

Kristina Potočki
Dubravko Bajramović

Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju
Klinički bolnički centar Zagreb
Zagreb • Hrvatska

Primjena radioloških metoda u reumatoidnom artritisu

Application of radiological imaging in rheumatoid arthritis

Adresa za dopisivanje:

prof. dr. sc. Kristina Potočki, dr. med.

Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju
Klinički bolnički centar Zagreb
Kišpatićeva 12 • 10000 Zagreb • Hrvatska

Sažetak

Tehnološki napredak i razvoj radioloških uređaja pruža veće mogućnosti u dijagnostičkom postupku. Dijagnosticiranu bolest potrebno je stupnjevati da bismo promjene pojedinih zglobova lakše pratili, bilo da su uvjetovane progresijom bolesti ili regresijom zbog terapije. Opisane su mogućnosti slikovne obrade ko-

štano-mišićnog sustava. U dijagnostičkom postupku koristimo standardnu radiološku obradu, kompjuteriziranu tomografiju, magnetsku rezonanciju, ultrazvuk, te kolor-dopler. Važan je podatak i koštana mineralna gustoća pa rutinski snimamo i denzitometriju kostiju.

Ključne riječi

radiološke metode; MR; UZV; kolor-dopler; skor; DXA

Summary

Advancement in technology and development in the field of radiological equipment provides us with a variety of diagnostic possibilities. Once diagnosed, further grading of pathologic condition is needed in order to monitor the changes of affected joints, either progression due to the course of the disease or remission due to the

applied therapy. Different methods used in imaging of musculoskeletal system are discussed, including use of standard radiography, computed tomography, magnetic resonance, ultrasound and Color Doppler imaging. Bone mineral density results add much additional data so densitometry scanning is performed routinely.

Keywords

radiological imaging; MR; ultrasound; Color Doppler; scoring; DXA

Uvod

Reumatoidni artritis (RA) kronična je multisustavna upalna autoimuna bolest. Češće obolijevaju žene, a može

nastupiti u srednjoj, no i mlađoj životnoj dobi kada dijagnosticiramo juvenilni idiopatski artritis (JIA). Reumato-

idni artritis zahvaća sinovijalne i to male zglobove, obično simetrično i bilateralno (1, 2, 3). Neki autori upućuju na to da je sinovitis možda sekundarni procesu koji započinje u medularnoj kosti kao primarni upalni infiltrat (4-7), no to su tvrdnje koje još nisu potpuno razjašnjene i prihvaćene (8). Ostendorf i suradnici (6-9) opisali su nalaz scintigrafije i pojačane koštane pregradnje u nekih bolesnika s RA, no bez korelacije s nalazom MR-a, dok u većine bolesnika postoji korelacija između scintigrafskog nakupljanja i promjena nađenih MR-om.

U dijagnostičkom postupku primjena radioloških metoda od velike je važnosti, no retrogradna analiza i validacija dijagnostičkih kriterija za RA iz 2010. godine, prema American College of Rheumatology i European League against Rheumatism, gdje je uzeta u obzir procjena zahvaćenosti zglobne površine, laboratorijski podatci i vrijeme trajanja simptoma, nije radiološku obradu uvrstila kao dio primarne procjene, što se razlikuje od prethodnih kriterija i to zato što standardni rendgenogrami nisu dovoljno osjetljivi za rane upalne promjene (10-16).

Ultrazvuk

Ultrazvuk je metoda koja je sve češća, neinvazivna je, bez ionizirajućeg zračenja, dostupna i jeftina. Napredak tehnologije i medicinske industrije doveo je do razvoja visokofrekvencijske linearne sonde što je omogućilo korištenje (17, 18) ultrazvuka za analizu promjena lokomotornog sustava. Metoda je osjetljiva, ali nespecifična, no za početne promjene bitno osjetljivija od standardne radiološke obrade. Ultrazvuk može prikazati intraartikularne strukture, primjerice oblik i konture artikulacijskih ploha, može mjeriti debljinu artikulacijske hrskavice i „vidjeti” oštećenja na njoj. Može prikazati širinu i izgled sinovijalne membrane, postojanje sinovijalnog izljeva i njegovu ehogenost. Važno je da se može odmah uključiti i u dijagnostičko terapijski postupak aspiracijom zglobnog sadržaja. Poznato je da možemo prikazati promjene u mekim tkivima oko zgloba, mišićima, tetivama i tetivnim ovojnica te na krvnim žilama.

Kolor-dopler od koristi je u razlikovanju ciste, primjerice Bakerove ciste od poplitealne arterijske i formirane aneurizme. Ruptura poplitealne ciste ili krvarenje u nju

Magnetska rezonancija

Magnetska rezonancija (MR) osjetljiva je metoda za analizu upalnih promjena neovisno o tome je li riječ o mekim tkivima ili o kosti. Omogućuje odličan kontrastni prikaz tkiva neinvazivnim načinom. MR-om je moguće prikazati početne upalne promjene i početne erozivne promjene, pa je tako od velike pomoći u postavljanju rane dijagnoze i praćenju progresije bolesti i efekta terapije. Primjena

Klasična radiološka obrada važna je u praćenju bolesti, no valja imati na umu da nije dostatno osjetljiva za male promjene. Rendgenogrami šaka ili stopala koji su mjesta prvih promjena, s početkom bolesti, u pravilu imaju urednu koštanu strukturu i uredan položaj kongruentnih zglobova. Pod ranim nalazom podrazumijevamo paraartikularni otok mekih tkiva uobičajeno praćen paraartikularnom osteopenijom pa osteoporozom. Zglobni prostor je širi zbog sinovitisa i izljeva.

S napretkom bolesti nastanu erozije, destruktivne promjene koje mijenjaju izgled zglobova, pa tako nastaju deformiteti sa subluksacijom i luksacijom zglobnih tijela. Hrskavična destrukcija za sada je ireverzibilno stanje te iako je možda reumatoidni artritis zaustavljen, nastane sekundarni osteoartritis.

U posljednjih nekoliko godina novi uređaji i nove metode postali su izazov u reumatološkoj radiologiji. Rana detekcija bolesti i mogućnost praćenja terapijskog efekta predstavljaju poboljšanje u liječenju reumatskih upalnih bolesti.

imitirat će duboku vensku trombozu, koju razlučimo doplerskim pregledom. Upalna aktivnost bolesti, vaskularizacija sinovije i periartikularnog mekog tkiva ispituje se doplerom. Dopler je pogodan za pregled tkiva s niskom brzinom krvnog protoka, kakva je sinovija, pa tako i možemo dijagnosticirati sinovitis.

Ultrazvukom se dobro mogu prikazati mali zglobovi šaka, a relativno jednostavno i brzo mogu se pregledati burze i enteze.

To je metoda koja se, kao i druge radiološke metode, može kombinirati s kontrastnim sredstvom, no to nije nužno i obvezno u svakodnevnom rutinskom radu jer je uglavnom pitanje od interesa postoji li upala ili ne postoji, a manje je važno s početkom bolesti kvantificirati je.

Ako uspoređujemo podatke dobivene UZV-om s onima dobivenim MR-om, za mnogo kliničkih upita možemo se koristiti UZV-om, ali pitanje medule ostaje polje MR-a. Je li UZ ili MR osjetljiviji ili je specifičan za sinovitis ili erozije u pregledu zgloba nije potpuno jasno, jer je komparacija problematična zbog nedostatno definiranog „zlatnog standarda” (13).

kontrastnog sredstva, posebice u ranoj fazi bolesti, povećat će osjetljivost za male promjene kao što je tenosinovitis, promjene sinovije te promjene medularnog kanala.

EULAR - *The European League Against Rheumatism*, publicirao je atlas koji pokazuje promjene (18-21) na zglobovima snimljene MR-om jer reumatolozi sami interpretiraju nalaze MR-a i UZ-a. Pri uporabi MR-a, reumato-

lozi se koriste STIR-tehnikom i T1 s kontrastom, zane-marujući standardnu T1 sekvenciju, što pravi pomutnju u publiciranim radovima s obzirom na to da se radiolozi i reumatolozi koriste različitim sekvencijama za istu bolest. OMERACT - *The Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials*, sugerira obradu MR-om u dvije ravnine, T1 w prije i nakon i. v. aplikacije kontrasta, te primjenu sekvencija osjetljivih na tekućinu, kao što je fat. T2 ili STIR. Preporučena debljina sloja je 3 do 4 mm, s razmakom od 10 %. Ako MR radimo za procjenu destruktivnih koštanih lezija, tada nije obvezno aplicirati kontrastno sredstvo. Valja znati da će svaki proces koji sadrži ili pravi povećanu količinu tekućine imati povišen signal na sekvencijama osjetljivim za tekućinu, a to su T2 fat sat i STIR i nizak signal na T1 sekvenciji.

Magnetska rezonancija ne bi se trebala koristiti kao „skri-ning” metoda kod bolnog zgloba, što je prije svega uvjetovano cijenom pretrage kao i njenom dostupnošću. Takav oblik „indikacije” sprečava kvalitetnu i brzu obradu bolesnika kojima je MR potreban. Pregled MR-om potrebno je brzo organizirati ako postoji razlika ili nepodudarnost uobičajene radiološke obrade i kliničkog i laboratorijskog nalaza. Tada je MR metoda koja, uz ostale kliničke parametre, ubrzava donošenje pravilne dijagnoze i omogućuje izbor terapije.

Obrada magnetskom rezonancijom trebala bi biti obvezna u slučaju sumnje na zahvaćenost densa aksisa i ligamenata kranio-cervikalnog prijelaza koji vode u po život opasne i često ireverzibilne neurološke simptome, zbog atlantoaksijalnog instabiliteta. To je područje gdje je klasična radiološka obrada nedostatna. Erozijske artikulacijskih površina malih zglobova, fasetni artritis, stepeničasto formira stražnju interkorporalnu liniju i temelj je instabiliteta vratne kralježnice.

Glavno poboljšanje u dijagnostici reumatskih upalnih bolesti magnetskom rezonancijom jest mogućnost vizualizacije sinovije, sinovitis i edema medularne kosti. Standardnom radiološkom obradom analizirali smo indirektno početne

znakove, primjerice policiklizam mekih česti, paraartikularni otok ili osteopeniju. MR-om pokazujemo i razlikujemo panus od izljeva, sinoviju i njenu hipertrofičnu površinu, edem medule koji predstavlja preerozivnu promjenu. Bolest možemo pratiti u njenoj progresiji ili regresiji u dobrom odgovoru na primijenjenu terapiju. Znamo da panus oštećuje i artikulacijsku hrskavicu i dovodi do njezine degeneracije i stvaranja destruktivnih koštanih promjena. Proliferacija sinovije i izljev dovode do promjena na kapsuli zgloba, što u konačnici formira sinovijalne ciste, često oko velikih zglobova. Promjene u položaju zglobnih tijela nastaju kao posljedice promjena zglobnih površina, kapsula zgloba te tetiva i tetivnih ovojnica. Terminalno nestaje artikulacijska hrskavica i nastane fibrozna ankiloza koja s vremenom prelazi u koštanu ankilozu. Ova je faza bolesti praćena znatnom osteoporozom i mišićnom atrofijom.

Magnetska rezonancija trebala bi postati „zlatni standard” za prikaz sinovije jer je tom metodom moguće pravodobno vidjeti promjene u strukturi mekih tkiva zgloba, koje se ne vide nijednom drugom radiološkom metodom.

Imbibicija MCP i PIP zglobova kontrastom gadolinijem apliciranim i. v. predstavlja pozitivan dijagnostički kriterij (8). Dva su znaka koji upućuju na upalu sinovije, a to su imbibicija sinovije po aplikaciji kontrastnog sredstva i volumen imbibiranih sinovijalnih stanica.

Uporaba dinamičkog pregleda zahtijeva obradu MR-om i to u različitim vremenskim intervalima po aplikaciji kontrastnog sredstva, opetovanim snimanjem, a omogućuje prikaz krivulje imbibicije i procjenu uzorka imbibicije kontrastnog sredstva. Snimanje se vrši prije i neposredno po aplikaciji kontrastnog sredstva. Suptrakcija tih anatomskih snimaka i prikaz kontrasta u regiji interesa omogućuje procjenu brzine imbibicije i intenziteta kontrasta. Tako je moguće procijeniti aktivnosti bolesti. Postkontrastna imbibicija sinovije ovisi o krvnom protoku, o intraartikularnom tlaku i volumenu sinovijalne tekućine U svakodnevnom radu takav oblik pregleda je skuplji i dulje traje te nije potreban u rutinskoj obradi (10).

Scintigrafija

Vaskularizacija i difuzija pokazuju postoji li upala, no koštane promjene manje su specifične i obično zahtijevaju korelaciju s radiološkim nalazom. SPECT je visoko rezolucijska fotonska emisijska kompjuterizirana tomografija koja je daleko bolje prostorne rezolucije i omogućuje prepoznavanje koštanih erozija i promjena na kostima. Ostendorf i sur. (9) opisali su povećanu aktivnost u nekih bolesnika s normalnim MR-om, iako nije

definirano jesu li to bolesnici koji će u budućnosti dobiti RA (20). Ozgul i sur. (32) opisali su ograničenu vrijednost scintigrafije u otkrivanju i predikciji ranih promjena u RA, dok su Duer i sur. (23) našli da je trofazni koštani sken učinjen u bolesnika s nediferenciranim artritismom imao prediktivnu vrijednost postojanja ili odsutnosti RA dvije godine poslije, što je potkrijepljeno nalazom MR-a (21, 22).

Pozitronska emisijska tomografija - PET

Pozitronska emisijska tomografija temelji se na emisiji pozitrona iz radioaktivne smjese, koju čini izotop flu-

orodeoksiglukoze ¹⁸F-FDG. Izotop je pogodan za ispitivanje metabolizma i zbog dobre prostorne rezolucije

koja se postiže pozitronskom tomografijom. Medularna kost slabo prihvaća FDG. Nalaz FDG u medularnoj kosti znatniji je u mlade populacije, dok meka tkiva

oko zgloba nakupljaju više FDG sa starošću. Upotreba je ograničena zbog velike cijene uvjetovane nužnošću postojanja ciklotrona.

Kompjuterizirana tomografija

U posljednjih 20-ak godina napredak tehnologije i razvoj uređaja za kompjuteriziranu tomografiju povećali su potrebu i korištenja CT-a u obradi bolesnika s upalnim bolestima. Najveća prednost je kratko vrijeme obrade i mogućnost postavljanja dijagnoze brzo, kada nejasni klinički znaci otežavaju jasnu diferencijaciju bolesti.

Od velike je koristi u dijagnozi nalaz promjena vratne kralježnice, njezinog koštanog dijela, koji nam katkada nije posve dostupan drugim dijagnostičkim metodama. CT je odlična metoda za prikaz velikih zglobova jer mogućnost aksijalnih slojeva i rekonstrukcije postprocesingom u veći broj ravnina od koristi su kirurškom ili ortopedskom pristupu. CT koristimo za analizu komplikacija upalne bolesti i za preoperativnu pripremu. Kompjuteriziranom tomografijom jasno ćemo prikazati postojanje koštanih promjena, bilo erozija bilo nekroze. Metoda je dobra za analizu položaja zglobnih tijela, njihov međusobni odnos i mogućnost „plastičnog” prikaza u rekonstrukcijama 3D. CT-om se dobiva odličan prikaz kortikalne kosti i njezinih promjena, postojanje defekta ili periostalne reakcije.

Glavna mana CT-a je količina zračenja kojom je pretraga opterećena, pa valja postaviti pravilnu indikaciju za pregled, treba razlučiti potrebitost koštanog prikaza, koji je CT-om najbolji. Valja imati na umu da bolesnici s RA

često imaju implantirane proteze. Implantati prave artefakte i otežavaju analizu koštanih struktura. Prikaz je moguć uz znatan trud radiologa, no artefakti postoje. Artefakti postoje i u MR-u, bez obzira na to koji je materijal implantiran. Podatak o postojanju protetskog materijala od velike je važnosti za pretragu, kako izvedbu tako i analizu dobivenih slojeva.

Druga važna manjkavost jest nemogućnost prikaza edema kosti, ali se može pokazati izljev oko zgloba, a atenuacijske vrijednosti pokazuju kakav je sadržaj, rijetki tekući ili gušći ili je riječ o gnoju ili krvi. Ti podatci mogu biti od velike koristi ako je potrebna hitna obrada jer pregled traje kratko, a informacije su važne.

Da sumiramo: radiološka obrada šake započela je s otkrićem rendgenskih zraka, 1895. godine. Sljedeći korak je početak uporabe CT-a 1973. godine. U medicinsku uporabu stigla je i magnetska rezonancija koja je omogućila bolji prikaz mekih tkiva, oko zgloba i u zglobu uz prikaz medularne kosti. No, oskudna je osjetljivost za početak bolesti na molekularnoj i staničnoj razini jer, kada postane vidljiva CT-om i MR-om, napreduje i teže se liječi. Praćenje efekta terapije zahtijeva i funkcionalni prikaz, znači krvni protok, biokemijske i metaboličke aktivnosti normalnog i patološki promijenjenog tkiva. To je omogućio PET i SPECT (20–23).

Koštana denzitometrija (DXA)

Denzitometrija je precizna i dobra metoda za mjerenje koštane mineralne gustoće koja predstavlja količinu kalcija i minerala u mjerenom dijelu kosti. Metoda koja ima malu dozu zračenja od oko 1/10 standardnog rendgena toraksa. Razlikujemo centralno mjerenje kralježnice i kukova od perifernog pDXA koji mjeri zapešće, petu ili falangu prsta.

Denzitometrija je metoda kojom se dijagnosticira osteopenija i osteoporoza. Važno ju je indicirati u osoba sta-

rije dobi onda kada je nastala fraktura u minornoj povredi ili kada bolesnik boluje od upalne bolesti, primjerice RA, ili kronične bubrežne bolesti ili ima poremećaj prehrane. Važan je podatak u bolesnika liječenih kortikosteroidnom terapijom, pušača, kod primjene hormonalne terapije u bolesnika s malignom bolesti prostate ili dojke. Podatci DXA su „T scor” i „Z scor” koji upućuju na normalan nalaz, osteopeniju ili osteoporozu (24–26).

Metode radiološke kvantifikacije u reumatologiji

Reumatske bolesti kronične su upalne bolesti varijabilnog tijeka koje zahvaćaju sve dobne skupine, s patološkim promjenama koje variraju od diskretnih u ranim fazama do mutilirajućih promjena osteoartikularnog sustava u kasnim fazama bolesti.

Rutinska uporaba rendgenograma omogućila je detekciju znakova upalnog oštećenja zglobova i adekvatnu dijagnozu različitih patoloških stanja unutar ove skupine

bolesti. Serijskim snimanjima rendgenograma moguće je pratiti dinamiku bolesti, kao i utjecaj primijenjene terapije. Procjena stupnja oštećenja zglobova tijekom vremena neophodna je u procjeni učinkovitosti liječenja bolesnika s upalnim artritismom.

Pojava lijekova koji utječu na tijek i prognozu bolesti stvorila je potrebu za objektivnim praćenjem dinamike razvoja patoloških promjena, prije svega u kliničkim ispi-

tivanjima. Pedesetih godina prošlog stoljeća u radovima pionira u području, poput Steinbröckera ili Kelgreena, postavljeni su temelji razvoja semikvantitativnih i kvantitativnih ljestvica bodovanja, odnosno stupnjevanja bolesti na temelju stupnja oštećenja više zglobova, prije svega šaka, zapešća i stopala.

„Skoriranje” ili bodovanje patoloških promjena obavlja se tako da se određenom stupnju patološke promjene pridodaje odgovarajuća brojčana vrijednost. Bodovne ljestvice i zglobovi na kojima se obavlja bodovanje variraju između različitih autora, no za analizu su najpogodniji mali zglobovi šaka i stopala koji su među prvima zahvaćeni upalnim procesom, a patološke promjene postoje su u relativno ranijoj fazi bolesti. Opseg ukupnog zglobnog oštećenja zglobova šaka i zapešća dobro korelira i može biti indikativan opsegu ukupnog zglobnog oštećenja, kao i stupnju progresije. Sedamdesetih i osamdesetih godina razvijene su metode po Sharpu i Larsenu, kojima se uz mnogobrojne modifikacije do danas najčešće koristimo.

Rendgenogrami šaka i stopala pogodni su za bodovanje jer služe kao trajni zapis, jeftini su, široko dostupni i jednostavni za izradu. Nedostatke uporabe rendgenograma, od kojih su najvažniji zanemarivanje upalnih promjena mekih tkiva te nemogućnost detekcije znakova ranog oštećenja, otklonila je uporaba magnetske rezonancije koja multiplanarnim prikazom omogućuje analizu svih zglobnih i paraartikularnih struktura.

Iako je MR dio standardne radiološke obrade još od osamdesetih godina prošlog stoljeća, sustavi bodovanja patoloških promjena uporabom MR-a nastali su tek početkom ovog stoljeća djelovanjem OMERACTA (iz engl. Outcome Measures in Rheumatology). Razvijen je RAMRIS (Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Imaging Studies), semikvantitativni MR bodovni sustav koji uz bodovanje promjena mekih tkiva uzima u obzir i preerzivne promjene, poput edema koštane srži, vidljivog isključivo metodom MR-a. Edem koštane srži smatra se ključnim prediktorom progresije erozija i funkcionalnog oštećenja. Unatoč pojedinim nedostacima, RAMRIS služi kao temelj za razvoj svih budućih metoda bodovanja korištenjem magnetske rezonancije. Glavni nedostatak korištenja MR-a predstavlja još uvijek relativna nedostupnost pretrage te visoka cijena koja se može kompenzirati otkrivanjem u ranoj fazi bolesti onih bolesnika kod kojih skupo liječenje ima učinka.

Osim reumatoidnog artritisa, za procjenu kojeg je predloženo i razvijeno najviše metoda bodovanja, razvijene su i metode bodovanja drugih upalnih bolesti, poput seronegativnih spondiloartropatija. Bodovanjem radioloških promjena u reumatoidnom artritisu koristimo se na rendgenogramima šaka i stopala, i to van der Heijdeovom modifikacijom Sharpove metode te bodovnim sustavom RAMRIS na osnovi snimki magnetske rezonancije (27–35).

Izjava o sukobu interesa

Autori izjavljuju da nisu u sukobu interesa.

Literatura

1. Michel BA, Bloch DA, Wolfe F, Fries JF. Fractures in rheumatoid arthritis: an evaluation of associated risk factors. *J Rheumatol.* 1993;20:1666-9.
2. Winalski CS, Palmer WE, Rosenthal DL, Weissman BN. Magnetic resonance imaging of rheumatoid arthritis. *Radiol Clin North Am.* 1996;34:243-58.
3. Arnett FC. Rheumatoid arthritis. U: Goldman L, Claude Bennett J, urednici. Cecil textbook of medicine. 21. izd. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2000.
4. McQueen FM. Magnetic resonance imaging in early inflammatory arthritis: what is its role? *Rheumatology.* 2000;39:700-6.
5. Narváez JA, Narváez J, De Lama E, De Albert M. MR Imaging of Early Rheumatoid Arthritis 1. *Radiographics.* 2010;30:143-65.
6. Jimenez-Boj E, Nöbauer-Huhmann I, Hanslik-Schnabel, i sur. 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.
7. McQueen FM, Ostendorf B. What is MRI bone oedema in rheumatoid arthritis and why does it matter? *Arthritis Res Ther.* 2006;8:222.
8. Dalbeth N, Smith T, Gray S, i sur. Cellular characterisation of magnetic resonance imaging bone oedema in rheumatoid arthritis; implications for pathogenesis of erosive disease. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:279-82.
9. Conaghan PG, O'Connor P, McGonagle D, i sur. Elucidation of the relationship between synovitis and bone damage: a randomized magnetic resonance imaging study of individual joints in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2003;48:64-71.
10. Ostendorf B, Mattes-Gyorgy K, Reichelt DC, i sur. Early detection of bony alterations in rheumatoid and erosive arthritis of finger joints with high-resolution single photon emission computed tomography, and differentiation between them. *Skeletal Radiol.* 2010;39:55-61.
11. Hermann KG, Backhaus M, Schneider U, i sur. Rheumatoid arthritis of the shoulder joint: comparison of conventional radiography, ultrasound, and dynamic con-

- trast-enhanced magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum.* 2003;48:3338-49.
12. Kirwan JR. The relationship between synovitis and erosions in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol.* 1997;36:225-8.
 13. McGonagle D, Conaghan PG, O'Cooner P, i sur. The relationship between synovitis and bone changes in early untreated rheumatoid arthritis: a controlled magnetic resonance imaging study. *Arthritis Rheum.* 1999;42:1706-11.
 14. McQueen FM, Stewart N, Crabbe J, i sur. Magnetic resonance imaging of the wrist in early rheumatoid arthritis reveals progression of erosions despite clinical improvement. *Ann Rheum Dis.* 1999;58:156-63.
 15. Sugimoto H, Takeda A, Masuyama J, Furuse M. Early-stage rheumatoid arthritis: diagnostic accuracy of MR imaging. *Radiology.* 1996;198:185-92.
 16. Savnik Amalmskov H, Thomsen HS, Graff LB, i sur. MRI of wrist and finger joints in inflammatory joint diseases at one-year interval: MRI features to predict bone erosions. *Eur Radiol.* 2002;12:1203-10.
 17. Lehtinen A, Paimela L, Kreula J, Leirisalo-Repo M, Taavitsainen M. Painful ankle region in rheumatoid arthritis analysis of soft-tissue changes with ultrasonography and MR imaging. *Acta Radiol.* 1996;37:572-7.
 18. El-Miedany YM, Housny IH, Mandour HM, Mopurad HG, Mehanna AM, Megeed MA. Ultrasound versus MRI in the evaluation of juvenile idiopathic arthritis of the knee. *Joint Bone Spine.* 2001;68:222-30.
 19. Stewart NR, McQueen FM, Crabbe JP. Magnetic resonance imaging of the wrist in early rheumatoid arthritis, a pictorial essay. *Australas Radiol.* 2001;45:268-73.
 20. Alavi A. PET Imaging I. *Radiol Clin North Am.* 2004;42(6):xi-xiii. doi: 10.1016/j.rcl.2004.09.002. PubMed PMID: 15488552.
 21. Šantić A. Biomedicinska elektronika. Zagreb: Školska knjiga; 1995.
 22. Ozgul A, Yaser E, Arslan N, i sur. The comparison of ultrasonographic and scintigraphic findings of early arthritis in revealing rheumatoid arthritis according to criteria of American College of Rheumatology. *Rheumatol Int.* 2009;29:765-8.
 23. Duer A, Ostegaard M, Horslev-Peterson K, i sur. Magnetic resonance imaging and bone scintigraphy in the differential diagnosis of unclassified arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:48-51.
 24. National osteoporosis foundation clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. Washington: National Osteoporosis Foundation. 2013.
 25. Berry SD, Samelson EJ, Pencina MJ, i sur. Repeat bone mineral density screening and prediction of hip and major osteoporotic fracture. *JAMA.* 2013;310:1256-62.
 26. Potočki K, Durriegl T. Klinička reumatološka radiologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2011.
 27. Gaffney KL, Cookson J, Blades S, Coumbe A, Blake D. Quantitative assessment of the rheumatoid synovial microvascular bed by gadolinium-DTPA enhanced magnetic resonance imaging. *Ann Rheum Dis.* 1998;57:152-7.
 28. Brower AC. Use of the radiograph to measure the course of rheumatoid arthritis, the gold standard versus fool's gold. *Arthritis Rheum.* 1990;33:316-24.
 29. Steinbrocker O, Traeger CH, Batterman RC. Therapeutic criteria in rheumatoid arthritis. *JAMA.* 1949;140:659-65.
 30. Kellgren JH, Bier F. Radiological signs of rheumatoid arthritis: a study of observer differences in the reading of hand films. *Ann Rheum Dis.* 1956;15:55-60.
 31. Sharp JT, Lidsky MD, Collins LC, Moreland J. Methods of scoring the progression of radiologic changes in rheumatoid arthritis. Correlation of radiologic, clinical and laboratory abnormalities. *Arthritis Rheum.* 1971;14:706-20.
 32. Larsen A, Dale K, Eek M. Radiographic evaluation of rheumatoid arthritis and related conditions by standard reference films. *Acta Radiol Diagn (Stockh).* 1977;18:481-91.
 33. McQueen F, Lassere M, Edmonds J, i sur. OMERACT rheumatoid arthritis magnetic resonance imaging studies. Summary of OMERACT 6 MR imaging module. *J Rheumatol.* 2003;30:1387-92.
 34. Van der Heijde DM, van Leeuwen MA, van Riel PL, i sur. 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.
 35. Colebatch AN, Edwards CJ, Østergaard M, i sur. EULAR recommendations for the use of imaging of the joints in the clinical management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:804-14.