

Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju
Referentni centar MZSS RH za reumatoidni artritis
Klinički bolnički centar Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

VRIJEDNOST DIJAGNOSTIČKOG ULTRAZVUKA I POWER DOPPLERA U DETEKCIJI RANOG ARTRITISA

THE VALUE OF SONOGRAPHY AND POWER DOPPLER IN THE DETECTION OF EARLY ARTHRITIS

Porin Perić ♦ Nadica Laktašić-Žerjavić

Sažetak

U detekciji ranih upalnih promjena u bolesnika s RA magnetska rezonancija (MR) još uvijek predstavlja “zlatni standard”. Radiološka pretraga općenito ima samo ograničenu vrijednost u ranoj dijagnostici RA. Zbog teže i ograničene dostupnosti MR aparata, primjena dijagnostičkoga ultrazvuka (UZV) i Power Doplera (PD) malih zglobova šaka i stopala vrlo je korisna i u nekim dijelovima podudarna s nalazima rezultata MR, posebice u otkrivanju koštanih erozija, tendinitisa i intraartikularnog izljeva. Power Doppler može otkriti subklinički sinovitis malih zglobova šaka u ranoj fazi RA. Danas se u reuma-

tologiji o UZV i PD govori kao “produženom prstu reumatologa” ili “reumatološkom stetoskopu”, upravo zbog njihove dostupnosti i mogućnosti brzoga dobivanja kvalitetnih informacija o bolesniku. Budući se radi o izrazito neinvazivnim i jeftinim pretragama, primjenom UZV i PD osobito u ranim fazama bolesti, znatno se može unaprijediti dijagnostika u RA i procijeniti stupanj upalnih promjena u upalnim reumatskim bolestima, što može biti pokazatelj i ukupne progresije bolesti. Noviji radovi ukazuju i na mogućnost praćenja odgovora na temeljnu i biološku terapiju primjenom UZV i PD.

Ključne riječi

ultrazvuk, Power Doppler, reumatoidni artritis, rani artritis, sinovitis

Summary

Magnetic resonance imaging (MRI) of small joints of the hands and feet is still “the gold standard” in detecting early inflammatory changes in the patients with rheumatoid arthritis (RA). Radiographic assessment has only limited value in early diagnostic of RA. The limited accessibility of MRI makes both ultrasound (US) and Power Doppler (PD) of small joints of hands and feet equally useful tools as they give the same results as MRI in evaluating some of the pathologies such as: bone erosions, intraarticular effusions and changes of tendons. Power Doppler can detect subclinically synovitis of the small joints in the early phase of RA. Nowadays, in the field of rheu-

matology we talk about US and PD as “a rheumatologist’s prolonged finger” or as “a rheumatological stethoscope”, exactly because of their accessibility and possibility of getting quick and useful information about the patient himself. Since US and PD are inexpensive and non-invasive procedures, they can greatly improve diagnostics in RA and especially the assessment of the early phase of the inflammatory diseases, which can serve as a reliable indicator of the overall progression of the disease. Some new data show possibility of monitoring patients with RA and their response on disease modifying antirheumatic drugs (DMARDs) or biologicals by US and PD.

Keywords

ultrasound, Power Doppler, rheumatoid arthritis, early arthritis, synovitis

Unatoč sve učestalijoj primjeni magnetske rezonancija (MR) i dijagnostičkog ultrazvuka (UZV), klasična radiološka dijagnostika i danas predstavlja nezaobilazni kamen temeljac u dijagnostici reumatoidnog artritisa. Standardni radiološki set pretraga uključuje

radiograme šaka i stopala, te pojedinih aficiranih zglobova ili ciljano atlantoaksijalnog zgloba u slučaju vratne simptomatologije. Prednost radiografske pretrage sastoji se primarno u lakoj izvedivosti i dostupnosti pretrage. Informacije dobivene iz klasičnih radiograma su

reproducibilne, pouzdane te se dobivaju relativno brzo. Klasična radiografija ima i određene manjkavosti. Nije moguće prikazati sinovijalno tkivo niti ostale mekoti-kivne strukture, što može biti važno u donošenju tera-pijskih odluka. Većina studija sugerira da klasična ra-diografija ima ograničenu vrijednost u bolesnika s ra-nim artritismom, budući se početne promjene ne moraju nužno registrirati na radiogramima. Većina se slaže da konvencionalna radiografija ne može detektirati upalne procese u bolesnika s ranim artritismom (1-3).

S druge strane ne postoji puno radova koji su ana-lizirali povezanost radioloških, UZV i MR promjena u bolesnika s ranim RA (4-6).

Općenito možemo reći da je konvencionalna ra-diografija prikladnija za praćenje promjena koštanih di-jelova osobito u bolesnika u kojih bolest traje više godi-na, dok se početne upalne promjene puno teže vide na klasičnim radiogramima. Prisutnost zglobnih erozija jest vrlo važan pokazatelj upalnog artritisa i prediktor radio-loške progresije u ranom artritisu. Radiografske erozije vidljive su u 8-49% bolesnika s ranim upalnim artriti-som, što znači da će barem polovica bolesnika s ranim artitismom biti bez erozija, što umanjuje vrijednost kla-sične radiografije u samom početku bolesti (7-10). Da-nas se zna da prisutnost ranih erozija predstavlja i važan pokazatelj jačine bolesti u bolesnika s RA te je povezan s budućim oštećenjem fizičke funkcije bolesnika s RA (11,12). Činjenica da oko 50% bolesnika nema erozije u početku bolesti, smanjuje i mogućnost prognoze jači-ne same bolesti, što znači da nije moguće razlikovati u početku progresivnu od neprogresivne bolesti (13). Više od desetak godina poznata je i činjenica da oko 20-30% bolesnika s RA ne razvija erozije zglobnih tijela niti 2 godine nakon početka bolesti, što dodatno umanjuje vri-jednost klasične radiografije u postavljanju dijagnoze i procjeni težine bolesti. U ranom nediferenciranom artritisu, prisutnost radioloških erozija povećava rizik razvit-ka perzistentnog artritisa (14). Poznato je također da se erozije nalaze ranije i češće u području malih zglobova stopala nego na šakama. Stoga danas standardna inici-jalna radiografska obrada uključuje radiograme šaka i stopala bez obzira na prisutnost ili odsutnost simptoma na stopalima. Radiografske studije na većim zglobovi-ma u RA nisu tako česte. Dosada provedene studije po-tvrđuju dobru korelaciju između erozija malih i velikih zglobova (1-3,11,15,16).

Unatoč općenitom mišljenju da sinovitis dovodi do oštećenja zgloba i kasnije funkcionalne nesposobno-sti, odnosi između navedenih parametara nisu dosada op-sežno istraživani. Jedna relativno novija studija iz 2000. godine pokazala je uzročnu vezu između koštanog ošte-ćenja prisutnog na klasičnim radiogramima i nesposob-nosti u bolesnika s dugotrajnim RA mjerene HAQ upitni-kom, dok s druge strane nije zabilježena korelacija radio-

loških promjena i HAQ vrijednosti u ranom RA. Rezulta-ti iz ove studije pokazuju da primjena ranog i agresivnog medikamentnog liječenja inicijalnog RA može preveni-rati nastanak većih strukturnih oštećenja zglobova i do-vesti do manje nesposobnosti bolesnika u konačnici (17). Primjena MR i UZV koja omogućava rani i senzitivniji prikaz erozija zglobnih tijela može pomoći u određivanju daljnjeg tijeka liječenja bolesti u dovoljno ranoj fazi, što se u konačnici odražava i na ukupnu funkcionalnu spo-sobnost bolesnika i prognozu same bolesti.

U rutinskoj kliničkoj praksi u liječenju RA i u provođenju različitih studija, evaluacija konvencional-ne radiografije u RA se oslanja uglavnom na suženje zglobnog prostora i prisutnost erozija u šakama i stopa-lima kao pokazateljima strukturalnog oštećenja u RA (18-20). Različite dobro validirane metode za procjenu radiološkog oštećenja u RA poput Larsenove metode, Sharpovog sustava bodovanja i njegovih modifikacija vrlo su dostupne i primjenjive uglavnom u kliničkim pokusima, manje i u rutinskoj kliničkoj praksi (20-22). Van der Heijdeova i Genantova modifikacija Sharpovog sustava bodovanja, općenito su prihvaćene kao metode koje su najosjetljivije na promjenu statusa, ali istovre-meno zahtijevaju dosta vremena za njihovo provođenje (22-23). Nedavno objavljen rad iz 2004. godine poka-zao je da je van der Heijde/Sharp metoda u mogućnosti zabilježiti promjene u koštanom (erozivnom) oštećenju već nakon 3 mjeseca (24).

Osjetljivost dijagnostičkog UZV-a u otkrivanju ko-štanih erozija ovisna je rezolucijskoj snazi UZV aparata i širini akustičnog prozora. Dosada je veći broj studija pokazao veću osjetljivost UZV od klasične radiografije u otkrivanju koštanih erozija u području malih zglobova šaka i stopala (25-28). Većina spomenutih studija koristila je MR kao "zlatni standard" za potvrđivanje UZV nalaza. U studiji Dohna i suradnika iz 2006. godine korištena je kompjutorizirana tomografija (CT) kao "zlatni standard" za usporedbu osjetljivosti, specifičnosti i točnosti UZV, MR i konvencionalne radiografije u otkrivanju koštanih erozija od 2-5 MCP zgloba u 17 bolesnika s dijagnozom RA. Studija je pokazala da erozije prikazane MR i UZV-om, nevidljive na klasičnim radiogramima, odgovaraju pravim koštanim erozijama na CT-u. Primjenom UZV-a utvrđeno je 23% više erozija nego primjenom klasične radiografije. Posebno osjetljiva mjesta bila su u područ-ju 2. i 5 MCP zgloba zbog lakše dostupnosti zglobnih ploština navedenih zglobova pri korištenju UZV-a. Naj-manje jedna erozija otkrivena je primjenom MR i CT-a u svih 17 bolesnika, u 15 bolesnika primjenom UZV-a, te u svega 8 bolesnika na klasičnoj radiografiji, što rječi-to govori o važnosti MR i UZV pretrage u ranoj detekci-ji koštanih erozija (29).

Većina autora se slaže da je UZV najosjetljiviji za otkrivanje koštanih erozija upravo u području MCP

II zgloba, posebice u ranom RA (26-29). Takvu visoku osjetljivost nije moguće postići u području MCP IV ili ručnoga zgloba zbog uskog akustičkog “prozora” za prikazivanje koštanih ploština u području navedenih zglobova (4-6,26-27,30).

Novija studija Marine Backhaus i suradnika (3) pratila je promjene konvencionalne radiografije, MR i UZV prstiju nakon 2 godine praćenja u bolesnika s RA. MR i UZV znaci sinovitisa tijekom godina su se smanjili, dok je broj erozija otkriven pomoću obje metode porastao. Više bolesnika pokazalo je progresiju erozija na UZV pretraži nego na klasičnim radiogramima, što ukazuje na veću senzitivnost UZV za praćenje promjena.

Svega nekoliko studija istraživalo je vrijednost UZV-a i MR u detekciji erozija ramena u odnosu na konvencionalnu radiografiju u bolesnika s reumatoidnim artritisom. Alasaarela i suradnici su 1998. godine (31) uspoređivali komparativnu vrijednost UZV-a, MR, CT-a i klasične radiografije u detektiranju erozija glave humerusa u 26 bolesnika s RA. MR (25 bolesnika - 96 %) i UZV (24 bolesnika - 92 %) su bili superiorniji u otkrivanju erozija u odnosu na CT (20 bolesnika 77 %) i klasičnu radiografiju (19 bolesnika - 73 %). MR i UZV su bili najtočniji u otkrivanju malih erozija, dok je UZV bio najsenzitivniji u prikazu erozija u području velikog tuberkla. U prikazivanju većih erozija MR, UZV i CT su bili podjednako uspješni. U evaluaciji ranih erozija u RA, MR i UZV su bili puno senzitivniji u odnosu na klasičnu radiografiju.

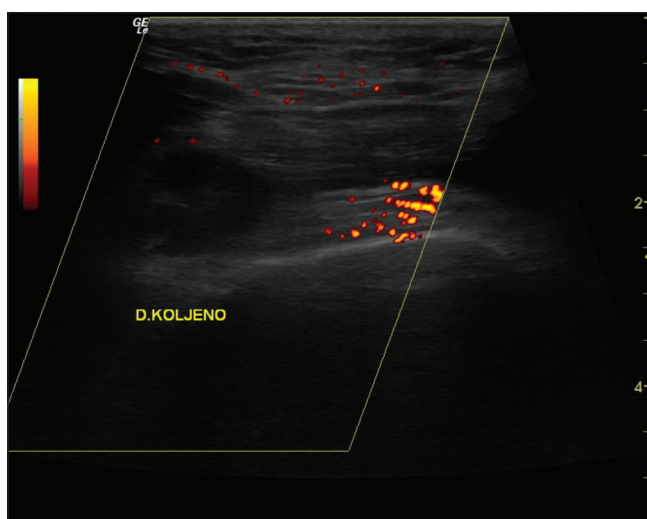
U istraživanju Hermanna i suradnika iz 2003. godine (32) evaluirana je vrijednost klasične radiografije, UZV-a i dinamičke kontrastne MR u bolesnika s RA i afekcijom ramena. Uključena su bila 43 bolesnika s dijagnozom RA, prosječnog trajanja bolesti od 6,8 godina (uz raspon od 6 mjeseci do 26 godina). Znači radilo se o

uznapredovalom RA. Simptomi u ramenu bili su prisutni prosječno 2,1 godinu uz raspon od 4 mjeseca do 6,5 godina. Šezdeset pet posto bolesnika imalo je prisutne erozije šaka i stopala u trenutku provođenja studije. Erozije humeroskapularnog (HS) zgloba otkrivene su u 26 bolesnika primjenom klasične radiografije, u 30 bolesnika ultrazvučno te u 39 bolesnika primjenom MR. Razlika je bila statistički značajna pri usporedbi klasične radiografije i MR te UZV i MR ($p < 0,0001$). U istom radu sinovitis je prikazan u 12 bolesnika primjenom UZV-a i 28 bolesnika primjenom MR ($p = 0,0064$). Burzitis je otkriven u 13 bolesnika ultrazvučno te u 18 MR bolesnika. Nalazi na dinamičkoj kontrastnoj MR statistički su bolji u detekciji sinovitisa u odnosu na UZV i erozija u odnosu na statičku MR ($p < 0,05$).

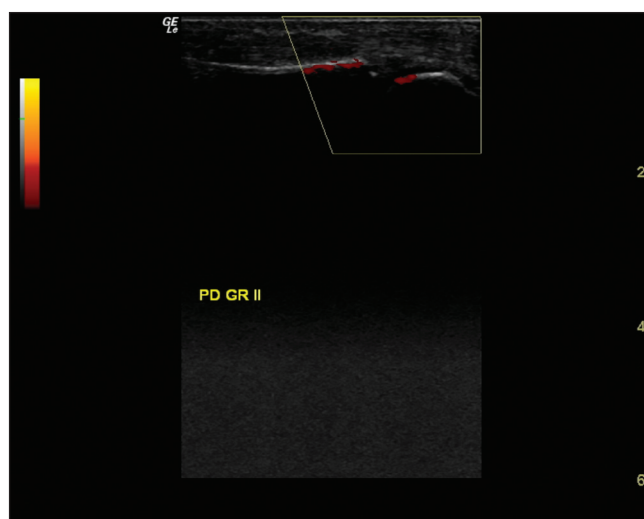
Ostergard i suradnici su valorizirali značaj i vrijednost ultrasonografije u dijagnozi RA i ranog RA (33). Većina autora se slaže da je UZV vrlo korisno sredstvo u dijagnozi i praćenju bolesnika s RA uz napomenu da je potrebna daljnja procjena o dijagnostičkoj vrijednosti pojedinih novih metoda (posebice vezanih uz primjenu Power Doppler (PD) tehnike), osjetljivosti metode na promjene u liječenju te o ukupnoj prediktivnoj vrijednosti UZV kao dijagnostičke metode (slika 1). Osobito je naglašena važnost UZV-a u otkrivanju promjena u ranoj fazi reumatoidnog artritisa, kada je klasična radiografija uobičajeno negativna. UZV se pokazao kao izrazito osjetljiva metoda za otkrivanje sinovitisa i ranih koštanih erozija u RA (4). UZV je osjetljivija metoda u otkrivanju sinovitisa od samog kliničkog pregleda u bolesnika s etabliranim RA (28,34-35) i u bolesnika s nediferenciranim ranim artritisom (36).

Dijagnostički UZV uspoređen je s kliničkim pregledom u 60 zglobova u 94 bolesnika s potvrđenom dijagnozom RA s svrhom otkrivanja sinovitisa. Prosječno

Slika 1. Power Doppler koljenskoga zgloba u bolesnika s ranim RA (II. stupnja)
Figure 1. Power Doppler of the knee joint in the patient with early RA (grade II)



Slika 2. Power Doppler MCP II. zgoba u bolesnika s ranim RA
Figure 2. Power Doppler of MCP joint in the patient with early RA



trajanje bolesti bilo je 69,3 mjeseca (oko 5,5 godina). UZV se pokazao kao statistički značajno superiornija metoda u otkrivanju zglobova s oteklinom (prosječno 15,2) i sinovitisom (prosječno 14,6) u usporedbi s kliničkom oteklinom zgloba koja je zabilježena u puno manjem broju slučajeva (prosječno 11,5) (35).

S druge strane, u skupini od 80 bolesnika s ranim (< 12 mjeseci) oligoartritisom (klinički prisutnom oteklinom zgloba u manje od 5 zglobova) UZV-om je utvrđeno postojanje subkliničkog sinovitisa u 51 bolesnika (64 %) što je 29 (36 %) bolesnika klasificiralo u skupinu poliartritisa (36).

Slične rezultate možemo naći i u otkrivanju sinovitisa u području metakarpofalangealnih (MCP) i proksimalnih interfalangealnih (PIP) zglobova šaka u 40 bolesnika s dijagnozom RA, prosječnoga trajanja bolesti oko 5 godina. Od ukupno 480 pregledanih zglobova u 194 (40,4 %) sinovitis je utvrđen primjenom UZV-a, dok je kliničkim pregledom sinovitis zabilježen samo u 121 (25,2 %) bolesnika (28).

Nedavno objavljeni rad Bryuna i suradnika (37) uspoređivao je vrijednost UZV i MR ramena u detekciji upalnih promjena (sinovitis, burzitis i tenosinovitis duge glave bicepsa). Znamo da su ti upalni parametri ključni u odluci o optimalnom liječenju bolesnika s RA. Autori nisu detektirali sinovitis prikazom sinovalne hipertrofije koja je otežana zbog dubokog smještaja ramenog zgloba nego detekcijom tekućine unutar zgloba ili subakromijalne-subdeltoidne (SA-SD) burze ili prisutnošću PD aktivnosti. Budući svaki sinovitis nije udružen s izljevom to je svakako predstavljalo određenu metodološku pogrešku. Sva upalna stanja nađena su češće na nalazu MR nego na UZV nalazu. U studiji je detektiran sinovitis stražnjeg recesusa u oko 60 % bolesnika (visoka senzitivnost), puno manje u području aksilarnog recesusa. Autori zaključuju da je detekcija sinovitisa bolja u području stražnjeg recesusa, što može utjecati na skraćivanje provođenja UZV pretrage. Utvrđena je i visoka podudarnost UZV i MR nalaza u pogledu burzitisa.

Utvrđena je odlična intra i interobserver podudarnost PD za glenohumeralne signale (0,90 i 0,70) te za signale iz burzi (0,60 i 0,51) te autori zaključuju da primjena PD pretrage ramena može biti osobito korisna kao parametar aktivnog sinovitisa ramena. Limitacija navedene studije je izrazito mali broj bolesnika (samo 5).

Primjena Power Dopplera (38) kojim je moguće analizirati protok krvi unutar vaskularizirane sinovijalne membrane (slika 2), što predstavlja upalnu aktivnost također je poboljšala dijagnostičku vrijednost UZV-a. Terslev i suradnici (39) utvrdili su podjednaku vrijednost UZV-a i MR u detektiranju sinovijalne inflamacije. S druge strane nije utvrđena udruženost vrijednosti na VAS skali, HAQ-a, trajanju jutarnje ukočenosti, SE i CRP-a između MR i UZV očekivanih rezultata.

Skupina korejskih autora 2007. Godine (40) uspoređivala je vrijednost kliničkog pregleda i korelaciju s nađenim UZV nalazima u 30 bolesnika s dijagnozom RA. Najčešći UZV nalaz u bolesnika s RA bio je izljev u području duge glave bicepsa brachii (u bolesnika s bolnim ramenom oko 37 %, u bolesnika bez bolova u ramenu 36 %). Zabilježen je također i visoki postotak ruptura rotatorne manšete, posebice m. subskapularisa, što nije tipično za RA (čak u 37 % ramena), potom je ruptura zabilježena u 34 % tetiva supraspinatusa. Autori navode da je mogući razlog za takav nalaz dulje prosječno trajanje RA (prosječno 6,4 godine), dok je u skupini s rupturom prosječno trajanje RA bilo čak oko 8 godina. Uobičajeni parametri lošeg ishoda u RA poput SE, CRP-a, seropozitiviteta ili trajanja bolesti ili erozija na šakama i stopalima nisu pokazali korelaciju niti prediktivnu vrijednost za nastanak ruptura rotatorne manšete. Očito je da u ranom RA najčešće biva zahvaćena upravo tetiva m. supraspinatusa koja je zbog svoje centralne pozicije pri sindromu sraza (engl. impingement) očito najizloženija tetiva rotatorne manšete u brojnim patološkim stanjima u području ramena. Izolirani podatak korejskih autora o visokom postotku ruptura tetive m. subscapularisa nije potvrđen u radovima drugih autora, a u mojem istraživanju zabilježena je samo 1 ruptura subscapularisa (2 %) bolesnika (41).

U temeljnom radu Alasaarele i suradnika objavljenom još 1998. godine (42) UZV se pokazao kao suverena metoda u detekciji izljeva i hipertrofije SA-SD burze s senzitivnošću od 93 % i specifičnošću od 83 %. Za rupturu duge glave bicepsa UZV je pokazao senzitivnost od 70 % uz 100 % specifičnost. Primjenom dijagnostičkog UZV-a nisu se pokazale 3 intraartikularne rupture tetive bicepsa. Za rupture rotatorne manšete UZV je pokazao senzitivnost od 83 %, te specifičnost od 57 %. UZV se nisu uspjele prikazati 2 male longitudinalne rupture rotatorne manšete. S druge strane, 3 stanjene, ali intaktne tetive, klasificirane su kao rupturirane. Sinovijalna hipertrofija i izljev u glenohumeralnom zglobu utvrđeni su u svih bolesnika na UZV nalazu i kasnije u tijeku operacije. U studiju je bilo uključeno 20 bolesnika s artritismom ramena (16 RA, 3 AS, 1 PsA), koji su UZV pregledani dan prije operacije te su dobiveni nalazi uspoređeni s intraoperativnim rezultatima. U zaključku autori sugeriraju da je UZV pouzdana metoda u detekciji upalnih promjena ramenoga zgloba posebice u detekciji izljeva i sinovijalne proliferacije glenohumeralnog zgloba i SA-SD burze, uz nešto slabije rezultate za otkrivanje ruprura u području rotatorne manšete. U naprednijim stadijima bolesti, UZV više nije tako pouzdan kao u početku bolesti zbog promijenjene anatomije zgloba uzrokovane destruktivnim promjenama, nemogućnost izvođenja potrebnih kretnji pri UZV pretraživanju zbog kontraktura zgloba.

Već spomenuti nedavno objavljeni rad Bryuna i autora iz OMERACT grupe za UZV (14 reumatologa iz 9 zemalja) (37) ispitivao je intra i inter-observer reproducibilnost muskuloskeletnog UZV-a između 14 reumatologa u otkrivanju destruktivnih i upalnih promjena ramena u bolesnika s RA u odnosu na nalaz MR ramena. Utvrđena je znatna korelacija UZV i MR nalaza u otkrivanju erozija humeralne glave s dobrom intraobserver (srednji kapa 0,69) i umjerenim interobserver pouzdanosti (srednji kapa 0,43). Također je utvrđena odlična podudarnost UZV i MR nalaz u pogledu potpunih ruptura rotatorne manšete, dok je očekivano slabija podudarnost zabilježena za parcijalne rupture rotatorne manšete.

Magnetska rezonancija (MR) je neinvazivna tehnika bez ionizirajućeg zračenja. MR prikazuje anatomiju putem pravih multiplanarnih tomografskih prikaza i omogućuje trodimenzionalnu (3D) analizu slike u arbitrarnim orijentacijama, iako ima donekle ograničenu primjenu radi skupoće pretrage i duljine trajanja snimanja. Općenito, MR omogućuje visoki kontrast unutar mekih tkiva, veći nego bilo kojom drugom poznatom pretragom stoga je MR danas "zlatni standard" za prikaz "mekih tkiva" u reumatologiji. MR je daleko osjetljivija metoda za otkrivanje upale i destruktivnih promjena u odnosu na klasičnu radiografiju i klinički pregled u ranom RA. Postoji i značajna korelacija nalaza MR i histopatoloških znakova upale (43-44). Ostendorf i suradnici su pokazali u studiji metakarpofalangealnih zglobova (MCP) u ranom i etabliranom RA da su svi MCP zglobovi s utvrđenim MR erozijama imali na miniartroskopiji istih zglobova potvrđene koštane promjene. To se odnosilo i na makroskopski i histološki nalaz sinovitisa (45). Dva nedavno objavljena članka iz 2007. godine, pokazala su da edem koštane srži u bolesnika s RA korelira s histološkim nalazima upale u području kosti tj. nalazima osteitisa (46-47). Za razliku od koštane erozije, koja predstavlja već nastalo oštećenje kosti čini se da je edem koštane srži na neki način poveznica između upalno promijenjenog zgloba (ili tek započetog upalnog procesa u zglobovima) i destrukcije kosti. Postoji također i vrlo jasna korelacija u otkrivanju erozija u području ručnih i MCP zglobova u bolesnika s RA primjenom MR i CT (podudarnost između 77-90%) gdje CT predstavlja "zlatni standard" za detekciju koštanih erozija, što samo potvrđuje činjenicu da su erozije otkrivene na MR prave koštane erozije (48-50).

Većina MR studija u RA bavila se istraživanjem patologije u području koljena, ručnih i malih zglobova šaka. Podaci vezani uz druge zglobove vrlo su rijetki, ali esencijalno ne razlikuju od navedenih. MR stopala nije pokazala superiornost ili veću korisnost primjene u odnosu na MR ručnih zglobova i malih zglobova šaka (51). Stoga se uobičajeno koristi unilateralna MR MCP i ručnih zglobova za praćenje bolesnika s RA, dok se MR drugih zglobnih razina primjenjuje u specifičnim indikacijama.

U odnosu na klasičnu radiografiju MR ima jasne prednosti, ali i nedostatke vezane uz slabiju dostupnost MR aparata i visoke troškove pretrage. Troškovi vezani uz MR pretragu u RA samo su dio velikih troškova vezanih uz liječenje RA poput npr. primjene bioloških lijekova ili indirektnih troškova vezanih uz odsutnost s posla i rano umirovljenje bolesnika s RA. Bez obzira na to, smanjenje troškova vezanih uz samu MR pretragu potaknut će kliničare na češću primjenu MR u dijagnosticiranju zglobnih promjena u RA. Optimalna primjena MR za procjenu sinovitisa zahtijeva primjenu kontrastnoga sredstva (i.v. gadolinij), dok za procjenu erozija i košanog edema nije potrebno kontrastno sredstvo (52). Nadalje za procjenu sinovitisa, košanog edema i erozija preporuča se primjena pre- i postkontrastnih T1-sekvenci u 2 prikaza, te T2 mast-saturirane ili kratke tau inverzijske sekvence (53).

Veći broj relativno manjih studija (<30 bolesnika po studiji) istraživao je dijagnostičku vrijednost MR u RA, s podijeljenim rezultatima (54-58).

Sugimoto i suradnici istraživali su MR kriterije (bilateralni sinovitis u području ručnih i zglobova šaka) kao dodatak ACR kriterijima iz 1987. godine za postavljanje dijagnoze RA. Dodatkom MR kriterija, uočeno je poboljšanje točnosti (94% prema 83%) u bolesnika s ranim nediferenciranim artritismom (55). Dobiveni podaci nisu kasnije testirani u drugim studijama. U francuskoj studiji (Boutry i suradnici) u bolesnika s RA, SLE i primarnim Sjogrenovim sindromom i kliničkom slikom poliartralgija šaka, zabilježen je veći postotak košanog edema u području MCP zglobova u bolesnika s RA (71%), nego u ne-RA bolesnika (samo 5%), bez tipičnog obrasca košanog edema za pojedinu bolest. (56).

U studiji Tamaia i suradnika provedeno je MR snimanje ručnih i malih zglobova šaka u 80 bolesnika s ranim (<2 godine) RA i u 33 ne-RA bolesnika, a rezultati su pokazali simetrični sinovitis, koštani edem i prisutnost erozija sukladno dijagnozi RA (57).

Solau-Gervais i suradnici pratili su 30 bolesnika s anti-CCP (CCP - ciklički citrulinirani peptid) negativnim protutijelima i poliartralgijama i prisutnošću jutarnje ukočenosti s ili bez sinovitisa i bez radioloških erozija (54). Osim značajno povišene OMERACT MCP vrijednosti erozija, nakon godinu dana praćenja nije zabilježena nijedna druga razlika između bolesnika procijenjenih od strane reumatologa kao RA ili ne-RA.

Duer i suradnici su 2008. utvrdili da između 41 bolesnika s poliartritisom, koji su bili neklasificirani nakon uobičajene kliničke, biokemijske i radiološke obrade, nakon MR (unilateralno ručni i MCP zglobovi) i scintigrafske obrade omogućena je klasifikacija 39 od 41 bolesnika kao RA, kada je nakon 2 godine ispunjavanje ACR kriterija za RA iz 1987. uzeto kao standard (58). Konačno Narvaez i suradnici su također 2008. go-

dine utvrdili visoku senzitivnost (100 %) i specifičnost od 78 % nakon uvođenja dodatnih MR kriterija (sinovitis i koštane erozije/ koštani edem na MR unilateralno u području ručnoga, MCP i PIP zglobova) u 40 bolesnika s nediferenciranim RA (dob >18 godina, simetrična afekcija 3 ili više zglobova razna, trajanje bolesti > 6 tjedana i < 12 mjeseci, RF negativan, bez radioloških erozija). S druge strane anti-CCP senzitivnost je iznosila 23 % a specifičnost 100 % (59). Ispunjenje ACR kriterija za RA bio je zlatni standard nakon 1-3,5 godine praćenja.

Većina gore navedenih MR studija potvrđuje važnu ulogu MR u dijagnosticiranju upalnog artritisa, ali su potrebne dodatne studije na većem broju bolesnika koje će pokazati definitivno mišljenje o tome.

Muskuloskeletni UZV se pokazao puno senzitivnijim od klasične radiografije u otkrivanju erozija (60), te u istoj studiji Wakefielda i suradnika sonografske erozije, nevidljive na radiogramima bile su podudarne nalazu erozija na MR (60). Backhaus i suradnici (15) uspoređivali su vrijednost UZV u odnosu na klinički pregled, klasičnu radiografiju, troetapnu scintigrafiju i kontrastno pojačanu MR u različitim bolesnika s upalnim reumatskim bolestima. Utvrdili su da su sve tehnike superiornije klasičnoj radiografiji u patologiji mekih tkiva, što nije iznenađujući nalaz. Također sve tehnike su superiornije u otkrivanju strukturnih promjena u praktički normalnom radiološkom nalazu (Larsen 0-1). Oni su također utvrdili da je UZV čak superiorniji MR u otkrivanju sinovitisa, nalaz koji dotada nije potvrdila nijedna druga studija. Rezultati mogega istraživanja sukladni su navedenim rezultatima (41). Naime sve 3 tehnike u mojem istraživanju ranoga RA (MR, UZV i PD) bile su superiornije u odnosu na klinički nalaz i klasičnu radiografiju u otkrivanju erozija i sinovitisa i promjena rotatorne manšete (slika 3). U mojem istraživanju potvrđena je

važnost i superiornost UZV i PD čak u odnosu na MR u otkrivanju sinovitisa ramenoga zgloba (nalaz sukladan rezultatima Marine Backhaus i suradnika) (15,41).

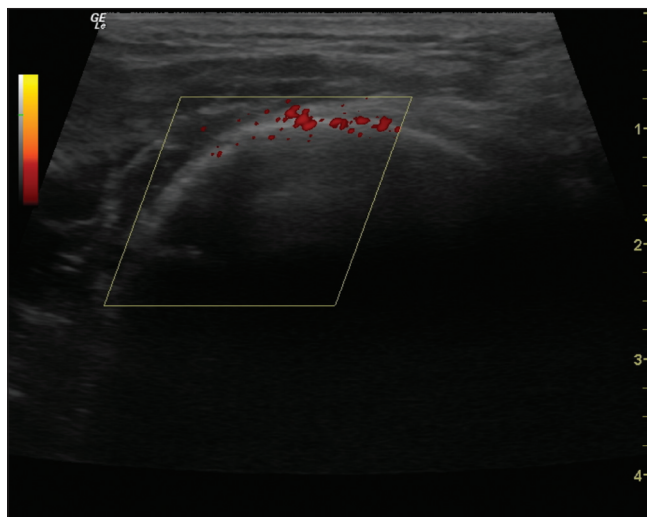
Hau i suradnici (61) pokazali su superiornost UZV u odnosu na klinički pregled. Kraan i suradnici (62) pokazali su superiornost UZV i MR u detekciji subkliničkog sinovitisa, potkrijepljeno s makro- i mikroskopskim podacima dobivenim iz artroskopskih nalaza u klinički normalnim zglobovima koljena u RA bolesnika. Karim (63) je uspoređio UZV koljena s zlatnim standardom u koljenu - artroskopijom i kliničkim pregledom te zaključio da je UZV i pouzdan i reproducibilan te superiordan kliničkom pregledu u otkrivanju sinovitisa koljena. Moji rezultati također su pokazali superiornost UZV pretrage ramena u odnosu na klinički nalaz (41).

Magnetska rezonancija i posebice UZV zbog svoje dostupnosti sve se više primjenjuju u praćenju uspjeha liječenja i kao prediktori progresije bolesti u bolesnika s RA. Zadnjih godina objavljeno je nekoliko radova koji su pratili učinak terapije u RA primjenom MR, UZV-a i PD.

Kratkoročno praćenje uspjeha terapije primjenom UZV-a nakon administracije glukokortikoida ili biološke anti-TNF terapije pokazalo je značajne promjene. Utvrđena je značajna redukcija unutarzglobnog PD signala (čak i do 100 %) nakon intraartikularne ili intravenske primjene glukokortikoida (26,64-68). U vrlo kratkom praćenju (oko 52 sata prosječno) 13 bolesnika s aktivnim RA koji su liječeni intravenskim metilprednizolonom 1000 mg moguće je registrirati dramatično smanjenje sinovijalne perfuzije putem kvantitativnog PD u području malih zglobova šaka. Terapijski učinak je bio zadržan i nakon 2 tjedna od intravenske terapije, što je zabilježeno primjenom PD signala (68). Međutim, jedna novija studija iz 2008. godine pokazala je da intraartikularna primjena metilprednizolona i etanercepta nije dovela do promjene sinovitisa primjenom Power dopplera ili MR nakon 4 tjedna (69). Recentne studija Iagnoccoa i suradnika pokazale su da etanercept (70) i adalimumab (71) dovode do smanjenja stupnja promatrane inflamacije i/ili strukturalnog oštećenja praćene UZV-om. Budući u studiji nisu naznačeni načini određivanja stupnjevanja erozija i sinovitisa, to umanjuje vrijednost navedenih rezultata.

Svjedoci smo sve većega broja studija koje istražuju ulogu UZV-a u praćenju bolesnika liječenih biološkom terapijom (72-75). Većina studija pokazala je značajno smanjenje intraartikularnog PD signala već nakon 2-3 tjedna od početka biološke terapije. UZV je također nedavno korišten s pokušajem razlikovanja 2 različita terapijska protokola u bolesnika s ranim artritisom koji su liječeni kombinacijom metotreksata (MTX) i infliksimaba ili samo monoterapijom metotreksatom (76). Rezultati su pokazali da primjena UZV u evaluaciji sinovijalne proliferacije i intraartikularne perfuzije može

Slika 3. Power Doppler ramenoga zgloba (II. stupnja) u bolesnika s ranim RA
Figure 3. Power Doppler of shoulder joint in the patient with early RA (grade II)



razlikovati ova dva vida liječenja čak 18 tjedana nakon početka liječenja, s puno većom osjetljivošću nego klasična klinička i laboratorijska evaluacija koja je uključivala i broj bolnih i otečenih zglobova, te sedimentaciju eritrocita (SE) (76).

Ključna studija od Browna i suradnika (77) koja je zapravo pokazala veliki potencijal dijagnostičkog UZV i MR u otkrivanju sinovitisa u bolesnika s kliničkom remisijom RA objavljena je 2006. godine. U 107 bolesnika koji su liječeni bolest modificirajućim lijekovima klasični UZV je utvrdio postojanje sinovitisa u 84,9 % bolesnika u području MCP i ručnoga zgloba, dok je Power Doppler signal zabilježen unutar zgloba u 60,4 % bolesnika s kliničkom remisijom RA (77).

Jedna od važnih prednosti primjene dijagnostičkog UZV-a je mogućnost multiplanarnog prikaza više zglobova. Nedostatak leži u činjenici da za takav prikaz zglobova treba puno vremena, što dodatno opterećuje i samoga bolesnika i liječnika koji izvodi pretragu. Ostaje otvorenim i pitanje koji specifični zglob izabrati kao "referalni zglob". Jedna od novosti iz područja UZV dijagnostike čija uloga treba tek biti razjašnjenja jest primjena 3D UZV s volumetrijskom sondom koja automatski omogućava beskonačan broj prikaza zgloba. Zadnjih godina predloženo je i nekoliko sustava bodovanja sinovijalne inflamacije i koštanih erozija, koji nisu općenito prihvaćeni. Osnovana je također i specijalna OMERACT grupa za ultrazvuk s ciljem razvitka posebnog sustava bodovanja sinovitisa i koštanih erozija malih zglobova u bolesnika s RA. Sličan OMERACT sustav već postoji nekoliko godina za MR.

Nekoliko zadnjih godina sve je veći broj radova koji promatraju moguću prognostičku ili prediktivnu vrijednost različiti dijagnostičkih metoda. Većina radova odnosi se na primjenu MR. Nekoliko studija pokazalo je da patologija otkrivena na MR (sinovitis, koštane erozije i edem kosti) ručnih i MCP zglobova na početku bolesti u ranom RA dobar prediktor radiološke progresije bolesti (2,78,79-84). Nekoliko studija je promatralo kratkoročnu prognostičku vrijednost MR nakon 1 godine (1,78,80,81,83), dok su druge studije imale praćenje bolesnika od 2 godine (80,82), 6 godina (79) i 10 godina (84). Sve studije nedvojbeno su utvrdile da je MR visoko senzitivna prediktor radiografskih erozija. U studiji Tanake i suradnika iz 2005. godine visoka kombinirana vrijednost MR erozija i sinovitisa u području ručnoga zgloba na samom početku bolesti bila je najbolji prediktor radiološke progresije erozija u šakama, ručnim zglobovima i stopalima nakon 10 godina praćenja 114 bolesnika s ranim RA (84). Nedostatak studije bilo je nepraćenje koštanog edema i nepostojanje pojedinačnih prediktivnih vrijednosti za MR erozije i MR sinovitis. U druge 2 studije na nešto manjem uzorku bolesnika (78,80), prisutnost koštanog edema na početku bio

je najbolji pojedinačni prediktor MR koštanih erozija nakon jedne i 2 godine praćenja bolesnika. Nedostatak u obje studije bilo je nepostojanje klasične radiografije zbog usporedbe. Sve navedene studije osim 2 najnovije (81-82) nisu u obzir uzele prisutnost anti-CCP protutijela ili drugih prognostičkih markera bolesti poput pušenja ili zajedničkih epitopa.

Haavardsholm i suradnici (81) su na uzorku od 84 bolesnika liječena prema standardnom protokolu u jednom centru pokazali da su koštani edem i muški spol neovisni prediktori radiografske progresije bolesti nakon 1 godine. Hetland i suradnici (82) su u svojoj studiji analizirali prediktivnu vrijednost raznih potencijalnih prognostičkih markera poput slikovnih (MR i klasična radiografija), imunoloških (anti-CCP, IgM RF, IgA RF), genetičkih markera (zajednički epitopi), markera aktivnosti bolesti te drugih markera poput pušenja i stupnja obrazovanja. Glavni zaključak o ovoj kompleksnoj studiji bio je da postojanje koštanog edema na početku predstavlja najjači prediktor budućeg radiografskog oštećenja 2 godine kasnije u bolesnika s ranim RA.

Podaci o povezanosti MR nalaza i dugoročne funkcionalne nesposobnosti datiraju iz samo jedne studije (Benton i suradnici 2004. godine) (85).

Drugo važno pitanje vezano uz kliničku primjenu MR se odnosi na mogućnost procjene tijeka bolesti u bolesnika s RA koji su u kliničkoj remisiji. Poznato je da sinovitis čest nalaz u bolesnika s kliničkom remisijom bolesti (77,86).

Brown i suradnici (87) promatrali su utjecaj slikovnih metoda na procjenu radiografske progresije bolesnika koji su bili u kliničkoj remisiji. U sto dva bolesnika i 17 kontrola liječenih konvencionalnim načinom koji su bili u remisiju po ocjeni reumatologa praćeni su klinički, laboratorijski, funkcionalni parametri tijekom 12 mjeseci studije. Na početku i kraju ispitivanja učinjena je radiološka obrada šaka i stopala, te MR i UZV unilateralno na šakama i ručnom zglobovima. Unatoč nalazu kliničke remisije, 19 % bolesnika imalo je radiološku progresiju bolesti tijekom perioda od 1 godine. Početni nalaz UZV sinovijalne hipertrofije, UZV power doppler signala i MR vrijednosti sinovitisa u pojedinim zglobovima bili su značajno povezani s radiološkom progresijom bolesti. Studija naglašava važnost primjene novijih slikovnih metoda (UZV i MR) u otkrivanju subkliničkog sinovitisa, koji može biti odgovoran za radiološku progresiju bolesti.

U detekciji ranih upalnih promjena MR još uvijek predstavlja "zlatni standard". Zbog teže i ograničene dostupnosti MR aparata, primjena dijagnostičkoga UZV i Power doplera vrlo je korisna i u nekim dijelovima podudarna s nalazima rezultata MR (posebice u otkrivanju sinovitisa, erozija i intraartikularnog izljeva i burzitisa). Power Doppler pretraga može otkriti subkli-

nički sinovitis u ranoj fazi RA. Primjenom UZV i PD u vrlo kratkom vremenu i jednostavno znatno se može unaprijediti rana dijagnostika u RA i procijeniti stupanj

upalnih promjena primarno u zglobovima šaka i stopala, ali i drugim zglobovima, što može biti pokazatelj i ukupne progresije bolesti.

Napomena

Ultrazvučne slike korištene u ovom radu snimljene su na ultrazvučnom aparatu u Klinici za reumatske bolesti i rehabilitaciju i nisu preuzete iz drugih izvora.

Literatura

1. McQueen FM, Stewart N, Crabbe J. et al. Magnetic resonance imaging of the wrist in early rheumatoid arthritis reveals progression of erosions despite clinical improvement. *Ann Rheum Dis* 1999;58:156-163.
2. Ostergaard M. Magnetic resonance imaging in rheumatoid arthritis. Quantitative methods for assessment of the inflammatory process in peripheral joints. *Danish Medical Bulletin* 1999;46:313-344.
3. Backhaus M, Burmester GR, Sandrock D. et al. Prospective two year follow up study comparing novel and conventional imaging procedures in patients with arthritic finger. Wakefield RJ, Kong KO, Conaghan PG. et al. The role of ultrasonography and magnetic resonance imaging in early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21(suppl 31):S42-S49.
4. Wakefield RJ, Kong KO, Conaghan PG. et al. The role of ultrasonography and magnetic resonance imaging in early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21(suppl 31):S42-S49.
5. Boutry N, Morel M, Flipo RM. et al. Early rheumatoid arthritis: a review of MRI and sonographic findings. *AJR* 2007;189:1502-1509.
6. Evangelisto A, Wakefield R, Emery P. Imaging in early arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004;18(6):927-43.
7. McQueen FM, Stewart N, Crabbe J. et al. Magnetic resonance imaging of the wrist in early rheumatoid arthritis reveals a high prevalence of erosion at four months after symptom onset. *Ann Rheum Dis* 1998;57:350-356.
8. Nissilä M, Isomaki H, Kaarela K. et al. Prognosis of inflammatory joint diseases. A three-year followup study. *Scand J Rheumatol* 1983;12:33-38.
9. Möttönen TT. Prediction of erosiveness and rate of development of new erosions in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1988;47:648-653.
10. van der Heijde DMFM, van Leeuwen MA, van Riel PLCM. et al. Biannual radiographic assessments of hands and feet in a three-year prospective followup of patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1992;35:26-34.
11. Kaarela K. Prognostic factors and diagnostic criteria in early rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1985;14(Suppl. 57):1-54.
12. Ødegård S, Landewe R, Van Der HD. et al. Association of early radiographic damage with impaired physical function in rheumatoid arthritis: a ten-year, longitudinal observational study in 238 patients. *Arthritis Rheum* 2006;54:68-75.
13. Paulus HE, Oh M, Sharp JT. et al. Correlation of single time-point damage scores with observed progression of radiographic damage during the first 6 years of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003;30:705-713.
14. Visser H, le Cessie S, Vos K. et al. How to diagnose rheumatoid arthritis early: a prediction model for persistent (erosive) arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46:357-365.
15. Backhaus M, Kamradt T, Sandrock D, Loreck D, Fritz J, Wolf KJ. et al. Arthritis of the finger joints: a comprehensive approach comparing conventional radiography, scintigraphy, ultrasound, and contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum* 1999;42:1232-45.
16. Bruyn GAW, Naredo E, Moller I. et al. Reliability of ultrasonography in detecting shoulder disease in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:357-61.
17. Scott DL, Pugno K, Kaarela K. et al. The links between joint damage and disability in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* (Oxford, England) 2000;39:122-132.
18. American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 update. *Arthritis Rheum* 2002;46:328-346.
19. Sharp JT, Strand V, Leung H. et al. Treatment with leflunomide slows radiographic progression of rheumatoid arthritis: results from three randomized controlled trials of leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis. Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group. *Arthritis Rheum* 2000;43:495-505.
20. Larsen A, Dale K. & Eek M. Radiographic evaluation of rheumatoid arthritis and related conditions by standard reference films. *Acta Radiol* 1977;18:481-491.
21. Sharp JT, Young DY, Bluhm GB. et al. How many joints in the hands and wrists should be included in a score of radiologic abnormalities used to assess rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum* 1985;28:1326-1335.
22. van der Heijde DMFM. Plain X-rays in rheumatoid arthritis: overview of scoring methods, their reliability and applicability. *Bailliere's Clin Rheumatol* 1996;10:435-453.

23. van der Heijde D. Quantification of radiological damage in inflammatory arthritis: rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004;18:847-860.
24. Bruynesteyn K, Landewe R, van der LS. et al. Radiography as primary outcome in rheumatoid arthritis: acceptable sample sizes for trials with 3 months' follow up. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1413-1418.
25. Scheel AK, Hermann KGA, Ohrndorf S. et al. Prospective 7 year follow up imaging study comparing radiography, ultrasonography, and magnetic resonance imaging in rheumatoid arthritis finger joints. *Ann Rheum Dis* 2006;65:595-600.
26. Terslev L, Torp-Pedersen S, Qvistgaard E, Danneskiold-Samsøe B, Bliddal H. Estimation of inflammation by Doppler ultrasound: quantitative changes after intra-articular treatment in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:1049-1053.
27. Lopez-Ben R, Bernreuter WK, Moreland LW, Alarcon GS. Ultrasound detection of bone erosions in rheumatoid arthritis: a comparison to routine radiographs of the hands and feet. *Skeletal Radiol* 2004;33:80-84.
28. Szkudlarek M, Klarlund M, Narvestad E. et al. Ultrasonography of metacarpophalangeal and proximal interphalangeal joints in rheumatoid arthritis: a comparison with magnetic resonance imaging, conventional radiography and clinical examination. *Arthritis Res Ther* 2006;8:R52.
29. Dohn UM, Ejbjerg BJ, Hasselquist M, Narvestad E, Møller J, Thomsen HS. et al. Detection of bone erosions in rheumatoid arthritis wrist joints with magnetic resonance imaging, computed tomography and radiography 2. *Arthritis Res Ther* 2008;10:R25.
30. Ostergaard M, Ejbjerg B, Szkudlarek M. Imaging in early rheumatoid arthritis: roles of magnetic resonance imaging, ultrasonography, conventional radiography and computed tomography. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005;19:116.
31. Alasaarela E, Suramo I, Tervonen O. et al. Evaluation of humeral head erosions in rheumatoid arthritis: a comparison of ultrasonography, magnetic resonance imaging, computed tomography and plain radiography. *Br J Rheumatol* 1998;37:1152-1156.
32. Hermann KG, Backhaus M, Schneider U. et al. Rheumatoid arthritis of the shoulder joint: comparison of conventional radiography, ultrasound, and dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum* 2003;48:3338-49.
33. Ostergaard M, Szkudlarek M. Ultrasonography: a valid method for assessing rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum* 2005;52:681-686.
34. Szkudlarek M, Narvestad E, Klarlund M, Court-Payen M, Thomsen HS, Ostergaard M. Ultrasonography of the metatarsophalangeal joints in rheumatoid arthritis: comparison with magnetic resonance imaging, conventional radiography, and clinical examination. *Arthritis Rheum* 2004;50:2103-2112.
35. Naredo E, Bonilla G, Gamero F. et al. Assessment of inflammatory activity in rheumatoid arthritis: a comparative study of clinical evaluation with grey scale and power Doppler ultrasonography. *Ann Rheum Dis* 2005;64:375-81.
36. Wakefield RJ, Green MJ, Marzo-Ortega H. et al. Should oligoarthritis be reclassified? Ultrasound reveals a high prevalence of subclinical disease. *Ann Rheum Dis* 2004;63:382-5.
37. Bruyn GAW, Naredo E, Møller I. et al. Reliability of ultrasonography in detecting shoulder disease in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:357-61.
38. Strunk J, Klingenberg P, Strube K. et al. Three-dimensional Doppler sonographic vascular imaging in regions with increased MR enhancement in inflamed wrists of patients with rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2006;73(5):518-522.
39. Terslev L, Torp-Pedersen S, Sævik A. et al. Doppler ultrasound and magnetic resonance imaging of synovial inflammation of the hand in rheumatoid arthritis: a comparative study. *Arthritis Rheum* 2003;48:2434-2441.
40. Kim HA, Kim SH, Seo Y-I. et al. Ultrasonographic findings of the shoulder in patients with rheumatoid arthritis and comparison with physical examination. *J Korean Med Sci* 2007;22:660-6.
41. Perić P. *Patološke promjene ramenoga zgloba u ranjoj fazi reumatoidnog artritisa prikazane primjenom ultrazvuka, magnetske rezonancije i Power Dopplera*. Doktorska disertacija. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet. 2011.
42. Alasaarela E, Leppilähti J, Hakala M. Ultrasound and operative evaluation of arthritic shoulder joints. *Ann Rheum Dis* 1998;57:357-360.
43. Ostergaard M, Stoltenberg M, Lovgreen-Nielsen P, Volck B, Jensen CH, Lorenzen I. Magnetic resonance imaging - determined synovial membrane and joint effusion volumes in rheumatoid arthritis and osteoarthritis: comparison with the macroscopic and microscopic appearance of the synovium. *Arthritis Rheum* 1997;40:1856-67.
44. König H, Sieper J, Wolf KJ. Rheumatoid arthritis: evaluation of hypervascular and fibrous pannus with dynamic MR imaging enhanced with Gd-DTPA. *Radiology* 1990;176:473-7.
45. Ostendorf B, Peters R, Dann P. et al. Magnetic resonance imaging and miniarthroscopy of metacarpophalangeal joints: sensitive detection of morphologic changes in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2001;44:2492-2502.

46. Jimenez-Boj E, Nobauer-Huhmann I, Hanslik-Schnabel B, Dorotka R, Wanivenhaus AH, Kainberger F. et al. Bone erosions and bone marrow edema as defined by magnetic resonance imaging reflect true bone marrow inflammation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007;56:1118-24.
47. McQueen FM, Gao A, Ostergaard M, King A, Shalley G, Robinson E. et al. Highgrade MRI bone oedema is common within the surgical field in rheumatoid arthritis patients undergoing joint replacement and is associated with osteitis in subchondral bone. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1581-7.
48. Dohn UM, Ejbjerg BJ, Hasselquist M, Narvestad E, Moller J, Thomsen HS. et al. Detection of bone erosions in rheumatoid arthritis wrist joints with magnetic resonance imaging, computed tomography and radiography 2. *Arthritis Res Ther* 2008;10:R25.
49. Perry D, Stewart N, Benton N. et al. Detection of erosions in the rheumatoid hand; a comparative study of multidetector computerized tomography versus magnetic resonance scanning. *J Rheumatol* 2005;32:256-67.
50. Dohn UM, Ejbjerg BJ, Hasselquist M. et al. Detection of bone erosions in rheumatoid arthritis wrist joints with magnetic resonance imaging, computed tomography and radiography. *Arthritis Res Ther* 2008;10:R25.
51. Ejbjerg BJ, Vestergaard A, Jacobsen S, Thomsen HS, Ostergaard M. The smallest detectable difference and sensitivity to change of magnetic resonance imaging and radiographic scoring of structural joint damage in rheumatoid arthritis finger, wrist, and toe joints: a comparison of the OMERACT rheumatoid arthritis magnetic resonance imaging score applied to different joint combinations and the Sharp/van der Heijde radiographic score. *Arthritis Rheum* 2005;52:2300-6.
52. Ostergaard M, Conaghan PG, O'Connor P, Szkudlarek M, Klarlund M, Emery P. et al. Reducing invasiveness, duration and costs of MRI in rheumatoid arthritis by omitting intravenous contrast injection - does it change the assessment of inflammatory and destructive joint changes by the OMERACT RAMRIS? *J Rheumatol* 2009;36(8):1806-10.
53. Ostergaard M, Peterfy C, Conaghan P, McQueen F, Bird P, Ejbjerg B. et al. OMERACT Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Imaging Studies. Core set of MRI acquisitions, joint pathology definitions, and the OMERACT RA - MRI scoring system. *J Rheumatol* 2003;30:1385-6.
54. Solau-Gervais E, Legrand JL, Cortet B, Duquesnoy B, Flipo RM. Magnetic resonance imaging of the hand for the diagnosis of rheumatoid arthritis in the absence of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies: a prospective study. *J Rheumatol* 2006;33:1760-5.
55. Sugimoto H, Takeda A & Hyodoh K. Early stage rheumatoid arthritis: prospective study of the effectiveness of MR imaging for diagnosis. *Radiology* 2000;216:569-575.
56. Boutry N, Hachulla E, Flipo R-M. et al. MR imaging involvement of the hands in early rheumatoid arthritis: comparison with systemic lupus erythematosus and primary Sjogren syndrome. *Eur Radiology* 2005;15(Suppl 1):262.
57. Tamai M, Kawakami A, Uetani M. et al. Early prediction of rheumatoid arthritis by serological variables and magnetic resonance imaging of the wrists and finger joints: results from prospective clinical examination. *Ann Rheum Dis* 2006;65:134-135.
58. Duer A, Østergaard M, Hørslev-Petersen K. et al. Magnetic resonance imaging and bone scintigraphy in the differential diagnosis of unclassified arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008;67:48-51.
59. Narvaez J, Sirvent E, Antonio NJ. et al. Usefulness of magnetic resonance imaging of the hand versus anticyclic citrullinated peptide antibody testing to confirm the diagnosis of clinically suspected early rheumatoid arthritis in the absence of rheumatoid factor and radiographic erosions. *Semin Arthritis Rheum* 2008;2:101-9.
60. Wakefield RJ, Gibbon WW, Conaghan PG. et al. The value of sonography in the detection of bone erosions in patients with rheumatoid arthritis: a comparison with conventional radiography. *Arthritis Rheum* 2000;43:2762-2770.
61. Hau M, Schultz H, Tony HP. et al. Evaluation of pannus and vascularisation of the metacarpophalangeal joints in rheumatoid arthritis by high-resolution ultrasound (multidimensional linear array). *Arthritis Rheum* 1999;42:2303-2308.
62. Kraan MC, Reece RJ, Smeets TJ. et al. Comparison of synovial tissues from the knee joints and small joints of rheumatoid arthritis patients: implication for pathogenesis and evaluation of treatment. *Arthritis Rheum* 2002;46:2034-2038.
63. Karim Z, Wakefield RJ, Quinn M. et al. Validation and reproducibility of ultrasonography in the detection of synovitis in the knee: a comparison with arthroscopy and clinical examination. *Arthritis Rheum* 2004;50:387-394.
64. Newman JS, Laing TJ, McCarthy SJ. et al. Power Doppler sonography of synovitis: assessment of therapeutic response - preliminary observations. *Radiology* 1996;198:582-4.
65. Stone M, Bergin D, Whelan B. et al. Power Doppler ultrasound assessment of rheumatoid hand synovitis. *J Rheumatol* 2001;28:1979-82.
66. D'Agostino MA, Ayrat X, Baron G. et al. Impact of ultrasound imaging on local corticosteroid

id injections of symptomatic ankle, hind- and mid-foot in chronic inflammatory diseases. *Arthritis Rheum* 2005;53:284-92.

67. Filippucci E, Farina A, Carotti M. et al. Grey scale and power Doppler sonographic changes induced by intra-articular steroid injection treatment. *Ann Rheum Dis* 2004;63:740-3.

68. Teh J, Stevens K, Williamson L. et al. Power Doppler ultrasound of rheumatoid arthritis: quantification of therapeutic response. *Br J Radiol* 2003;76:875-9.

69. Boesen M, Boesen L, Jensen KE, Cimmino MA, Torp-Pedersen S, Terslev L. et al. Clinical outcome and imaging changes after intraarticular (IA) application of etanercept or methylprednisolone in rheumatoid arthritis: magnetic resonance imaging and ultrasound - Doppler shows no effect of IA injections in the wrist after 4 weeks. *J Rheumatol* 2008;35:584-91.

70. Iagnocco A, Perella C, Naredo E. et al. Etanercept in the treatment of rheumatoid arthritis: clinical follow-up over one year by ultrasonography. *Clin Rheumatol* 2008;27:491-496.

71. Iagnocco A, Filippucci E, Perella C et al. Clinical and ultrasonographic monitoring of response to adalimumab treatment in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2008;35:35-40.

72. Filippucci E, Iagnocco A, Salaffi F. et al. Power Doppler sonography monitoring of synovial perfusion at the wrist joints in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1433-7.

73. Terslev L, Torp-Pedersen S, Qvistgaard E. et al. Effects of treatment with etanercept (Enbrel, TNRF:Fc) on rheumatoid arthritis evaluated by Doppler ultrasonography. *Ann Rheum Dis* 2003;62:178-81.

74. Ribbens C, Andre B, Marcelis S. et al. Rheumatoid hand joint synovitis: grey-scale and power Doppler US quantifications following anti-tumor necrosis factor-alpha treatment: pilot study. *Radiology* 2003;229:562-9.

75. Taylor PC, Steuer A, Gruber J. et al. Ultrasonographic and radiographic results from a two-year controlled trial of immediate or one-year-delayed addition of infliximab to ongoing methotrexate therapy in patients with erosive early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54:47-53.

76. Taylor PC, Steuer A, Gruber J. et al. Comparison of ultrasonographic assessment of synovitis and joint vascularity with radiographic evaluation in randomized, placebo-controlled study of infliximab therapy in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004;50:1107-16.

77. Brown AK, Quinn MA, Karim Z, Conaghan PG, Peterfy CG, Hensor E. et al. Presence of significant synovitis in rheumatoid arthritis patients with disease-

modifying antirheumatic drug-induced clinical remission: evidence from an imaging study may explain structural progression. *Arthritis Rheum* 2006;54:3761-73.

78. Savnik A, Malmkov H, Thomsen HS, Graff LB, Nielsen H, Danneskiold-Samsøe B. et al. MRI of the wrist and finger joints in inflammatory joint diseases at 1-year interval: MRI features to predict bone erosions. *Eur Radiol* 2002;12:1203-10.

79. McQueen FM, Benton N, Perry D, Crabbe J, Robinson E, Yeoman S. et al. Bone edema scored on magnetic resonance imaging scans of the dominant carpus at presentation predicts radiographic joint damage of the hands and feet six years later in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;48:1814-27.

80. Palosaari K, Vuotila J, Takalo R, Jartti A, Niemela RK, Karjalainen A. et al. Bone oedema predicts erosive progression on wrist MRI in early RA - a 2-yr observational MRI and NC scintigraphy study. *Rheumatology* (Oxford) 2006;45:1542-8.

81. Haavardsholm EA, Boyesen P, Ostergaard M, Schildvold A, Kvien TK. Magnetic resonance imaging findings in 84 patients with early rheumatoid arthritis: bone marrow oedema predicts erosive progression. *Ann Rheum Dis* 2008;67:794-800.

82. Hetland ML, Ejbjerg BJ, Horslev-Petersen K, Jacobsen S, Vestergaard A, Jurik AG. et al. MRI bone oedema is the strongest predictor of subsequent radiographic progression in early rheumatoid arthritis. Results from a 2 year randomized controlled trial (CIME-STR). *Ann Rheum Dis* 2009;68:384-90.

83. Lindegaard HM, Vallo J, Horslev-Petersen K, Junker P, Ostergaard M. Low-cost, low-field dedicated extremity MRI in early RA-a 1-year follow-up study. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1208-12.

84. Tanaka N, Sakahashi H, Ischii S. et al. Synovial membrane enhancement and bone erosion by magnetic resonance imaging for prediction of radiologic progression in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2005;25:103-107.

85. Benton N, Stewart N, Crabbe J. et al. MRI of the wrist in early rheumatoid arthritis can be used to predict functional outcome at 6 years. *Ann Rheum Dis* 2004;63:555-61.

86. Martinez-Martinez MU, Cuevas-Orta E, Reyes-Vaca G. et al. Magnetic resonance imaging in patient with rheumatoid arthritis with complete remission treated with disease-modifying antirheumatic drugs or anti-tumour necrosis factor alpha agents. *Ann Rheum Dis* 2007;66:134-35.

87. Brown AK, Conaghan PG, Karim Z, Quinn MA, Ikeda K, Peterfy CG. et al. An explanation for the apparent dissociation between clinical remission and continued structural deterioration in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008;58:2958-67.