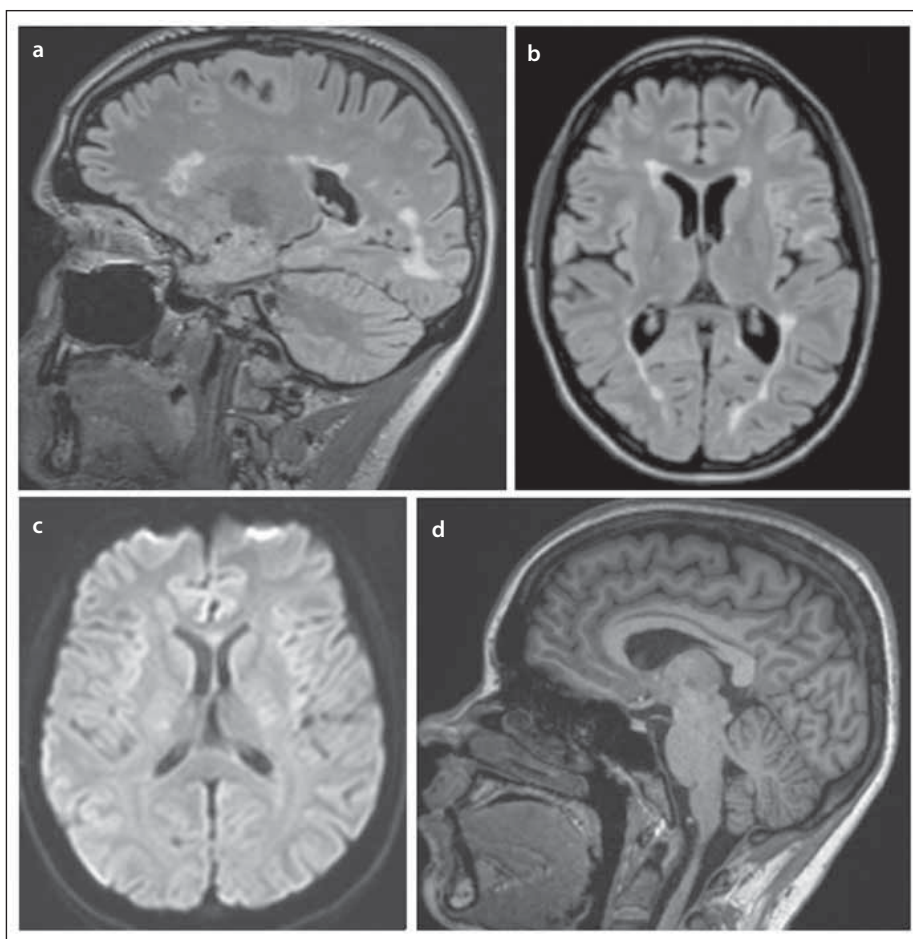
U pacientů s rizikem rozvoje progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML) je nutno nadefinovat i podskupinu monitoračního protokolu, a to protokol bezpečnostní. Ten by dle konsenzu radiologicko-neurologického panelu měl obsahovat (tab. 1):

- **sagitální 3D FLAIR** – klíčová sekvence (s rekonstrukcemi v transverzální rovině sklopené dle corpus callosum);
- **T2 vážený obraz v transverzální rovině**;
- **DWI**.

### Standardizace MR žádanky a logistiky monitorace

Vedle vlastních protokolů je s ohledem na dynamiku nemoci a terapeutické odpovědi zásadní i načasování vyšetření MR. Český expertní radiologicko-neurologický panel doporučil:

- **Frekvence vyšetření** (obr. 5) – MR mozku a míchy je nutno provést v diagnostickém protokolu před zahájením léčby (optimálně ne déle než 3 měsíce před zahájením léčby). Rebaseline MR mozku je na stejném přístroji v monitoračním protokolu doporučeno následně provést vždy po 6 měsících od zahájení/po změně terapie. Další monitorace by měla probíhat každých 12 měsíců. Co se vyšetření míchy týče, požadavek na zařazení do monitoračního protokolu musí neurolog uvést



Obr. 4. Bazální monitorační protokol: (a) 3D FLAIR (b) s transverzální rekonstrukcí; (c) difúzí vážené zobrazení; (d) ideálně doplněné 3D T1 pro měření atrofie.

FLAIR – fluid attenuated inversion recovery

Fig. 4. Basal monitoring protocol: (a) 3D FLAIR (b) with transverse reconstruction; (c) diffusion-weighted image; (d) ideally supplemented with 3D T1 to measure atrophy.

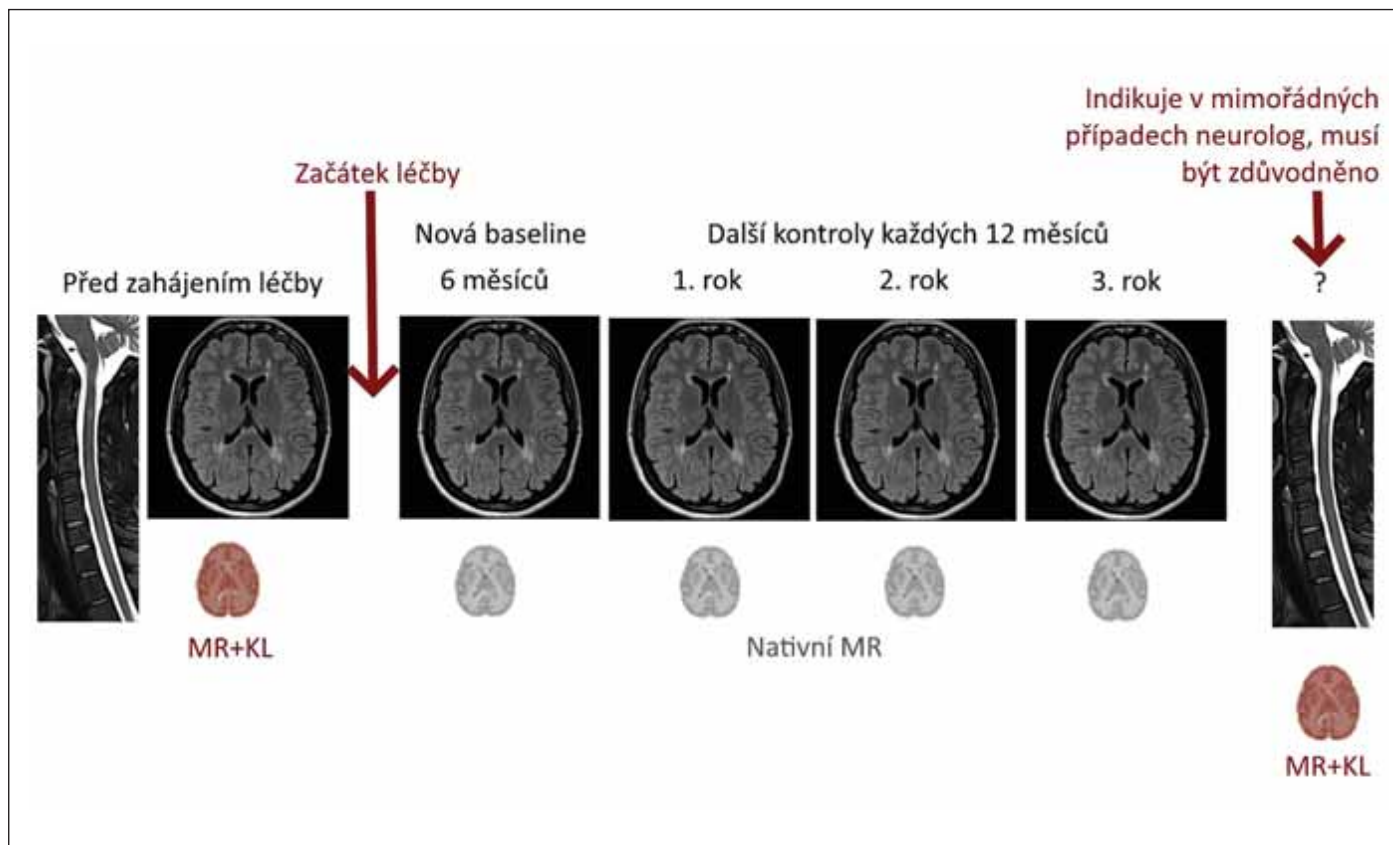
FLAIR – fluid attenuated inversion recovery

na žádanku na základě individuálního zvažení. Doporučené je zejména u míšních symptomatiky, a to i dle MAGNIMS [37]. Ke zvažení je zařazení MR míchy (částečné po Th4) i do pravidelné monitorace, byť s delším intervalem (např. à 2–3 roky) [50].

- **Těhotenství a laktace** – v těhotenství se v prvním trimestru vyšetření MR neprovádí, ve druhém nebo třetím může být vyšetření MR provedeno, vždy ale bez podání kontrastní látky (z důvodu přestupu do fetálního oběhu). Po porodu již žádná omezení pro monitoraci MR ani aplikaci kontrastní látky nejsou. Do mateřského mléka se dostává zanedbatelné množství a současná doporučení Evropské společnosti urogenitální radiologie již dřívější pokyn přerušit laktaci na 24 h po podání gadoliniové kontrastní látky neudávají [51]. V případě porodu je nutné pro-

vést s odstupem do 3 měsíců rebaseline vyšetření MR.

- **Bezpečnostní monitorace:** Zobrazení v bezpečnostním monitoračním protokolu by mělo probíhat u pacientů s pozitivitou protilátkového indexu viru Johna Cunninghama (JCV) v 3měsíčním intervalu.
- **Podání kontrastní látky** (obr. 5) – podání kontrastní látky je nutné provést před zahájením léčby v rámci diagnostického protokolu uvedeného výše (s výjimkou pacientů s kontraindikací pro aplikaci gadoliniové kontrastní látky nebo při zcela negativním ložiskovém nálezu), dále pak pouze ve specifických případech dle dohody radiologa a neurologa. Indikovat podání kontrastní látky v rámci monitorace musí neurolog, na žádance je nutné adekvátně zdůvodnit tuto indikaci (např. při plánování eskalace léčby či podezření na koincidenci s jiným



Obr. 5. Logistika monitorace MR, rozplánování kontrol.

KL – kontrastní látka

Fig. 5. Logistics of MRI monitoring, control scheduling.

KL – contrast agent

onemocněním), poté bude MR s kontrastní látkou se souhlasem radiologa provedena, nejsou-li kontraindikace.

- **Konzistence** – vyšetření MR by optimálně mělo probíhat u jednotlivých pacientů vždy na stejném přístroji s nutností zachování stejného příslušného protokolu a parametrů.
- **Management termínů vyšetření** – sledování termínů vyšetření je v kompetenci neurologa, žádanku je nutné dodat co nejdříve, aby bylo možné s předstihem rozplánovat kontroly MR.
- **Standardizace informací na žádance na MR** – pro zefektivnění spolupráce mezi neurologem a radiologem, ale i pro umožnění využívání příslušných standardizovaných protokolů je zásadní uvést na žádanku veškeré potřebné informace. Na každé žádance k vyšetření by mělo zaznít podezření na RS, případně již stanovená diagnóza RS vč. fenotypu, léčba a klinická aktivita. V případě žádosti o bezpečnostní protokol je nutné uvést informaci o vysokém riziku PML + eventuálně přítomnost atypického klinického příznaku.

### Standardizace popisu

Posledním, ale neméně významným bodem konsenzu je důležitost a forma standardizovaného popisu MR v rámci jak diagnostického, tak monitoračního protokolu (tab. 3, 4). Standardizace popisů i jejich závěrů je trendem napříč obory i státy. Umožňuje zrychlení práce radiologů i snadnější terapeutické rozhodování neurologů na základě znalosti všech zásadních informací z MR nutných k určení prognózy i vhodné léčby [52,53]. Zásadní je uvedení zejména přítomnosti DIS a diseminace v čase (DIT) a přítomnosti negativních prognostických markerů (větší počet ložisek, přítomnost infratentoriálních, intramedulárních, ale i kortikálních lézí, enhancement, černé díry, míra atrofie). Opomenout nelze (i s ohledem na diagnostická a úhradová kritéria) ani počet nových a zvětšujících se lézí v jednotlivých lokalizacích i celkově (obr. 6). Dostatečné se však zdá být semikvantitativní hodnocení dle schématu: 1, 2, 3, > 3, > 20 reflektující i doporučení MAGNIMS [37]. Pro vyhodnocení monitorace MR je s výhodou použití automatických postprocessingových technik, které zrychlují a unifikují vyhodno-

cení aktivních ložisek. K dispozici jsou softwary v rámci vyhodnocovacích konzolů výrobců scannerů (např. 3D koregistrovaná fúze se subtrakcí), volně dostupné softwary (např. ITK-SNAP [University of North Carolina, Charlotte, NC, USA]) [54] nebo akademické softwary vyvinuté na jednotlivých pracovištích (obr. 6) [55].

### Závěr

U RS došlo zejména v poslední dekádě k významným pokrokům v oblasti pochopení etiopatogeneze i k pokrokům na poli terapeutickém, diagnostickém a monitoračním. Zásadní roli hrála MR. Pro maximální využití této zobrazovací metody ke zlepšení prognózy pacientů je nutná její standardizace na všech úrovních – od správně zvoleného diagnostického a monitoračního protokolu přes sledování na stejném přístroji, dodržování doporučených intervalů vyšetření až k normovaným radiologickým popisům a žádankám. Správná a včasná indikace MR může pomoci k rychlému zahájení terapie i její případné změně a výraznému omezení disability na individuální úrovni napříč všemi RS centry. Zá-

**Tab. 3. Standardní diagnostický popis MR.****MR protokol: diagnostický**

supratentoriálně (počty ložisek):  
periventrikulárně: 0, 1, 2, 3, více  
v hluboké bílé hmotě: 0, 1, 2, 3, více  
juxtakortikálně: 0, 1, 2, 3, více  
kortikálně: 0, 1, 2, 3, více  
ložiska v centrální šedi: 0, 1, 2, 3, více

infratentoriálně (počty ložisek):  
mozeček: 0, 1, 2, 3, více  
mezencefalon: 0, 1, 2, 3, více  
pons: 0, 1, 2, 3, více  
oblongáta: 0, 1, 2, 3, více

mícha – vyšetřena po obratlové tělo...  
intramedulární ložiska: 0, 1, 2, 3, více  
difúzní změny: ne/ano

**atrofie**

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

KL aplikována: ne/ano, enhancement  
ložisek: ne/ano, počet

splývavá ložiska: ano/ne

celkový počet ložisek (přesně do 20,  
odhad 20–50, 50–100, nelze spočítat):

nález typický pro RS: ano/ne  
nález více typický pro jiné onemocnění  
vedlejší nález: ne/ano – jaký

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

DIS – diseminace v čase; DIT – diseminace v prostoru; HEB – hematoencefalická bariéra; KL – kontrastní látka

roven pak normovaná MR data umožní analýzu velkých kohort a pokroky vědy vedoucí k dalšímu zlepšení péče. První kroky k nastolení unifikovaného postupu napříč ČR přináší tento konsenzus českého expertního radiologicko-neurologického panelu podpořený SKNIL. Dalším nezbytným krokem je jeho implementace do běžné klinické praxe.

**Grantová podpora**

Práce byla podpořena grantem MZ ČR-RVO-VFN64165; výzkumným programem Univerzity Karlovy Cooperatio,

**Tab. 4. Standardní monitorační popis MR.****MR protokol: monitorační**

supratentoriálně (počty ložisek):  
periventrikulárně: 0, 1, 2, 3, více  
v hluboké bílé hmotě: 0, 1, 2, 3, více  
juxtakortikálně: 0, 1, 2, 3, více  
kortikálně: 0, 1, 2, 3, více  
ložiska v centrální šedi: 0, 1, 2, 3, více

infratentoriálně (počty ložisek):  
mozeček: 0, 1, 2, 3, více  
mezencefalon: 0, 1, 2, 3, více  
pons: 0, 1, 2, 3, více  
oblongáta: 0, 1, 2, 3, více

mícha – vyšetřena po obratlové tělo...  
intramedulární ložiska: 0, 1, 2, 3, více  
difúzní změny: ne/ano

**atrofie**

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

KL aplikována: ne/ano, enhancement  
ložisek: ne/ano, počet

splývavá ložiska: ano/ne

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

celkový počet ložisek (přesně do 20,  
odhad 20–50, 50–100, nelze spočítat):

vedlejší nález: ne/ano – jaký

**Závěr: Na MR mozku je patrná MR aktivita ne/ano – celkový počet aktivních ložisek, lokalizace ložisek. Je přítomna atrofie (mírná/střední/těžká). (Pokud se podávala KL, v popisu: Je patrná porušená HEB ne/ano, počet enhancujících ložisek.) Je vedlejší nález ne/ano – jaký.**

HEB – hematoencefalická bariéra;  
KL – kontrastní látka

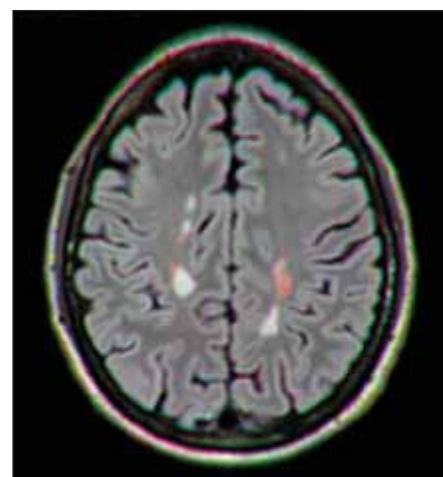
neurovědy, a projektem Národního ústavu pro neurologický výzkum (Program EXCELES, ID: LX22NPO5107) – Financováno Evropskou unií – Next Generation EU.

**Konflikt zájmů**

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

**Literatura**

- 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.
- He A, Merkel B, Brown JWL et al. Timing of high-efficacy therapy for multiple sclerosis: a retrospective observational cohort study. *Lancet Neurol* 2020; 19(4): 307–316. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30067-3.



**Obr. 6. Vyhodnocení aktivních ložisek (nových/zvětšených; červeně označena) s pomocí automatických softwarů pro jejich detekci (jsou-li k dispozici).**

Fig. 6. Evaluation of active foci (new/enlarged; marked in red) with automated detection software (if available).

- Prosperini L, Mancinelli CR, Solaro CM et al. Induction versus escalation in multiple sclerosis: a 10-year real world study. *Neurotherapeutics* 2020; 17(3): 994–1004. doi: 10.1007/S13311-020-00847-0.
- Harding K, Williams O, Willis M et al. Clinical outcomes of escalation vs early intensive disease-modifying therapy in patients with multiple sclerosis. *JAMA Neurol* 2019; 76(5): 536–541. doi: 10.1001/JAMANEUROL.2018.4905.
- Uher T, Krasensky J, Malpas C et al. Evolution of brain volume loss rates in early stages of multiple sclerosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2021; 8(3): e979. doi: 10.1212/NXI.0000000000000979.
- Brown JWL, Coles A, Horakova D et al. Association of initial disease-modifying therapy with later conversion to secondary progressive multiple sclerosis. *JAMA* 2019; 321(2): 175–187. doi: 10.1001/JAMA.2018.20588.
- Hrnciarova T, Drahota J, Spelman T et al. Does initial high efficacy therapy in multiple sclerosis surpass escalation treatment strategy? A comparison of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis in the Czech and Swedish national multiple sclerosis registries. *Mult Scler Relat Disord* 2023; 76: 104803. doi: 10.1016/J.MSARD.2023.104803.
- Spelman T, Magyari M, Piehl F et al. Treatment escalation vs immediate initiation of highly effective treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: data from 2 different national strategies. *JAMA Neurol* 2021; 78(10): 1197–1204. doi: 10.1001/JAMANEUROL.2021.2738.
- Štátná D, Seňavová J, Andělová M et al. Internal comorbidities and complications of multiple sclerosis therapy – don't be caught off guard! *Vnitr Lek* 2023; 69(5): 294–298. doi: 10.36290/vnl.2023.058.
- Cortese R, Giorgio A, Severa G et al. MRI prognostic factors in multiple sclerosis, neuromyelitis optica spectrum disorder, and myelin oligodendrocyte antibody disease. *Front Neurol* 2021; 12: 679881. doi: 10.3389/FNEUR.2021.679881.
- Tintore M, Rovira À, Río J et al. Defining high, medium and low impact prognostic factors for developing multiple sclerosis. *Brain* 2015; 138(Pt 7): 1863–1874. doi: 10.1093/BRAIN/AWV105.
- Fisniku LK, Brex PA, Altmann DR et al. Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with



- relapse onset of multiple sclerosis. *Brain* 2008; 131(3): 808–817. doi: 10.1093/BRAIN/AWM329.
13. Tintore M, Rovira A, Arrambide G et al. Brainstem lesions in clinically isolated syndromes. *Neurology* 2010; 75(21): 1933–1938. doi: 10.1212/WNL.0B013E3181FEB26F.
14. Preziosa P, Rocca MA, Mesaros S et al. Relationship between damage to the cerebellar peduncles and clinical disability in multiple sclerosis. *Radiology* 2014; 271(3): 822–830. doi: 10.1148/RADIOL.13132142.
15. Brownlee WJ, Hardy TA, Fazekas F et al. Diagnosis of multiple sclerosis: progress and challenges. *Lancet* 2017; 389(10076): 1336–1346. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30959-X.
16. Swanton JK, Fernando KT, Dalton CM et al. Early MRI in optic neuritis: the risk for disability. *Neurology* 2009; 72(6): 542–550. doi: 10.1212/01.WNL.0000341935.41852.82.
17. Rush CA, Maclean HJ, Freedman MS. Aggressive multiple sclerosis: proposed definition and treatment algorithm. *Nat Rev Neurol* 2015; 11(7): 379–389. doi: 10.1038/NRNEUROL.2015.85.
18. Calabrese M, Poretto V, Favaretto A et al. Cortical lesion load associates with progression of disability in multiple sclerosis. *Brain* 2012; 135(Pt 10): 2952–2961. doi: 10.1093/BRAIN/AWS246.
19. Kubala Havrdová E, Piřha J. Klinický doporučený postup pro diagnostiku a léčbu roztroušené sklerózy a neuromyelitis optica a onemocnění jejího širšího spektra. [online]. Dostupné z: [https://www.czech-neuro.cz/content/uploads/2020/04/rs\\_odborna-2.0\\_final\\_pub\\_web-2.pdf](https://www.czech-neuro.cz/content/uploads/2020/04/rs_odborna-2.0_final_pub_web-2.pdf).
20. Uher T, Havrdova E, Sobisek L et al. Is no evidence of disease activity an achievable goal in MS patients on intramuscular interferon beta-1a treatment over long-term follow-up? *Mult Scler* 2017; 23(2): 242–252. doi: 10.1177/1352458516650525.
21. Montalban X, Gold R, Thompson AJ et al.ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2018; 24(2): 96–120. doi: 10.1177/1352458517751049.
22. Tsantes E, Curti E, Collura F et al. Five- and seven-year prognostic value of new effectiveness measures (NEDA, MEDA and six-month delayed NEDA) in relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2020; 414: 116827. doi: 10.1016/J.JNS.2020.116827.
23. Tur C, Carbonell-Mirabent P, Cobo-Calvo Á et al. Association of early progression independent of relapse activity with long-term disability after a first demyelinating event in multiple sclerosis. *JAMA Neurol* 2023; 80(2): 151–160. doi: 10.1001/JAMANEUROL.2022.4655.
24. Šťastná D, Menkyová I, Horáková D. Progresivní roztroušená skleróza ve světle nejnovějších poznatků. *Cesk Slov Neurol N* 2023; 86/119(1): 10–17. doi: 10.48095/ccsnn202310.
25. Giovannoni G, Popescu V, Wuerfel J et al. Smouldering multiple sclerosis: the „real MS“. *Ther Adv Neurol Disord* 2022; 15: 17562864211066751. doi: 10.1177/17562864211066751.
26. Macaron G, Ontaneda D. Diagnosis and management of progressive multiple sclerosis. *Biomedicines* 2019; 7(3): 56. doi: 10.3390/BIMEDICINES7030056.
27. Elliott C, Rudko DA, Arnold DL et al. Lesion-level correspondence and longitudinal properties of paramagnetic rim and slowly expanding lesions in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2023; 29(6): 680–690. doi: 10.1177/13524585231162262.
28. Contentti EC, Correale J. Current perspectives: evidence to date on BTK inhibitors in the management of multiple sclerosis. *Drug Des Devel Ther* 2022; 16: 3473–3490. doi: 10.2147/DDDT.S348129.
29. Kaul M, End P, Cabanski M et al. Remibrutinib (LOU064): a selective potent oral BTK inhibitor with promising clinical safety and pharmacodynamics in a randomized phase I trial. *Clin Transl Sci* 2021; 14(5): 1756–1768. doi: 10.1111/CTS.13005.
30. Dolgin E. BTK blockers make headway in multiple sclerosis. *Nat Biotechnol* 2021; 39(1): 3–5. doi: 10.1038/S41587-020-00790-7.
31. Bhargava P, Kim S, Reyes AA et al. Imaging meningeal inflammation in CNS autoimmunity identifies a therapeutic role for BTK inhibition. *Brain* 2021; 144(5): 1396–1408. doi: 10.1093/BRAIN/AWAB045.
32. Krämer J, Bar-Or A, Turner TJ et al. Bruton tyrosine kinase inhibitors for multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2023; 19(5): 289–304. doi: 10.1038/S41587-023-00800-7.
33. Montalban X, Arnold DL, Weber MS et al. Placebo-controlled trial of an oral BTK inhibitor in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2019; 380(25): 2406–2417. doi: 10.1056/NEJMoa1901981.
34. Reich DS, Arnold DL, Vermersch P et al. Safety and efficacy of tolebrutinib, an oral brain-penetrant BTK inhibitor, in relapsing multiple sclerosis: a phase 2b, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2021; 20(9): 729–738. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00237-4.
35. Pandit L. No evidence of disease activity (NEDA) in multiple sclerosis – shifting the goal posts. *Ann Indian Acad Neurol* 2019; 22(3): 261–263. doi: 10.4103/AIAN.AIAN\_159\_19.
36. Stastna D, Drahota J, Lauer M et al. The Czech National MS Registry (ReMuS): data trends in multiple sclerosis patients whose first disease-modifying therapies were initiated from 2013 to 2021. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2023. doi: 10.5507/BP.2023.015.
37. Wattjes MP, Ciccarelli O, Reich DS et al. 2021 MAGNIMS-CMSC-NAIMS consensus recommendations on the use of MRI in patients with multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2021; 20(8): 653–670. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00095-8.
38. 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.
39. Vaněčková M, Horáková D. Současná doporučení pro využití MR u onemocnění roztroušené sklerózy v klinické praxi. *Neurol Praxi* 2023; 24(4): 300–308.
40. 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): 1369–1373. doi: 10.3174/AJNR.A2975.
41. Maggi P, Absinta M, Grammatico M et al. Central vein sign differentiates multiple sclerosis from central nervous system inflammatory vasculopathies. *Ann Neurol* 2018; 83(2): 283–294. doi: 10.1002/ANA.25146.
42. Clarke MA, Samaraweera APR, Falah Y et al. Single Test to ARrive at Multiple Sclerosis (STAR-MS) diagnosis: a prospective pilot study assessing the accuracy of the central vein sign in predicting multiple sclerosis in cases of diagnostic uncertainty. *Mult Scler* 2020; 26(4): 433–441. doi: 10.1177/1352458519882282.
43. Sinnecker T, Clarke MA, Meier D et al. Evaluation of the central vein sign as a diagnostic imaging biomarker in multiple sclerosis. *JAMA Neurol* 2019; 76(12): 1446–1456. doi: 10.1001/JAMANEUROL.2019.2478.
44. Mistry N, Dixon J, Tallantyre E et al. Central veins in brain lesions visualized with high-field magnetic resonance imaging: a pathologically specific diagnostic biomarker for inflammatory demyelination in the brain. *JAMA Neurol* 2013; 70(5): 623–628. doi: 10.1001/JAMANEUROL.2013.1405.
45. Maggi P, Sati P, Nair G et al. Paramagnetic rim lesions are specific to multiple sclerosis: an international multicenter 3T MRI study. *Ann Neurol* 2020; 88(5): 1034–1042. doi: 10.1002/ANA.25877.
46. Harrison DM, Li X, Liu H et al. Lesion heterogeneity on high-field susceptibility MRI is associated with multiple sclerosis severity. *AJNR Am J Neuroradiol* 2016; 37(8): 1447. doi: 10.3174/AJNR.A4726.
47. Absinta M, Sati P, Masuzzo F et al. Association of chronic active multiple sclerosis lesions with disability in vivo. *JAMA Neurol* 2019; 76(12): 1474–1483. doi: 10.1001/JAMANEUROL.2019.2399.
48. Absinta M, Sati P, Schindler M et al. Persistent 7-tesla phase rim predicts poor outcome in new multiple sclerosis patient lesions. *J Clin Invest* 2016; 126(7): 2597–2609. doi: 10.1172/JCI86198.
49. 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.
50. Tomassini V, Sinclair A, Sawlani V et al. Diagnosis and management of multiple sclerosis: MRI in clinical practice. *J Neurol* 2020; 267(10): 2917–2925. doi: 10.1007/S00415-020-09930-0.
51. European Society of Urogenital Radiology. ESUR guidelines on contrast agents. [online]. Dostupné z: <https://www.esur.org/esur-guidelines-on-contrast-agents/>.
52. Alessandrino F, Pichiechio A, Mallucci G et al. Do MRI structured reports for multiple sclerosis contain adequate information for clinical decision making? *AJR Am J Roentgenol* 2018; 210(1): 24–29. doi: 10.2214/AJR.1718451.
53. Lee JK, Bermel R, Bullen J et al. Structured reporting in multiple sclerosis reduces interpretation time. *Acad Radiol* 2021; 28(12): 1733–1738. doi: 10.1016/J.ACRA.2020.08.006.
54. Eichinger P, Schön S, Pongratz V et al. Accuracy of unenhanced MRI in the detection of new brain lesions in multiple sclerosis. *Radiology* 2019; 291(2): 429–435. doi: 10.1148/radiol.2019181568.
55. Vaněčková M, Seidl Z, Krásenský J et al. Naše zkušenosti s MR monitorací pacientů s roztroušenou sklerózou v klinické praxi. *Cesk Slov Neurol N* 2010; 73/106(6): 716–720.



# INFINIT SEN

## TERMÁLNÍ BAZÉN & SAUNOVÝ SVĚT KOUSEK OD PRAHY

- 8 DRUHŮ SAUN • TERMÁLNÍ BAZÉN
- SAUNOVÉ CEREMONIÁLY • RELAXAČNÍ ZÓNY
- FRESH BARY • SHUTTLE BUS OD VLAKOVÉHO NÁDRAŽÍ

