



*Sveriges lantbruksuniversitet*

Fakulteten för Veterinärmedicin och husdjursvetenskap

Institutionen för kliniska vetenskaper, sektionen för  
bilddiagnostik

## MRT av tarsallederna hos den unga islandshästen



Karl Zötterman

*Uppsala*

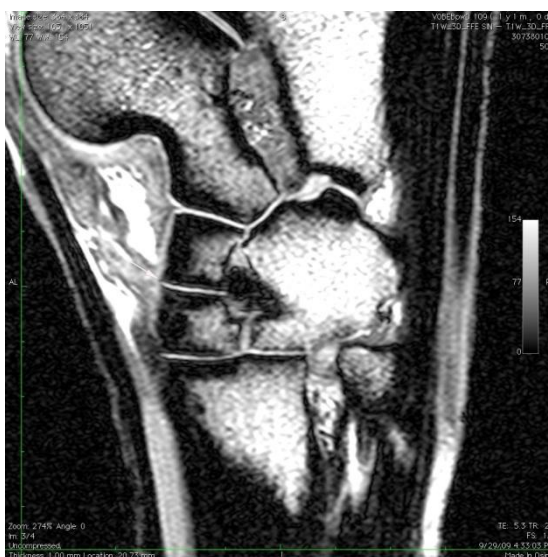
2011

*Examensarbete inom veterinärprogrammet*

ISSN 1652-8697  
*Examensarbete 2011*



## MRT av tarsallederna hos den unga islandshästen



Karl Zötterman

Handledare: Charles Ley, Institutionen för kliniska vetenskaper,  
sektionen för bilddiagnostik

Examinator: Bernt Jones, Institutionen för kliniska  
vetenskaper

*Examensarbete inom veterinärprogrammet, Uppsala 2010/11  
Fakulteten för Veterinärmedicin och husdjursvetenskap  
Institutionen för kliniska vetenskaper  
Kurskod: EX0239, Nivå X, 30hp*

*Nyckelord: MRT, MRT, spatt, osteoartrit, tarsus, has, horse, häst, bone spavin*

*Online publication of this work: <http://epsilon.slu.se>  
ISSN 1652-8697  
Examensarbete 2011:2*



## INNEHÅLLSFÖRETECKNING

Sammanfattning .....	1
Summary.....	2
Inledning .....	3
Litteraturöversikt.....	6
Normal anatomi, hästens has .....	6
Histologisk normalöversikt, hästens has.....	8
Osteoartrit .....	9
Histopatologiska förändringar vid dOA .....	9
MRT- översikt.....	11
Fysik .....	11
Var kommer signalen ifrån?.....	11
Excitation.....	12
T1, T2 och T2* relaxation.....	14
Hur vet man var man är?.....	16
Artefakter .....	18
Rörelseartefakter.....	19
Överlappning.....	19
Kemiska skillnadsartefakter .....	19
Partial volume artefakt (PVA).....	19
Magnetisk susceptibilitet .....	21
Magic angle.....	21
MRT has .....	21
MRT förändringar vid osteoartrit hos häst .....	21
Material och Metoder .....	22
Utvärdering av bildmaterial- MRT.....	23
Resultat .....	26
Diskussion.....	32
Slutsats.....	36
Tack.....	37
Litteraturförteckning .....	38

## **SAMMANFATTNING**

Distal tarsal osteoartrit (dOA) drabbar en stor del av islandshästpopulationen med en incidens mellan 23% till 30% i radiologiska studier genomförda i Sverige och på Island

Studier har visat att incidensen radiologiska dOA-förändringar hos islandshästen ökar i åldersintervallet 4-8 år, men histologiska dOA-förändringar har setts hos mycket unga individer (1-4 års ålder). Man har också visat att dOA kan ge kliniska symtom utan radiologiskt påvisbara förändringar och vice versa. Ofta ses dock en kombination av de båda tillstånden. Därmed finns ett behov för en känsligare diagnostisk metod för detektion av tidiga dOA förändringar.

Inom både humanmedicin och veterinärmedicin har magnetresonanstomografi (MRT) (eng. MRI, magnetic resonance imaging) visat sig vara ett ypperligt hjälpmedel vid diagnostik av osteoartrit (OA). Studier inom både human- och veterinärmedicin har visat att MRT har en hög känslighet vid detektion av subtila förändringar i subchondralt ben, ledfyllnad, broskskador och peri- och intra-artikulär osteofytformation.

Studien inbegrep 48 leder från 24 islandshästar som tagits fram specifikt för projektet. Hästarna avlades med syfte att fördela populationen mellan trolig och mindre trolig sannolikhet att utveckla spatt i vuxen ålder. Av de tjugofyra hästarna i projektet var 9 avkomor till föräldrar där varken stoet eller hingsten hade radiologiska tecken på dOA. Övriga avkomor hade föräldrar där mellan ett och fyra av fyra ben hade radiologiskt och kliniskt påvisbara förändringar förenliga med dOA. Samtliga hästar avlivades vid 2 ½ års ålder, för humankonsumtion och tarsallederna fördes till Sverige och undersöktes med hög-Tesla MRT. Alla sekvenser var anonymiserade och inbördes slumpmässigt ordnade av författarens handledare. Framtagna sekvenser användes för blindad bedömning av författaren utifrån tidigare satta kriterier. Lederna bedömdes som dOA-positiva (måttliga eller kraftiga förändringar)(1) eller icke dOA-positiva (utan förändringar eller så lindriga förändringar att det gjorde bedömningen osäker)(0).

Resultaten av studien visar att av 24 hästar bedömdes tio individer som dOA-negativa. Elva individer var dOA-positiva i båda bakbenen och 3 individer hade förändringar i endera bakbenet. Ingen statistiskt signifikans kunde ses mellan negativt diagnostiserade avkomor och negativt diagnostiserade föräldrar. En svag trend, men inte ett statistiskt signifikant resultat kunde ses mellan positiv förekomst hos avkomor med positivt diagnostiserade föräldrar.

Resultaten visar att MRT är ett användbart hjälpmedel vid bedömning av tidiga förändringar i distala tarsallederna hos unga individer men att ytterligare histopatologiska studier krävs för att befästa MRT fynd och därmed MRTs diagnostiska värde vid dOA.

## SUMMARY

Distal osteoarthritis affects a large part of the Icelandic-horse population with between 23% and 30% prevalence in radiological surveys done in Sweden and Iceland.

Studies have shown a marked increase in the incidence of dOA radiological changes when Icelandic horses are 4-8 years of age, but histological changes of dOA are relatively common in much younger horses (1 to 4 years of age). dOA may give clinical symptoms before visible radiological changes and radiological changes of dOA can be seen in horses without clinical lameness but usually both radiological and clinical symptoms are present in horses affected by dOA. Thus there is a need for a more sensitive and specific diagnostic imaging method for detecting dOA.

Within both human and veterinary medicine, magnetic resonance imaging (MRI) has been proved to be an excellent tool in the diagnosis of osteoarthritis (OA). Studies in both human and veterinary fields have shown that MRI has a high sensitivity in the detection of subtle changes in subchondral bone, joint effusion, cartilage damage and peri-and intra-articular osteophyte formation.

This study used MRI images of 48 joints from 24 Icelandic horses that were specifically bred for the project. The horses were bred in order to distribute the population between the likely and unlikely probability of developing bone spavin at an adult age. Of the twenty-four horses in the project, nine were offspring of parents were neither mare nor stallion had radiological signs of dOA. Remaining offspring had parents were radiological signs of dOA were present in one up to all four hind legs. All horses were slaughtered for human consumption at 2 ½ years of age, the tarsal joints were removed and examined with high- Tesla MRI. The MRI images were anonymized and randomized by the author's supervisor and assessed by the author using a predefined set of criterion. The joints were judged as either dOA positive (with moderate or severe changes) (1) or dOA negative (mild changes or uncertain changes) (0).

The results of this study show that of the 24 horses that were used for the project, ten individuals were graded as dOA negative, and eleven individuals were dOA positive in both hind legs and three individuals were positive in one hind leg and dOA negative in the other hind leg. No statistically significant correlation was found between negative offspring and negative diagnosed parents. A weak trend that was not statistically significant was found between offspring diagnosed positive in MRI and radiological positive diagnosed parents. The results show that MRI is a useful tool for the assessment of early changes in the distal tarsal joints in young Icelandic horses but further histopathological studies are needed to confirm the MRI findings and thus MRI's diagnostic value for dOA.

## INLEDNING

Osteoartrit (OA) eller degenerativ leddskada förekommer hos alla djur med förbenat skelett. Inget fullt fastställt orsakssamband har kunnat fastställas men flera teorier om bakomliggande orsaker har framställts. Initialt kan trauma eller en inflammatorisk process ses som vid aggregerande tillstånd kan ge kroniska förändringar i ledbrosk och skelett i och omkring leden (Weisbrode, 2007). Det man på svenska kallar för spatt (eng. *bone spavin, true spavin, jack spavin*) är ett samlingsnamn för en osteoartrit som involverar framför allt *art. Tarsometatarssea* (TMT) och *art. Centrodistalis* (CD) (senare i texten refererad till som distala intertarsaleden). Mer sällsynt men förekommande, affekteras även *art. Talocalcaneocentralis* (TCC) och *art. Calcaneouartalis* (TCQ) (Labens et al, 2007). Ytterligare ett namn på tillståndet är *degenerative joint disease* (DJD). Vidare i texten kommer distal osteoartrit (dOA) användas.

Spatt är en långsamt progressiv degeneration där kliniska fynd kan föregå radiologiska fynd (Eksell et al, 1998 & Axelsson et al, 1998<sup>b</sup>). Individer med radiologiska spattförändringar måste inte visa symtom (Stashak, 2002; Axelsson et al, 1998<sup>b</sup>). Distal tarsal OA är en vanlig orsak till hälta hos häst av alla raser (Stashak, 2002), men specifikt hos islandshästen både internationellt och nationellt, där en prevalens om 23% (Eksell et al, 1998) sågs i Sverige och 30,3% i den slutna isländska islandshästpopulationen (Björnsdóttir et al, 2000<sup>a</sup>). Kliniska symtom som hälta, svullnad, ömhet och palpabla förändringar ses oftast men tillståndet kan också avlöpa subkliniskt. I dagsläget anses intraartikulär anestesi i kombination med mekanisk påfrestning av leden i form av böjprov med påföljande hältundersökning samt positiva radiologiska fynd vara de huvudsakliga diagnostiska medlen. Byam- Cook och Singer (2009) fann i sin studie föga samband mellan tiden för ihållande hälta samt graden av densamma och förekomst av spatt.

Den största ökningen av påvisbara radiologiska fynd ses inom åldersintervallet 4-8 år, vilket också faller inom ramen för när påfrestningen på skelett och leder vanligen ökar i form av bland annat ökade träningskrav. Detta tillsammans med andra orsaker exempelvis genetiska kan verka predisponerande för framkallande av de patologiska förändringarna (Björnsdóttir, 2000<sup>b</sup> & Eksell et al, 1998). En känsligare metod, som till exempel MRT skulle kunna sänka åldern för diagnostik och öppna för utvecklingen av andra mer känsliga diagnostiska metoder av osteoartrit i tarsaleden hos häst. Det skulle kunna ge en ny diagnostisk metod eller konfirmera de metoder som används idag för tidigare urskiljning av individer som har högre risk att utveckla sjukdomen (Eksell et al, 1998). Enligt Björnsdóttir et al (2004) kan man hos individer så unga som 1-4 år påvisa histologisk chondronekros medialt och lateralt i den distala intertarsaleden vilket starkt förespråkar en tidig degenerativ leddskada, dessutom påpekar hon även att studier beträffande biomekanik och vidare bildiagnostiska undersökningar bör genomföras för att i framtiden kunna fastställa sjukdomens utveckling och förlopp. Björnsdóttir et al (2004) drar slutsatsen att leddefekterna utvecklas redan innan hästen tas i aktiv träning då man i dennas studie kunde observera chondronekros även hos, icke inridna, unga individer.



Magnetresonanstomografi används idag i åtskilliga akademiska och medicinska sammanhang. Inom humamedicinen används MRT i stor diagnostisk skala på grund av dess förmåga att visualisera anatomi, patologi och fysiologi. Tack vare det stora användningsområdet sker en snabb utveckling inom området och förbättringar sker både inom diagnostik och utrustning (Westbrook et al, 2005). Detta kan göra MRT till ett bättre hjälpmedel vid osteoartritbedömning då primära lesioner huvudsakligen ses som förändringar i ledbrosk, subtila förändringar i subchondralt ben, ändringar i ledrummet och som osteofyter (Zhao. och Link,. 2009; Labens et al, 2007). Då MRT-teknik bygger på protoners, och då framför allt väteprotoners, naturliga magnetfält, kommer vävnader med få eller inga väteatomer inte avge någon, eller en svagare signal. Detta gör att vävnader, med lågt väteprotoninnehåll och då främst lågt vatteninnehåll, som till exempel kortikalt ben syns sämre än andra vävnader exempelvis muskelvävnad och brosk. Studier har dock visat att MRT kan användas för att påvisa ben- och broskförändringar i distala hästben med gott resultat ex vivo (Murray et al, 2006; Anastasiou et al, 2003; Widmer et al. 1999). Studier har visat god specificitet och sensitivitet vid påvisande av förändringar i både carpalben och i proximala lederna (Anastasiou et al, 2003; Murray et al, 2006).

Syftet med denna studie är att åskådliggöra om man på ett tidigt stadium av sjukdomen kan se osteoartritförändringar med hjälp av MRT då slätröntgen i nuläget troligen inte är ett optimalt diagnostiskt hjälpmedel och diagnosen avgörs till stor del av radiologens vana vid att bedöma dOA förändringar samt graden av dessa. Ju mer vana desto större är sannolikheten att bedömaren kan påvisa eventuella förändringar (sensitivitet) alternativt exkludera en icke existerande förändring (specificitet) (Eksell et al, 1998). Vid radiologisk bedömning med konventionell röntgen, det vill säga slätröntgen, finns ett flertal bedömningssystem inom humanvården. Två exempel är Kellgren- Lawrence och OARSI (osteoarthritis research society international). Problemen med dessa graderingssystem är dels deras låga sensitivitet för förändringar samt att måttet på ledutrymme används som en indirekt bedömning av ledbrosk. Mindre förändringar i ledbroskbredd och osteofytstorlek behöver inte resultera i en ändrad OA gradering med dessa bedömningssystem (Guermazi et al, 2009). Labens et al (2007) genomförde en studie där 9 experter från flera olika länder fick bedöma blindade slätröntgenbilder i en flerstegsprocess. Det första steget i processen bestod av ett frågeformulär där ett antal sjukdomstecken graderades efter bedömarnas uppfattning om vikt vid spattdiagnostik. Därefter fick radiologerna bedöma ett antal bilder dels efter ett sedan innan uppställt bedömningssystem, med ett flertal parametrar och dels som mild, måttlig och kraftig förändring. Konklusionen av denna studie var att radiologiska bedömningssystem framtagna vid spattdiagnostik var mindre pålitliga än en subjektiv bedömning av graden förändringar. Vid påvisande av patologiska förändringar med MRT har Murray et al (2006) visat att MRT är ett gott diagnostiskt hjälpmedel för påvisande av förändringar på ben och i senor samt förändringar i ledbrosket i de distala falangerna hos häst. Zubrod et al (2004) har visat liknande resultat gällande identifiering av subchondral benskada i led hos häst. De beskriver abnorma vätskeansamlingar i subchondralt ben vilka inte detekteras med röntgen, men detekteras med MRT. Skadorna associerades till hälta hos berörd häst. Olive et al (2010) påpekar i sin artikel att MRT är förstahandsvalet vad gäller utvärdering av OA hos häst. Dock, påpekar de även, kommer det krävas ytterligare studier

gällande OA-påverkan på hästens prestation innan en bedömningsgradering till fullo kan tas fram.

Studier på hund har visat högre sensitivitet med MRT för tidig osteofytdetektion än röntgen och större möjlighet för radiologen att skilja ledfyllnad från svullnad i mjukdelarna (D`Anjou et al, 2008). I en studie på 24 Beaglar kunde tidiga tecken på subchondral benmärgsdepression ses följt av broskdegeneration och osteofytbildning inom 48 veckor (Libicher et al, 2005). Båda dessa studier utfördes genom att experimentellt framkalla OA i knälederna genom operativa ingrepp.

Resultaten från MRT-undersökningarna på benen från unghästarna kommer sedan att jämföras med dOA-status hos föräldradjuret. Då dOA-status hos dessa är känd kan detta möjligen stärka indikationerna för sjukdomens ärftlighet (Björnsdóttir et al, 2000<sup>b</sup>).

## LITTERATURÖVERSIKT

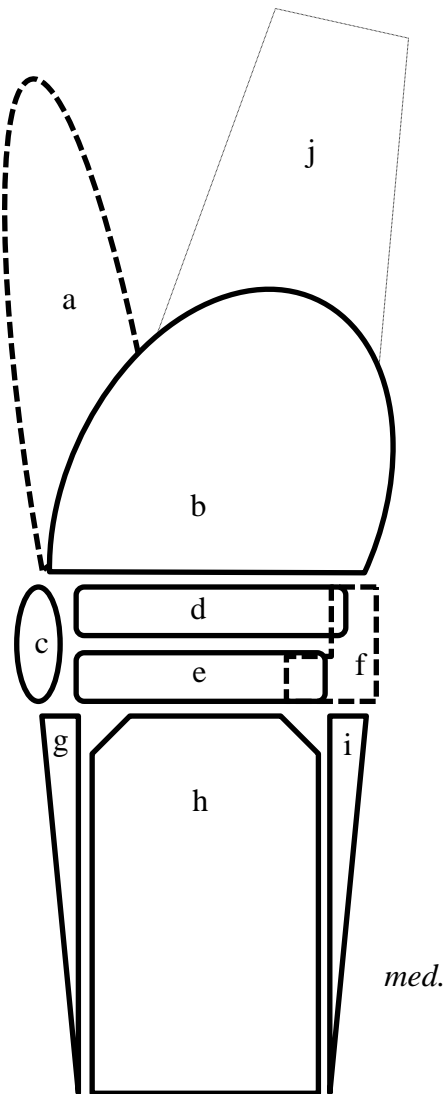
### Normal anatomi, hästens has

Hasleden är en sammansatt led med fyra ledavdelningar, tre ledfickor och tre rader av ben.

Den mest proximala ledavdelningen är tarsocruralleden vilken är begränsad av tibias distala yta proximalt och talus mediodistalt, calcaneus laterodistalt. Tarsus småben är uppdelade i två rader. Proximala raden består av *os tarsi centrale* (TC) vilken är avgränsande för proximala intertarsalleden (PIT) i proximal riktning och distala intertarsalleden i distal riktning. Den distala benraden består av fyra ben *os tarsale primum* (TI), *-secundum* (TII), *-tertium* (TIII) och *-quartum* (TIV). De förstnämnda två benen är sammansatta i en enhet hos de flesta hästar. Denna tarsala benrad fungerar avgränsande åt två ledutrymmen. Åt den distala intertarsalleden (DIT) fungerar den som distal avgränsning och åt tarsometatarsalleden (TMT) fungerar den som proximal avgränsning medan tredje metatarsalbenet (MTIII) fungerar som den distala avgränsningen för TMT.

Tarsocruralleden är den i huvudsak mekaniskt funktionella leden med ett cranioplantart rörelsemönster och med ytterst lite rörelseförmåga i lateralriktningarna. Övriga tre ledutrymmen är planleder och har ytterst begränsad, om någon rörelseförmåga. Detta gör att de distala ledavdelningarna utsätts för en hög statisk belastning under rörelse jämfört med tarsocruralleden.

Åtskilliga ligament räknas som stödjande till tarsalleden men de flesta av dessa är mycket små. Sex ligament anses vara av huvudsaklig vikt för hasledens stabilitet. Kollateralligamenten, de långa och de korta. De långa sträcker sig från tibias malleoler till griffelbenshuvudena (MTII och MTIV) bilateralt och fäster dessutom på de ben de passerar vilket ger en stabilitet till fördel för en cranioplantar rörelse. Det korta laterala kollateralligamentet ligger under det långa och sträcker sig från craniala delen av den laterala malleolen på tibia och fäster på



Figur 1. Schematisk översikt hästens has. a. Calcaneus, b. Talus, c. *os tarsale quartum*, d. *os tarsi centrale*, e. *os tarsale tertium*, f. *os tarsale primum et secundum*, g. *os metatarsale IV*, h. *os metatarsale III*, i. *os metatarsale II*, j. Tibia

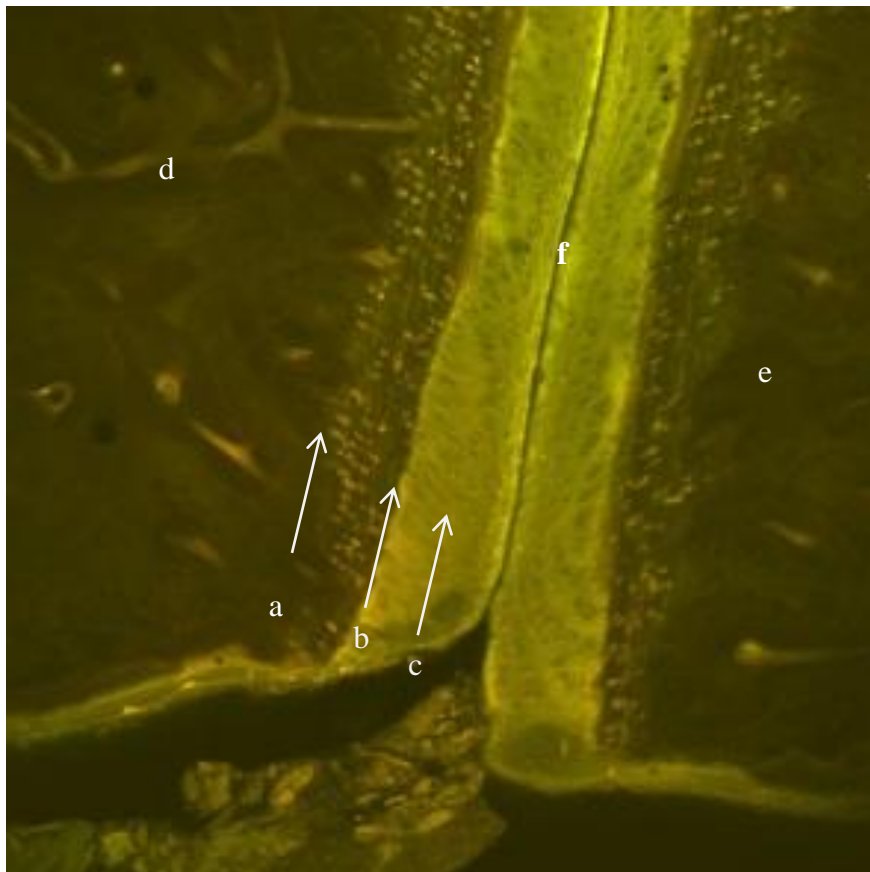
lateral ytan av calcaneus. Korta mediala kollateralligamentet har sin sträckning under dess långa motsvarighet och har sina infästningar på mediala maleolen av tibia proximalt till den mediala delen av calcaneus och sustentaculum tali distalt. Längs calcaneus plantara del sträcker sig ett långt ligament som har sin infästning på den proximala plantara ytan av calcaneus och som via passage över fjärde metatarsalbenet fäster in på proximala metatarsus. På dorsalytan av hasen sträcker sig det dorsala tarsalligamentet från distala tuberositeten av talus till *os centrale* och *os tarsale tertium* (T3) samt den dorsoproximala delen av MtIII och MtIV. Leden stabiliseras dessutom av omgivande muskulatur (Dyce et al, 2002).

Utöver de ligament som fungerar stödjande åt tarsalbenen extraartikulärt finns ett antal mindre intraartikulära ligament som håller samman tarsalbenen. Bland annat binds talus samman med calcaneus via fyra små ligament (lig. astragaocalcaneal), talus har också ett ligament som fäster till TC. TC fäster även in till calcaneus genom ett kort oblikt ligament. TIV fäster också till calcaneus liksom TI & II. Övriga småben i hasen fäster till varandra genom ett flertal mindre ligament som håller dem samman. Den distala raden av småben fäster dessutom in mot metatarsalbenet. Flera av intratarsalligamenten löper samman med bland andra kollateralligamenten (Getty, 1975).

De fyra ledavdelningarna omges av tre ledfickor. Tarsocruralledfickan inbegriper tarsocruralleden samt den craniala delen av PIT och kan normalt palperas dorsomedialt, -lateral, plantaromedialt och -lateral. Ledfickan för proximala ledavdelningen sträcker sig från distala talus dorsalt och talus och calcaneus proximalt på palmarsidan. Den centrodistala ledavdelningen är belägen mellan *os centrale* och tredje tarsalbenet. TMTs ledavdelning fungerar smörjande för ledytan mellan tredje och fjärde tarsalbenen samt MTIII (Dyce et al, 2002; Ross et al, 2003).

## Histologisk normalöversikt, hästens has

Morfologiskt kan ledytan delas in i ett brosklager bestående av hyalint brosk och ett subchondralt lager eller subchondralt ben, med ett antal sublager eller zoner (Johnston, 1997). Brosk består av chondrocyter samt extracellulär matrix vilken syntetiseras av chondrocyterna (Junqueira & Carneiro, 2005). Extracellulära matrix i sin tur består i huvudsak av collagen, proteoglykaner och vatten. Kombinationen av de olika komponenterna ger leden dess goda förmåga att distribuera och absorbera trycket över det underliggande benet (Johnston, 1997). I hyalint brosk som huvudsakligen linjerar kroppens leder, förekommer vanligen collagen typ II (Johnston, 1997; Junqueira & Carneiro, 2005), samt ytterligare en mindre mängd av ett antal andra collagentyper (Johnston, 1997). Mellan 22 och 40 % av torrvikten av hyalint brosk är collagen omgivet av proteoglycaner och strukturella glykoproteiner, då framför allt chondronectin. I en icke-kovalent bindning med hyaluronsyra bildar de proteoglycanaggregat. (Johnston, 1997; Junqueira & Carneiro, 2005). Det chondrala lagret av ledytan kan ytterligare delas in i icke mineraliserad och mineraliserad del och i fyra zoner (Fig 2). Från ledytan, zon 1, och in kan förenklat sägas att proteoglykandensiteten ökar. Dessutom blir kollagenfibrillernas orientering mer oorganiserad djupare i brosket mot den subchondrala delen. I zonerna 2 och 3 är proteoglykankoncentrationen som högst. I och med övergången från zon 3 till zon 4 och därmed till mineraliserat brosk sker en minskning i proteoglykankoncentrationen igen (Johnston, 1997). Chondrocyter kan histologiskt ses som tunna elongerade chondroblaster närmast subchondrala benytan för att sedan mogna ut och bli mer cirkulära omgedda av matrix. De ses ofta i rader eller grupper om upp till åtta celler, mitotiska rester från samma chondrocyt. Dessa grupper kallas isogena



*Figur2. Konfokalmikroskopbild som illustrerar ledbrosket med dess övergång mot subchondralt ben. a: oineraliserat ledbrosk, b: övergång från zon III till zon IV och därmed mineraliserat ledbrosk, c: osteochondral övergång, d: TC, e: MTIII, f: ledspringa.*

grupper (Johnston, 1997; Junqueira & Carneiro, 2005).

### **Osteoartrit**

Med OA menas en skada i ledbrosk i kombination med inflammation i synovialmembran och skador i subchondralt ben. Sjukdomen karaktäriseras av närvaro av inflammatoriska celler och mediatorer i synovialmembran och kan klassificeras i åtskilliga subgrupper beroende på om den är septisk eller aseptisk, om den är akut eller kronisk form eller vilken typ av exsudat som kan ses i samband med sjukdomen, purulent, hemoragisk eller fibrinös . (Weisbrode, 2007).

Orsakerna till förändringar av den här typen är inte fullständigt fastställda, men flera orsaker har framställts som bidragande och rådande teorier idag är vanligen att de patologiska förändringarna har en multifaktoriell bakgrund vilka resulterar i en inflammatorisk process associerad till OA (Weisbrode, 2007). Faktorer som har föreslagits inkluderar sekundär förändring till träning (Eksell et al, 1998), exteriör, metabolisk påverkan (Pool, 1996), genetiskt predisponerande faktorer (Axelsson et al, 2001; Björnsdóttir et al, 2004) och osteochondrosrelaterade skador (Watrous et al, 1991). Det sistnämnda motsägs dock av Björnsdóttir (2004) som i sin studie inte kunde se de histologiska förändringar som pekar på osteochondros som predisponerande faktor till spatt. Dock påpekar hon även att de patologiska förändringar som beskrivs av Watrous (1991) är ett annat tillstånd som antagligen också leder till OA förändringar.

### ***Histopatologiska förändringar vid dOA***

Distal tarsal OA ses hos ett flertal hästraser och har noterats i flera åldersgrupper. Sjukdomen har ett kroniskt förlopp med progressiv degeneration av artikulärt brosk, reaktiva förändringar i ledyta och ledkapsel samt påverkan på subchondralt ben. (Weisbrode, 2007; Ross & Dyson, 2003; Watrous et al, 1991; Björnsdóttir et al 2004). Spatt är ett samlingsnamn för OA som affekterar intertarsallederna och tarsometatarsaleden.

En kombination av förlust av proteoglycanaggregat och ett ökat innehåll av vatten i broskmatrix är en inledande degenerativ förändring vid dOA. Extracellulära matrix består i huvudsak av collagen, proteoglykaner och vatten. En proteoglycanomer utgörs av ett protein till vilket en eller flera glukosaminoglykaner är bundna. (Johnston, 1997). Förändringar i proteoglycan koncentrationen ger troligen en förändrad bindning till vattnet i leden, vilket normalt är en av proteinets funktioner, detta ger en minskad viskositet samt försämrade näringstillförsel till omgivande brosk. Förlusten av den smörjande funktionen i leden och en irregularitet av kollagenfibrer i ledytan uppstår (Weisbrode, 2007).

Björnsdóttir et al (2004) beskriver att lokala områden av skadat ledbrosk med chondronekros med kluster av chondrocyter kan ses i kanten av nekrotiska områden. Här beskrivs också att skadorna vanligen kan ses i periferin nära synovialkaviteten. Detta har även observerats av Barneval & Weeren (1999) vilka har observerat chondrocytnekras och fragmentation omgivet av chondrocytgrupperingar i mediodorsala kanten av TIII hos 5 månader gamla föl.

Kraftiga chondrala nekroser kan resultera i lesioner med broskförlust ned till subchondralt ben. I en studie utförd av Watrous et al (1991), noteras ett oregelbundet förtjockat brosklager vilket de härleder till ett hypertroft lager av chondrocyter i affekterat område. De kunde även se degenerativa förändringar och nekros i brosket där chondrocyterna i området var pyknotiska och eosinofila till helt nekrotiserade utan igenkännbar cellstruktur. Döda och/eller döende chondrocyter orsakar en inflammatorisk process. Inflammatoriska mediatorer och nedbrytningsprodukter från makrofager resulterar i en sekundär synovit vilket ytterligare attraherar inflammatoriska celler och orsakar en ökad nedbrytning av glukosaminoglycaner. Aktiverade makrofager i leden bidrar till en ökad sekretion av prostaglandiner, kvävoxid samt proteaser från synovialfribroblaster och chondrocyter. Detta ger en försämrad viskositet i synovian vilket ytterligare ökar den mekaniska påfrestningen på leden.

Den mekaniska skadan på ledbrosket i och med dOA kan leda till en reaktion på subchondralt ben med skleros som följd (Weisbrod, 2007). Förändringar i subchondralt ben vid MRT har även beskrivits av Branch et al (2007). Andra studier har visat motsatsen, att förekomst av radiologiskt påvisbar skleros oftast kan ses medialt på Tc och TIII och då associerat med ålder men inte med förekomst av chondronekros. Vilket visar att förändringar i detta område inte är kopplade till ossös spatt. Det föreslås att förändringar på mediallytan är orsakad av dynamisk påfrestning på ledytan. Dock visar samma studie att skleros på lateralytorna av dessa ben är signifikant associerat med chondronekros och att denna skillnad kan ligga i att det är en mer statisk påfrestning på lateralytan än mediallytan av dessa ledavdelningar (Björnsdóttir et al, 2004). Det förändrade mekaniska arbetet leder till mer eller mindre uttalad remodulering av ben i området. Weisbrod (2007) beskriver den sklerotiska förändringen som en reaktion sekundär till chondronekros. I och med förlusten av proteoglykaner och chondronekros kommer tryckfördelningen i leden försämrats och en ökad lokal belastning på subchondralt ben kommer ge en reaktion med minskad normal resorption och ökad benformation och därmed skleros i området. Benpålagringar och påbyggnad av ben kan ge periartikulära osteofyter och ankylos av ledavdelningar i något skede av processen (Weisbrod, 2007; Björnsdóttir, 2004).

I och med den störda broskkontinuiteten kan bildandet av subchondrala bencystor ses. Dessa formas troligen sekundärt till fissurer i överliggande brosklager vilket tillåter synovia att pressas in i subchondralt ben (Weisbrod, 2007).

Ett vanligen associerat radiologiskt fynd vid dOA diagnostik är närvaron av periartikulära osteofyter (Stashak, 2002). Osteofytformationen utgår från mesenchymala celler med chondroossös potential i synovialmembranet, i övergången mellan synovialmembran och brosk eller periost eller på benytan perifert om broskytan där ledkapsel och periost fuserar (Weisbrod, 2007). Osteofytformationen anses vara ett typiskt fynd, och en del av den radiologiska diagnostiken vid OA men detta ifrågasätts då osteofytformation kan uppträda utan (artroskopiskt) uppenbara broskförändringar eller kliniska symtom (McIlwraith & Gayle, 1996).

## MRT- översikt

Magnetisk resonanstomografi används bland annat för tidig detektion av små patologiska förändringar i framför allt mjukdelar men även ben. En av fördelarna med MRT, och även datortomografi (CT) är att man på ett tydligt sätt kan belysa specifika anatomiska områden för sina undersökningar. På så sätt kan man komma runt problem som till exempel att avgöra exakt var i belyst organ eventuella förändringar är lokaliserade. Detta eftersom, MRT till skillnad från slätröntgen är tredimensionellt och inte tvådimensionellt. Ytterligare en fördel med MRT är att man inte får överlappande vävnader och därmed minskar risken för falska positiva resultat. Vidare ger MRT en högre skärpa vilket kommer av ett antal parametrar relaterade till en vävnads biokemiska egenskaper (Thrall, 2007)

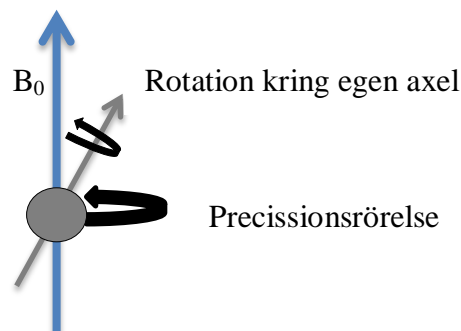
### Fysik

#### Var kommer signalen ifrån?

Grundregeln för att en vävnad skall kunna avge magnetisk resonans är att vävnaden är uppbyggd av rätt typ av atomer vilka i sin tur består av ojämnt antal protoner och neutroner. Typexempel på sådana atomer är väte ( $^1\text{H}$ ), kol ( $^{13}\text{C}$ ), fosfor ( $^{31}\text{P}$ ) med flera (Lipton, 2008).

Inom medicinsk MRT används i princip enbart väteprotonens egenskaper för att framkalla en signal. Väteprotonen kan genom sitt naturliga magnetfält direkt inducera en ström som kan registreras via lindad ledare.

Protoner är positivt laddade partiklar som spinner runt sin egen axel och i ytterligare en slumpmässig konformad rörelse kallad precession (Fig 3), båda slumpmässigt orienterade i kroppen. Då en elektrisk partikel i rörelse genererar ett magnetiskt fält kan varje proton betraktas som en mycket liten magnet (Thrall, 2007). Tack vare protonens precessionsrörelse innehar den förmågan att påverkas av radiofrekvenser med specifika frekvenser för vävnader inom det berörda magnetiska område som tillförts vid MRT-scanning. Detta kraftiga magnetfält utgör den fysiska grunden för att en MRT-maskin skall fungera. Detta kommer beröras grundligare under sektionen ”excitation”. Det magnetiska fältet från varje proton är dock ytterst litet och magnetfältet som omger varje proton kan bara läsas av som den genomsnittliga effekten av flera protoner (Bushberg et al, 2002). I princip kan varje proton ses som en ytterst liten enskild kylskåpsmagnet med samma magnetiska egenskaper som en sådan med en nord och sydpol.



Figur 3. Schematisk översikt över protoners beteende under påverkan av ett yttre magnetfält ( $B_0$ )

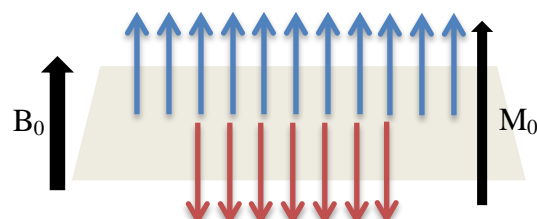


Om varje proton, som tidigare nämnt, har ett eget magnetfält som är slumpmässigt linjerat ger detta att flera, exempelvis väteprotoner, i samma molekyl har olika magnetfält. Dessa magnetfält interagerar med varandra och nettomagnetismen ( $M_0$ ) i varje molekyl varierar därmed med antalet protoner. Utöver den påverkan protoner utgör på varandra inom en molekyl utövar de dessutom en kraft på omgivande molekyler. Detta i sin tur gör att nettomagnetismen i ett organ avgörs av antalet molekyler och antalet elektriskt laddade partiklar inom den molekylen. Utöver rotationen kring sin egen axel sker ytterligare en rörelse som kan härledas till värdmolekylens slumpmässiga rörelser i mediet. De sammantagna rörelserna gör att protoner slumpmässigt påverkar varandra. Detta ger ett fluktuerande magnetfält med en frekvens som avgörs av rörelsen hos protonerna och molekylerna de tillhör (Thrall, 2007). Utan en extern magnetisk påverkan kommer nettomagnetismen vara noll då de slumpmässigt arrangerade protonernas magnetfält kommer ta ut varandra (Bushberg et al, 2002).

### Excitation

Hjärtat i en magnettomograf är en kraftfull magnet. Storleken på magnetfälten denna producerar ( $B_0$ ) kan variera från ett par tiondelar av en Tesla (T) upp till 21T (7T som används inom medicinen) och högre i och med att tekniken går framåt. Som jämförelse kan nämnas att en kylskåpsmagnet avger cirka 100 Gauss (1T = 10 000 Gauss) (Thrall, 2007) och jordens magnetfält är cirka 1/20 000 T eller 0,5 Gauss (Bushberg et al, 2002).

Det yttre magnetfältet som produceras av magneten i MR-maskinen kommer härnäst kallas  $B_0$  (Thrall, 2007). Protonerna inom  $B_0$  kommer att linjera sig i två olika energistadier ett högre och ett lägre beroende på om de placerar sig längs eller emot  $B_0$  (Fig 4). Antalet protoner som linjerar sig med  $B_0$  vid 1,0 T kommer alltid att vara i mindre övervikt (cirka 3 protoner/ million, ett område (en voxel) för MRT innehåller totalt ca  $3 \times 10^{15}$  protoners övervikt i det lägre energitillståndet) vilket ger en nettomagnetism i undersökt organ längs med  $B_0$  i riktningen Z eller  $M_0$  (Bushberg et al, 2002; Westbrook et al, 2005).



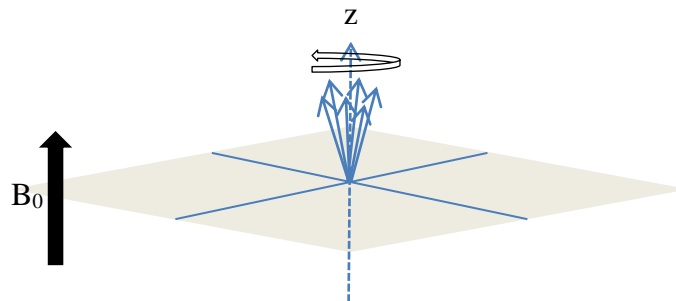
Figur 4. Ett större antal protoner kommer under inverkan av  $B_0$  befinna sig i det högre energitillståndet än i det lägre. Resultatet av detta är att nettomagnetismen,  $M_0$  kommer vara i samma riktning som  $B_0$

Utöver en slumpmässig rörelse kring sin egen axel samt rörelser under påverkan av omgivande molekyler besitter protoner ytterligare en rörelse under inverkan av

$B_0$ , precession. Denna egenskap beror på angular momentum (sv. rörelsemängdsmomentum) vilket förenklat, är ett objekt i rörelses tendens att fortsätta rörelsen i samma riktning. Protoners tendens till precession kommer resultera i att dessa inte kommer linjera sig i en rät linje med Z utan kommer hela tiden göra en koniskt wobblande rörelse någon grad utanför  $B_0$  (Westbrook et al, 2005) (figur 2). Hastigheten på protonens precession kallas angular momentum frequency och avgörs av storleken på  $B_0$  (Thrall, 2007). Förhållandet kan beskrivas med Larmors ekvation (Lipton, 2008);

$$\omega = \gamma \times B_0$$

$\omega$  är i denna ekvation protonens precessionsfrekvens och uttrycks i MHz.  $\omega$  beror av  $\gamma$  (MHz/T) som kan beskrivas som en protonens unika frekvens under påverkan av ett specifikt magnetfält,  $B_0$  (T) (Bushberg et al, 2002; Westbrook et al, 2005; Thrall, 2007; Lipton, 2008).

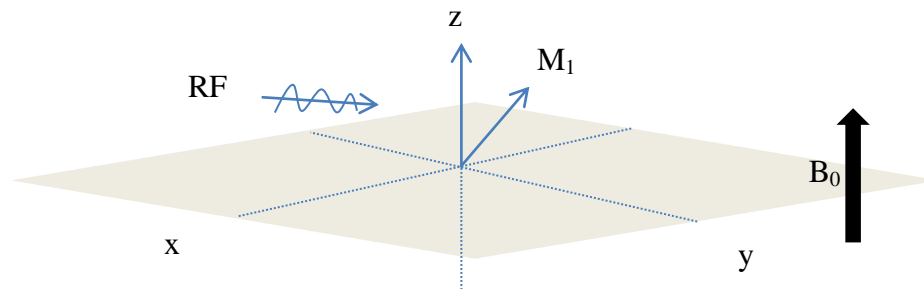


*Figur 5. Precessionsrörelsen av protoner och därmed alterationer i en enskild protonens magnetiska pol med nettomagnetismen i samma riktning som det yttre magnetfältet.*

Trots protonens egenskap att wobbla kommer det sammantagna nettomagnetiska fältet för protonerna under påverkan av ett magnetfält vara linjerät med Z (Fig 5), det vill säga den yttre magnetens ( $B_0$ ) riktning så länge ingen annan yttre påverkan stör protonernas magnetfält. Detta magnetfält kallas  $M_0$  (Thrall, 2007)

Så länge nettomagnetismen är i Z planet kommer de omgivande spolarna inte kunna registrera någon signal. För detektion av signalerna i en mottagare krävs en förflyttning i X-Y planet (Thrall, 2007). Detta åstadkommes med en radiofrekvens som orsakar resonans. När ett objekt utsätts för en frekvens av samma våglängd som, eller en våglängd i närheten av dess egna oscillationsfrekvens utvecklas resonans. Samma sak sker med protoner som utsätts för till exempel en radiofrekvens (RF). Den tillförda RF ( $B_1$ ), förutsatt att den har en våglängd motsvarande ämnets Larmorfrekvens, kommer att tillföra energi till protonen (Westbrook et al, 2005; Thrall, 2007). Resultatet av detta är att fler protoner med det lägre energitillståndet kommer tendera att övergå till det högre (Westbrook et al, 2005) och nettomagnetismen ( $M_0$ ) kommer att förskjutas från z mot x-y (Fig 6). Den nya riktningen på  $M_0$ , benämns ”flip angle” ( $M_1$ ) och benämns ofta  $\alpha$  eller  $\Theta$  (Westbrook et al, 2005; Thrall, 2007; Lipton, 2008). Den

tillförda energin från RF pulsen och  $M_0$  rotation mot x-y planet kallas excitation (Thrall, 2007). Utöver den förändrade "flip angle" som RF orsakar, kommer protonernas precession under resonans vara i fas eller "coherent" med övriga protoner inom magnetfältet (Westbrook et al, 2005; Thrall 2007).



Figur 6. Radiofrekvensens påverkan på  $M_1$

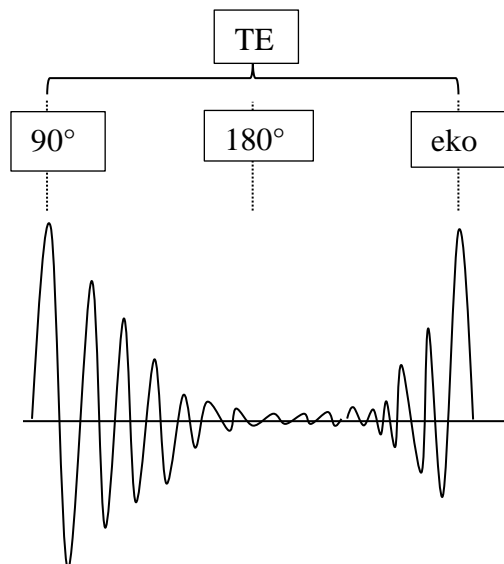
### **T1, T2 och T2\* relaxation**

Förenklat kan man säga att det är relaxationen av protonerna som ger bilden. När RF har försatt  $M_0$  i en ny vinkel och därpå stängs av kommer  $M_1$  återgå mot  $B_0$  och det lägre energistadiet samtidigt som protonerna kommer återgå till att spinna ur fas (incoherent) runt  $B_0$  till dess en ny RF puls förskjuter dem igen (Westbrook et al, 2005; Thrall, 2007). Då  $M_0$ -vektorn minskar, minskar även signalen i mottagaren ("free induction decay" eller FID). För att erhålla tillräcklig mängd signaler för att ge en bild måste  $M_0$  förflyttas mot x-y planet upprepade gånger.  $M_0$ s återlinjering med Z kallas relaxation och intervallen mellan varje ny excitation, det vill säga varje ny RF, kallas repetitionstid (TR). Hastigheten som denna återgång sker i är konstant och kallas T1 relaxationstid (T1r), tiden det tar för 63% av  $M_0$  att återgå till Z (Westbrook et al, 2005). T1r skiljer sig med olika substanser, fett har en kort T1r medan cerebrospinalvätska har lång T1r (Thrall, 2007). Orsaken till denna skillnad i T1r är komplicerad. Förenklat kan sägas att det dels beror av graden de olika molekylerna i vävnaden är sammanpackad och dels på egenskaperna hos omgivande atomer. Syreatomerna i vatten tenderar att plocka upp elektronerna från vätet vilket inte kolatomerna i fett gör på samma sätt. Väteatomerna i fett återställs och åter linjeras med  $B_0$  snabbare vilket ger en kortare T1 (Westbrook et al, 2005). Genom att känna till dessa egenskaper hos de olika vävnaderna kan man genom så kallad viktning av T1 manipulera signalintensiteten i olika vävnader. Med till exempel en kort TR, det vill säga tiden med avstäng RF eller graden av relaxation innan ny excitation, kommer huvudsakligen fett hinna återgå mot Z och därmed kommer huvudparten av upptagen signal komma från fettvävnad och på en T1 viktad bild ses som ljusare eller vitare områden till skillnad från mer vattenrik vävnad som kommer framstå gråare eller mörkare områden (Westbrook et al, 2005; Thrall, 2007).

T2 relaxation eller "T2 decay" sker samtidigt, men snabbare än T1 och är liksom den exponentiell (Westbrook et al, 2005; Thrall, 2007). Effekten kommer av förlusten av fasprecession och därmed magnetfältet hos protonerna i vävnaden i x-y planet (Thrall, 2007) och orsakas av protonernas magnetfälts inverkan på varandra. T2 relaxationstid (T2r) är liksom T1r tiden för 63% av magnetfältet i x-y att ersättas av magnetfältet i Z planet (Westbrook et al, 2005). Då T2r påverkas

av omgivande molekylers magnetfält kommer även T2r skilja sig i olika vävnader (Thrall, 2007). T1 och T2 skiljer sig däremot i att T2r går fortare i tätt packad vävnad, än vad T1r gör. I den tätare packade fettvävnaden kommer protoner påverkas i större grad av varandras magnetfält än i vatten som har en större mobilitet och där molekylerna är mer separerade (Westbrook et al, 2005). Protonerna förlorar därmed snabbare sin fasprecession i protontät vävnad med högre proton-proton påverkan.

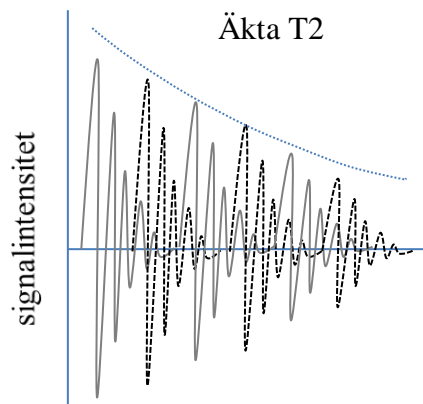
T2 tar hänsyn till interna magnetiska förhållanden det vill säga protonernas magnetfält och påverkan mellan molekyler (Bushberg et al, 2002). Kring all elektronisk utrustning finns dock alltid ett magnetfält. Dessutom kan man aldrig helt utplåna all magnetisk påverka från omgivningen därför använder man sig av T2\* där både interna magnetiska fält och externa tas i beaktande. T2\* ger alltså en ökad signal från protonernas interna magnetfält. För att komma runt detta använder man sig av så kallad "spin-echo" (Bushberg et al, 2002; Westbrook et al, 2005; Thrall, 2007). När en initial RF stängs av erhålls en FID i och med att protonerna upphör att påverka spolen när strömmen i den samma avtar i takt med det minskade magnetfältet i x-y planet (Bushberg et al, 2002). När den initiala RF stängs av ersätts denna med en RF i motsatt riktning. I och med att protoner i olika vävnader och medier, som tidigare nämnt, återgår mot  $B_0$  i olika hastighet kommer vissa protoner vara närmre startpunkten än andra (Fig 7). Vid en ny RF i  $180^\circ$  kommer därmed de protoner i medier där  $M_0$  återgår långsammast att ligga i täten och samtliga kommer vara vid den nya startpunkten vid samma tillfälle vilket ger en ny maximal signal. Detta kallas "spin echo" och är ett sätt att få en sann T2 information (Tidwell, 1999; Bushberg et al, 2002; Westbrook et al, 2005). Den tid det tar från en maximal amplitud till nästa vid  $180^\circ$  växling av RF kallas TE (time of echo) (Bushberg et al, 2002; Westbrook et al, 2005; Thrall, 2007).



Figur 7. Spin echo, tolkning efter (Bushberg et al, 2002)

Då den interna påverkan mellan protonerna inte kan påverkas genom att vända magnetfältet kommer endast de faktorer som påverkar ojämnheter i

magnetfältet reverseras och inte protonernas inverkan på varandra (äkta T2 decay). Detta gör att den maximala amplituden på FID kommer minska i och med varje reverserad RF och differensen mellan de olika amplituderna kommer ge en exponentiell minskning av FID motsvarande den äkta T2 i mediet (Fig 8).



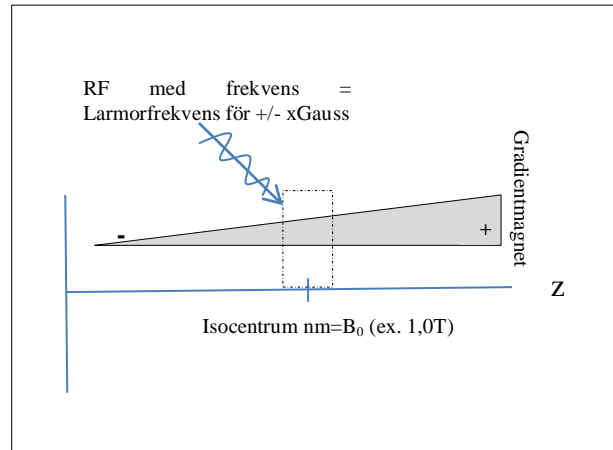
Figur 8. Tid/ antal reverserade RF

Substanser som har en lång T2 kommer därmed framstå som ljusa områden på bilden då de ger en högre signal i x-y planet under en längre tid än substanser med kort T2 (till exempel fett) som därmed kommer ge mörkare toner i en T2 bild (Thrall, 2007)

#### **Hur vet man var man är?**

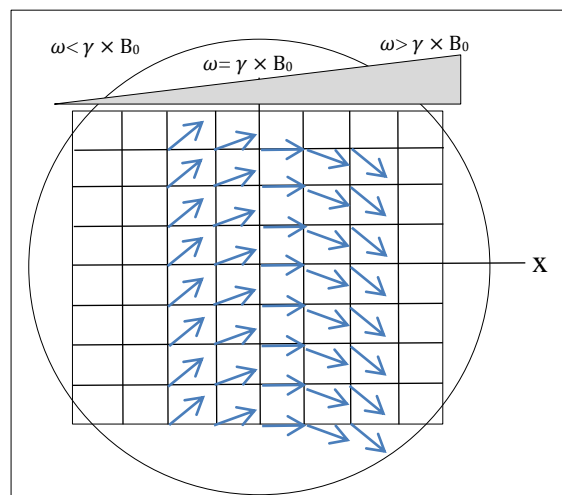
För att beskriva lokaliseringen av registrerad signal i z-plan eller longitudinell riktning, krävs att man kommer ihåg  $\omega = \gamma \times B_0$ . För att avgöra signalpositionen i ett organ eller en kropp krävs det ytterligare ett magnetfält (Westbrook et al, 2005), ett så kallat gradientmagnetfält. Detta magnetfält slås på endast under specifika tidpunkter av undersökningen, är svagare än  $B_0$  samt varierar i styrka längs sin axel och därmed z (Bushberg et al, 2002; Westbrook et al, 2005; Lipton, 2008). Gradientmagnetfälten ( $G_z$ ,  $G_y$ ,  $G_x$  beroende på riktning) kan ses som negativa poler och positiva poler. I gradientens mitt kommer nettomagnetfältet,  $M_0$ , vara lika med  $B_0$  (till exempel 1,0 T, om detta är styrkan på den fasta magneten). Detta kallas för gradientens isocentrum (Lipton, 2008). På vardera sidan om isocentrum kommer  $M_0$  vara ett par hundra Gauss (1Gauss = 1/10000 T) högre och lägre än  $B_0$  (Westbrook et al, 2005). Med hjälp av Larmorekvationen kan man på detta sätt isolera specifika områden genom att påverka frekvensen i RF. Beroende på strömmen genom gradientmagneten kan man öka eller minska området som kommer påverkas av RF vid en viss frekvens. Detta då en ökad ström i gradientmagneten kommer att ge en ökad skillnad i nettomagnetismen ( $M_0$ ) där  $M_0 = G_z + B_0$ . Antag att en RF som påverkar protoner med Larmorfrekvensen inom 1,0 T appliceras till undersökt område. Protoner med Larmorfrekvens inom 1,0 T samt ett antal Gauss omkring 1,0 T kommer då påverkas, då det är omöjligt att åstadkomma en tillräckligt specifik frekvens (Lipton, 2008). Protoner inom detta frekvensområde kommer i högre grad påverkas av applicerad radiofrekvens än omkringliggande områden med andra våglängder och anpassa sin precession efter de nya förhållandena. Genom att öka eller minska strömmen genom gradientmagneten kan man exponentiellt öka eller

minska tjockleken på området man vill titta på i aktuell axel (Fig 9) (Westbrook et al, 2005; Lipton 2008 ), detta kallas slice encoding.



Figur 9. Slice encoding. Longitudinell orientering med hjälp av gradientmagnetfält

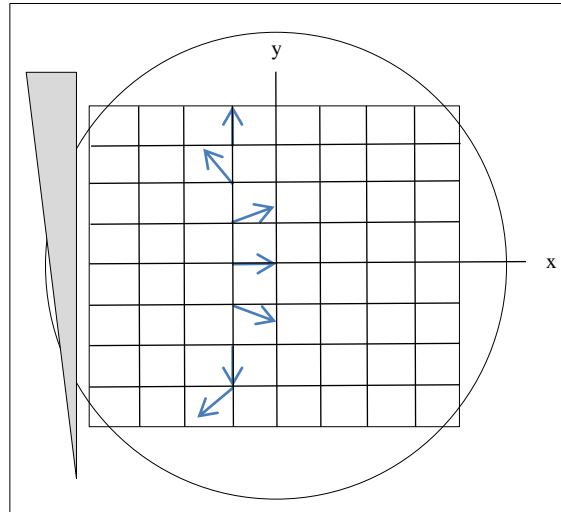
Efter longitudinell orientering måste signalerna från olika punkter inom påverkat område sammanställas till en bild. För att åstadkomma detta krävs en tolkning av signalernas orientering i x och y axel. Tillvägagångssättet för detta liknar i stor grad metoden för att lokalisera bilden i z axeln. I detta fall används två typer av gradienter i x och y axlarna. I x axeln kallas detta för frekvenskodning (Fig 10). Frekvenskodning bygger på att en gradient på likartat sätt som i z axeln används. Denna gradientskillnad åstadkommer en frekvensskillnad i protonernas precession, på samma sätt som i z axeln, där precessionsfrekvensen på den sida där  $M_0$  är högre kommer vara högre enligt Larmorekvationen ( $\omega = \gamma \times B_0$ ) (Westbrook et al, 2005; Lipton,2008). Förenklat kan man säga att man får en lodrät kolumn med protoner vars precession avgörs av var i gradientfältet de



Figur 10. Frekvenskodning. En gradient i x-plan orsakar en störning i magnetfältet vilket ger olika magnetfältstyrka längs planet. Denna skillnad ger att precessionsfrekvensen altereras längs axeln med lägre frekvens vid gradientens negativa pol och högre frekvens vid dess positiva.

befinner sig.

I det här läget kommer protonerna i de olika kolumnerna ha olika frekvens men varje kolumn kommer fortfarande vara i fas (Westbrook et al, 2005). Detta ger dock ingen signalskillnad annat än i horisontellt plan (x- axeln). För att erhålla mätbara skillnader i olika punkter i den bild man vill åstadkomma krävs



*Figur 11. Faskodning Efter att ha avgjort var i horisontellt plan protonerna befinner sig sätts dessa ur fas med en ny gradient vilket ger en relaxationskillnad i lodplan*

ytterligare en gradient i y-axeln. Gradientskillnaden i y-axeln gör att protonerna i varje kolumn också rör sig med olika frekvens vilket resulterar i en fasskillnad inom kolumnen. Den senare gradienttolkningen kallas för faskodning.

Frekvenskodningsgradienten slås vanligen på 4 millisekunder innan RF och avslutas 4 millisekunder efter densamma. Beroende på hur kraftig gradient man använder kan man styra området för avläsning i x axeln vilket kallas "field of view" (FOV). Faskodningsgradienten slås vanligen på innan  $180^\circ$  RF i spinecho bild. Med hjälp av gradientstyrkan i detta plan kan olika fasskillnader mellan olika protoner åstadkommas. Ju högre gradient desto större skillnad i fasskillnaden i y-axeln (Westbrook et al, 2005; Lipton, 2008).

## Artefakter

Som inom alla andra bilddiagnostiska metoder är artefakter ett vanligt förekommande fenomen inom MRT-diagnostiken. Lipton (2008) menar dock att inom MRT ger även artefakter många gånger viktig diagnostisk information. När man tar artefakter i beaktande är det viktigt att ha fysiken kring MRT diagnostiken i bakhuvudet.

## **Rörelseartefakter**

Rörelseartefakter orsakas av att undersökt organ inte befinner sig på samma ställe vid tidpunkterna då de olika gradienterna anläggs. Rörelseartefakter kan vara orsakade av fysiologiska störningar som andningen hos patienten eller rörelser i stora kärl som till exempel aorta vid buk-MRT men kan också orsakas av vibrationsstörningar i tekniskutrustning eller andra orsaker som gör att protoner som skall lokaliseras inte befinner sig inom samma område när gradienterna för lokalisering appliceras. (Lipton, 2008).

Rörelseanomalier ses oftare i faskodningsplanet snarare än i frekvenskodningsplanet, detta då faskodning kräver fler upprepningar (efter varje RF). Den längre tiden mellan analyserna kan ge en mindre förskjutning av protonernas lokalisering och därmed ge en artefakt (Westbrook et al, 2005; Lipton, 2008). Vid undersökningar av djur som till exempel stående häst kan små rörelser i kombination med den långa sekvenstiden orsaka rörelseartefakter.

## **Överlappning**

Invikningsartefakter eller "aliasing" som de benämns i litteraturen uppstår då även protoner utanför det område man koncentrerar sina mätningar på också påverkas av magnetfältet och därmed avger signal. Om inte tillräckligt många frekvensgradientkodningar utförs kan protoner utanför intressant område tolkas som frekvenser inom området, detta avvärjs bäst genom att se till att minst två frekvensgradienter appliceras per cykel (Westbrook et al, 2005). Samma problem kan uppstå även vid faskodning där principen är i stort densamma men där områden utanför önskat bildområde befinner sig i samma fas som protoner inne i bildområdet. Resultatet av artefakten är att man får en överlappande bild på motsatt sida av den bild i det område man vill projicera (Lipton, 2008). Denna effekt kan liknas vid effekten av att ett hjul som filmas på en bil i rörelse verkar röra sig bakåt. Antalet exponeringar, i det här fallet avkodningar i olika plan, är för lågt för att se hjulets rörelse framåt. Istället kommer varje exponering precis innan avslutad cykel och hjulet verkar röra sig bakåt. Utan tillräckligt många avkodningar kommer protonerna i vävnaden förväxlas med protoner i samma fas inom bilden.

## **Kemiska skillnadsartefakter**

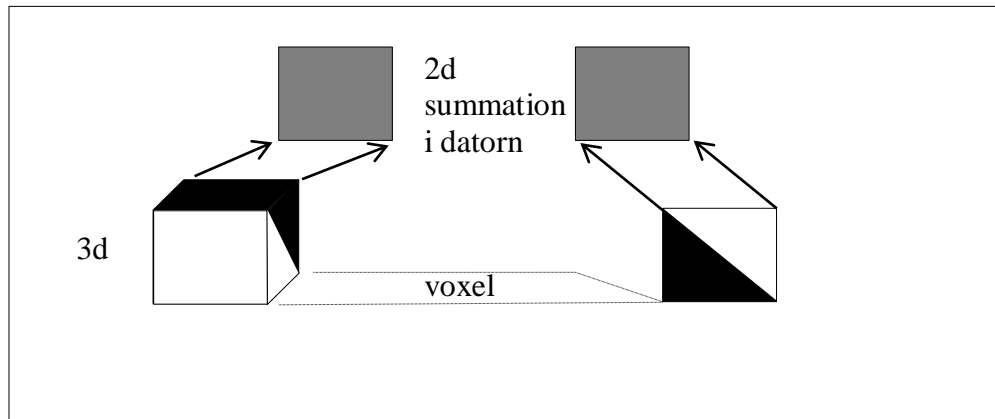
Kemiska skillnadsartefakter kan uppstå mellan alla vävnader i kroppen men syns tydligast mellan till exempel fett och vatten och då som en svart linje mellan de två vävnaderna. Båda består båda till stor del av väteprotoner skillnaden är att den förra är i kombination med syre medan den senare är i kombination med kolatomer. Denna skillnad ligger till stor del i de elektronmoln som ackompanjerar de olika vävnaderna och förekommer längs frekvenskodningsgradienten.

## **Partial volume artefakt (PVA)**

PVA uppkommer då olika vävnader med olika signal finns inom samma pixeldjup (voxel). Det resulterar i att datorn registrerar signalen som genomsnittet av de olika vävnader som representeras i pixeln (Fig 12). Om fett och vätska, eller ett blodkärl och ben (det vill säga fettrikare vävnad i en T1 viktad bild) finns i samma voxel i en T1-viktad bild kommer pixeln slätas ut och resultatet är en



medelsignalintensitet motsvarande till exempel hjärnvävnad eller ett blodkärl (Tidwell 1999; Lipton, 2008). En liknande artefakt kan ses allt eftersom Tesla ökas. När Tesla ökas minskar voxeltjockleken och är då så liten att denna inte utgör en risk för summation av vävnader i djupled. Istället ser man en summation av vävnader inom en pixel (Fig 12). Resultatet blir en plötslig kantighet eller randighet i en sekvens som kan förväxlas med patologiska förändringar (Charles Ley. Personlig kontakt, 13e januari, 2011). Ett sätt att avgöra om det rör sig om en äkta förändring eller en PVA är att titta på omkringliggande vävnader i andra plan, det vill säga sekvensen innan eller efter och se om de kan påvisas även i dessa.



*Figur 12. Illustration över summationseffekt vid partial volume artefakt. Vid tjock tjocklek av "sekvenssnittet" erhålls vanligen en summationseffekt i djupet (till vänster) medan man vid högre Tesla erhåller ett tunnare "sekvenssnitt" och summationseffekten syns tydligare inom enskilda pixlar. Vid tvådimensionel projicering ger summationen av en vit och en mörk kloss en grå kloss som alltså kan tolkas som en annan vävnad eller patologisk förändring.*

### ***Magnetisk susceptibilitet***

Föremål innehåller en förmåga att bli magnetiska och avger därmed ett avvikande magnetfält vilket resulterar i en felaktig signal i affekterad vävnad. Detta kan vara både föremål som normalt inte hör hemma i kroppen till exempel proteser eller implantat av annan sort eller fysiologiska element som till exempel järn i blödningar. Dessa artefakter ses som pixelstörningar eller bortfallen signal i affekterat område (Westbrook et al, 2005).

### ***Magic angle***

När strukturer med tätt packade fibrer, till exempel ligament är lokaliserade i en 55 graders vinkel mot  $B_0$  kommer dessa ses som högintensiva och misstags för patologiska förändringar (Westbrook et al, 2005).

### **MRT hos**

Tarsalbrosk har i hög-Tesla MRT (1,5T, 3D GRE), normalt jämn osteochondral övergång som lätt kan avskiljas från närliggande benvävnad (Branch et al, 2007). Brosklagret ses som ett homogent enkelt lager av måttlig signalintensitet närliggande till ett lågintensivt mörkt område av benvävnad i ett låg-Teslasystem (0,064 T) (Blaik et al, 2000), vilket också visats med 1,5T system av Branch et al (2007) där subchondrala benplattan ses som ett lågintensivt homogent område vilken lätt kan avskiljas från överliggande icke mineraliserat artikulärt brosk och underliggande spongiös benvävnad med specifika sekvensinställningar.

Proximalt på CT är subchondralt ben signifikant bredare lateral och medial än i mittlinjen. Distala CT, distala TIII och proximala avgränsningen av MTIII är laterala subchondrala benbredden signifikant bredare än medialt. Mjukdelar som intertarsalligament (se normal anatomi hos häst) och senor och stödligament kring leden var synliga med både GRE och STIR sekvenser. Intertarsala ligament hade en heterogen intensitet medan stödligament och omgivande senor hade en låg homogen signalintensitet. Omgivande vätskor i senskidor och bursor hade en hög intensitet. Murray et al (2005) gav subchondralt ben en normaltjocklek  $2,357 \text{ mm} \pm 1,2 \text{ mm}$  och visade i sin undersökning en god korrelation till tjocklek bestämd histologiskt.

### **MRT förändringar vid osteoartrit hos häst**

Vanliga abnormiteter hos hästar med en anamnes av distal tarsal smärta synliga på MRT inkluderade irregulariteter eller dåligt utlinjerade osteochondrala övergångar eller defekter däri, fokala subchondrala bendefekter, onormal signalintensitet i intertarsalligament, broskerosioner och fokala områden av avvikande signalintensitet till totala erosioner av artikulärt brosk (Anastasiou et al, 2003; Branch et al, 2007). Flera fall av kraftigt nedsatt ledutrymme i CD och TMT

lederna beskrevs samt onormala benformationer vid ledkapselinfästningar på dorsala TC och/eller TIII. Vidare kunde onormalt ökad bentäthet, med eller utan förändringar på underliggande spongöst ben ses samt en ökad subchondral bentjocklek (Branch et al, 2007).

## MATERIAL OCH METODER

Fyrtioåtta tarsalleder från 24 hästar användes i studien. Dessa var involverade i bland annat ett större projekt, ett doktorandprojekt, detta examensarbete samt ytterligare ett examensarbete vid Sveriges lantbruksuniversitet. Hästar involverade i projektet har undersökts med MRT och datortomografi (CT) under hösten 2009. Hästarna korsades fram från föräldrar med konstaterade osteoartritförändringar i de nedre tarsallederna samt förekomst av bakbenshälta. Femton ston, med konstaterade radiologiska och kliniska tecken på spatt korsades med två hingstar med dito status. Stona var mellan fyra och 18 år vid röntgenundersökning och påvisande av radiologiska tecken och hingstarna fyra och fem år. Ytterligare tio ston radiologiskt och kliniskt fria från spatt korsades med två hingstar med dito status. Stona i denna grupp var mellan fem och 17 år, hingstarna var sju och 15 år gamla. Den radiologiska och kliniska undersökningen av föräldradjuren utfördes av Sigrídur Björnsdóttir enligt samma princip som användes i dennas avhandling (Björnsdóttir, 2002). Projektionerna utgjordes av latero- 5° -proximomediodistal, dorso-35° lateral-planteromedial oblique samt plantaro-45° lateral- dorsomedial oblique. Dessa projektioner beskrevs av Eksell et al (1999) som sensitiva vid detektion av dOA. Bilderna bedömdes som 0/1 variabel, det vill säga närvaro eller inte närvaro av radiologiska tecken på dOA. Klinisk bedömning gjordes även den av Björnsdóttir där hälta observerades i trav för hand på hårt underlag 25-30m från undersökaren och tillbaka. Därefter böjdes varje has under en minut och hästen visades för hand igen. Hälta bedömdes mild, måttlig, kraftig eller väldigt kraftig/ icke viktbarande. Anatomiska, palpabla patologiska förändringar på mediala och dorsala tarsus samt svullnad i mjukdelarna runt leden användes vid diagnostiken som tecken på spatt i kombination med röntgen och hälta.

Av de tjugofyra hästarna i projektet var 9 avkommor till föräldrar där varken stoet eller hingsten hade radiologiska tecken på dOA, 1 en av avkommorna hade föräldrar där ett ben var affekterat, två avkommor hade föräldrar där två av fyra ben var affekterade, sju avkommor hade föräldrar där tre av fyra ben var affekterade och 5 avkommor hade föräldrar med båda bakbenen radiologiskt diagnostiserade med dOA (Tabell 1).

*Tabell 1. Fördelning dOA hos föräldrarna fördelat på antalet affekterade ben hos båda föräldrarna.*

Inget av föräldrarnas ben	9
Ett av föräldrarnas ben	1
Två av föräldrarnas ben	2
Tre av föräldrarnas ben	7
Alla ben (100 %)	5
S:a	24

Fölen växte upp i grupp på norra Island Alla hästar har gått tillsammans på samma bete tillhörande Hólar University College.

Hästarna har följts sedan första levnadssommaren med exteriörbedömning där de filmades i rörelse, ledda för hand. Filmerna analyserades med ett speciellt program framtaget av Philippe Pourcelot i samarbete med Nathalie Crevier-Denoix för exteriörbedömning av häst (Crevier-Denoix et al 2005<sup>a</sup>; Crevier-Denoix et al 2005<sup>b</sup>). Data från denna undersökning samt histopatologiska förändringar kommer att presenteras i ett annat examensarbete och berörs inte vidare här.

Hösten 2009 slaktades hela denna grupp av hästar som vid denna tidpunkt var ca 2 1/2 år. Hästarna slaktades för humankonsumtion och merparten anlände till Akademiska sjukhuset inom 24 timmar för första MRT scanning, alla anlände inom 50 timmar efter slakt. Två scannningar med MRT-maskiner, 0.27T stående MRT enhet<sup>1</sup> på SLU och 1,5T, liggande MRT på Akademiska sjukhuset<sup>2</sup>, Uppsala, har gjorts på samtliga ben samt en CT scanning.

Bilder som vidare bedöms i detta arbete har tagits fram med en hög-Teslaenhet (1,5T) på Akademiska sjukhusets forskningsavdelning<sup>1</sup>. Spole inom humanmedicin avsedd för knä och fot användes. Alla ben togs sedan i ett antal olika sekvenser. Två olika sekvenser analyserades i detta examensarbete; WATSf 3d samt T1 viktad FFE.

### **Utvärdering av bildmaterial- MRT**

Bildmaterialet utvärderades utifrån ett protokoll vilket tagits fram med utgångspunkt i tidigare studier vilka berör osteoartritförändringar hos häst, samt patologiska förändringar vilka kan förväntas ses med hjälp av MRT (Anastasiou et al ,2003; Björnsdóttir et al, 2004; Branch et al, 2007; Weisbrod, 2007).

MRT protokoll som analyserades i aktuellt examensarbete var dels WATSf 3D, i sagittalplan med TR på 21,7 ms, TE 10,1 och en sekvensbredd på 0,7 mm. Avståndet mellan bilderna var 0,35 mm, FOV= 80 mm , NEX= 4, frekvens 63.9 Hz, "flip angle" 50 grader, matrix 512x512 med knä-fotspole, scanningstid cirka 59 minuter, planupplösning 0,294 mm. Samt T1W 3D FFE, även denna i sagittal planet, TR 25ms, TE 5,3ms , sekvensbredd 1mm , avstånd mellan sekvenser = 0.5mm, FOV= 100mm , NEX= 2, frekvens 63.9 Hz. "Flip angle" 35 grader med matrix 384x384, och knä-fotspole med scanningstid cirka 10 minuter, planupplösning 0,68 x 0,52 mm. För konfirmation av ödematösa förändringar och misstänkt ökad ledffyllnad användes även en vätskespecifik T2 sekvens kallad STIR i sagittalplan med TR på 3424,6 ms, TE 60 ms. TI 140ms och en sekvensbredd på 3mm. Avståndet mellan bilderna var 3,3 mm. FOV= 100mm, NEX= 3, frekvens 63,9 Hz, "flip angle" 90 grader, matrix 288 x 288 med knäfotspole, scanningstid cirka 4 minuter, planupplösning 0,8 mm.

Bilderna bedöms av författaren i en enkelblindstudie där dennes handledare har blindat samtliga bilder. Därefter kommer bilderna att bedömas utifrån ett antal förutbestämda kriterier; tecken på chondronecros det vill säga lokalt tunnare brosk, fissurer i ledbrusk, ojämnt ökat respektive minskat ledutrymme, förekomst av subchondral skleros, osteofyter, subchondrala bencystor samt vid ökad

ledfyllnad, som utifrån litteraturstudier bör vara närvarande vid osteoartrit primärt eller som sekundär reaktion (Tabell 2).

DIT och TMT kommer att bedömdes som en helhet. En subjektiv bedömning låg till grund för varje led i både WATSf och T1W FFE sekvenser där lederna bedöms antingen positiva eller negativa beträffande dOA. Varje led bedömdes i båda sekvenserna. Dessutom kommer STIR sekvenser användas för att bekräfta fyllnadsgrad av led, och en T1W FFE transversal för lokalisation inom leden.

Leder med lindriga eller diffusa förändringar förenliga med dOA, till exempel måttlig osteofytnärvaro utan affekterat ledbrosk eller endast lindrigt reaktivt ledbrosk, till exempel ökad signalintensitet, eller en kombination av ökad ledfyllnad och oregelbunden ben-broskkontinuitet bedöms som troligt affekterade av OA eller troligt begynnande osteoartrit och därmed positiva (1). Lindriga förändringar där tveksamhet, på grund av grad eller svårighet att utesluta artefakt uppstår bedömdes som negativa. Leder utan tecken på patologi bedömdes även de negativa (0). Författaren får MRT bilder av en referensled som bedömts normal av dennes handledare.

Parametrar som bedömdes var:

- Brosktjocklek/ intensitet
- Osteofyter
- Subchondral bentäthet
- Subchondrala bencystor
- Osteochondral övergång
- Ledfyllnad

Artikulära broskirregulariteter bedömdes utifrån signalintensitet och morfologi (Peterfy et al, 2003). Normalt ledbrosk innebar en homogent jämn utlinjering med måttlig signalintensitet som tydlig kan skiljas från underliggande benvävnad (Branch et al, 2007). Normal tjocklek på ledbrösket men med ökad signalintensitet bedömdes som normal led om inte en reaktion i subchondralt ben, till exempel ökad tjocklek på subchondralt ben eller subchondrala bencystor, kunde ses i samband med förändringen i ledbrösket varvid ledbrosk bedömdes som reaktivt vid ökad signaltäthet. Tydlig förändrad tjocklek på ledbrosk och/eller flera områden av defekter i broskkontinuiteten och större områden (<50%)(Branch et al, 2007) med nedsatt tjocklek eller kontinuitet bedömdes som patologiskt (Peterfy et al, 2003; Branch et al, 2007).

Ben-broskkontinuiteten bedömdes som normal då en kontinuerlig avgränsning längs hela brosk- benövergången kunde ses (Branch et al, 2007), milda irregulariteter eller dåligt urskiljbar osteochondral övergång och/eller mild fokalt ökad signalintensitet bedömdes som onormalt om andra OA tecken förelåg. Kraftigt irregularitet av osteochondralövergången och/eller tydligt ökad signalintensitet bedömdes som patologiskt.

Subchondral bentjocklek bedömdes subjektivt som ökad tjocklek eller ökad täthet. Vid tveksamheter, som inte kunde klargöras av författaren eller med hjälp av dennes handledare, mättes bentjockleken om detta sågs relevant. Utgångspunkten för mätningarna var i sådant fall i standardområden för subchondralbentjocklek vid 15% respektive 85% av TIIIs dorsoplantara utbredning samt 30, 50 och 70% av dess bredd mediolateralt på dorsalsidan och vid 50% av bredden på plantarsidan. Mätningen gjordes proximalt och distalt på TIII och TC samt proximalt MTIII (Murry et al, 2006). Normalt subchondral bentjocklek sattes som  $2,35 \text{ mm} \pm 1,2\text{mm}$  vilket ger 3,55 mm som övre normalgräns (Murray et al, 2005).

Osteofytnärvaro bedömdes som positivt för dOA enbart om förändringar på brosket i närliggande ledutrymme kunde ses då osteofyter inte kunde anses vara ett specifikt diagnostiskt tecken på dOA (McIlwraith, 1996). Ingen förekomst av osteofyter ansågs vara normalt. Milda osteofytära förändringar i enstaka områden ansågs troligen vara normalt (Branch et al, 2007). Måttliga till kraftiga osteofytära förändringar i någon del av leden ansågs vara definitiv patologisk förändring.

Subchondrala bencystor bedömdes som områden av markant ökad signal i subchondralt ben med avgränsade, runda kanter och graderas närvarande eller inte.

Ökad ledfyllnad bedömdes subjektivt vid ökad signalintensitet i de distala ledutrymmena samt markant volymökning i dito ledfickor. Ökad ledfyllnad bedömdes i leden som helhet (Olive et al, 2010).

Tabell 2; bedömningsparametrar vid bedömning MRT- bilder

Positiv	Negativ
Ökad signalintensitet i ledbrosk	Normalt utlinjerat, jämntjockt ledbrosk med måttlig signalintensitet
Ökad tjocklek av ledbrosk	Ingen tjockleksförändring på lebrosket
Minskad tjocklek av ledbrosk	Klar distinkt övergång mellan brosk och subchondralt ben
Oregelbunden eller dåligt urskiljbar osteochondral övergång	Jämn kant utan oregelbundenheter på subchondralt ben
Oregelbunden subchondral benkant	Inga tecken på osteofytformation
Osteofyter	Normalt utlinjerat subchondralt ben utan tecken på ökad signalintensitet i lokalt eller i större områden
Subchondrala bencystor	Inga tecken på ökad ledfyllnad med ökad signalintensitet
Iögonfallande ökad subchondral bentäthet	
Ökad signalintensitet i subchondralt ben	
Ökad ledfyllnad	

Parametrarna 0 för negativ och 1 för positiv användes. Samtliga blindade bilder utan inbördes ordning fördes in en exceltabell med identifikation på det sätt som tillhandahölls och graderades med 1 eller 0 beroende på utfall vid bedömningen. Tabelldata användes sedan för att göra statistiska beräkningar. Statistisk analysmetod som användes var fishers exact test of independence<sup>3</sup> utifrån

parametrarna positiv/ negativ dOA avkomma kontra dOA positiva/ negativa föräldrar i en 2x2tabell. På så sätt åskådliggjordes hur stor andel av förväntat antal hästar, det vill säga de med en eller båda föräldrarna med sedan tidigare diagnostiserad spatt, som uppvisade diagnostiska tecken på spatt redan vid 2 1/2 års ålder.

Efter avslutat försök tillhandahölls författaren nyckeln för kodningen av bilder och samtliga ben parades ihop och varje enskild häst bedömdes som positiv eller negativ unilateralt eller bilateralt. Alla värden fördes in i ett excel-ark tillsammans med information om föräldrarnas status, grafer plottades därefter utifrån information i tabellen.

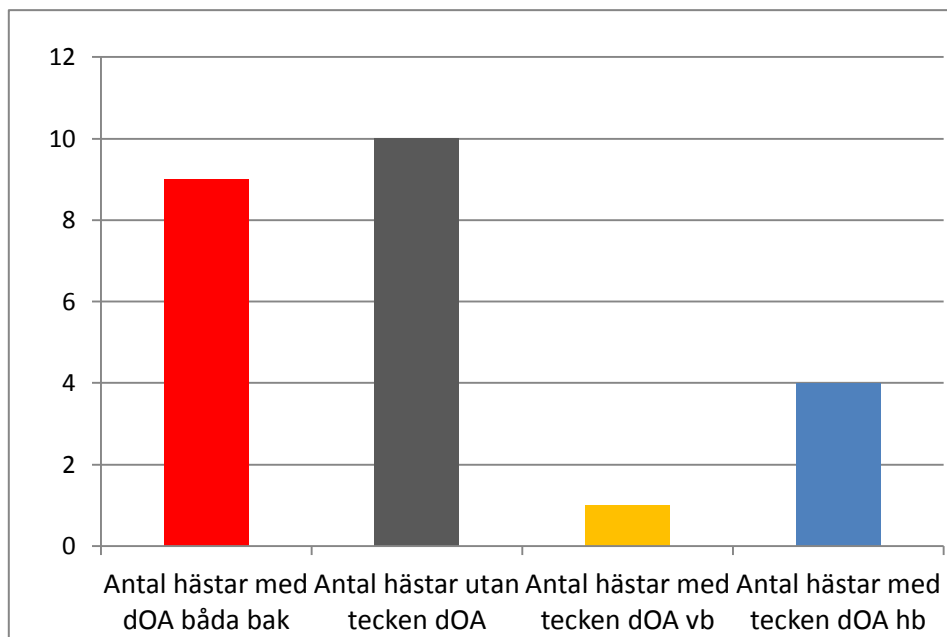
Författarens handledare gjorde en likadan bedömning med samma protokoll och utifrån samma parametrar därefter jämförs och diskuteras de olika fynden för att de slutliga resultaten skulle vara samstämmiga.

## RESULTAT

Av fyrtioåttal leder bedömdes 23 som positiva och 25 som negativa gällande tecken på dOA. De 23 positiva lederna hör till 14 olika hästar. Av de hästarna är det 9 stycken vilka bedömdes positiva i båda bakbenen, 1 som bedömdes positiv i vänster bak och 4 stycken bedömdes positiva i höger bakben (Tabell 3 och figur 13).

*Tabell 3; visar fördelningen av dOA positiva och negativa projekthästar efter författarens granskning av MRT-bilder*

Antal hästar med dOA båda bak	9
Antal hästar utan tecken dOA	10
Antal hästar med tecken dOA vb	1
Antal hästar med tecken dOA hb	4
<hr/>	
S:a hästar	24



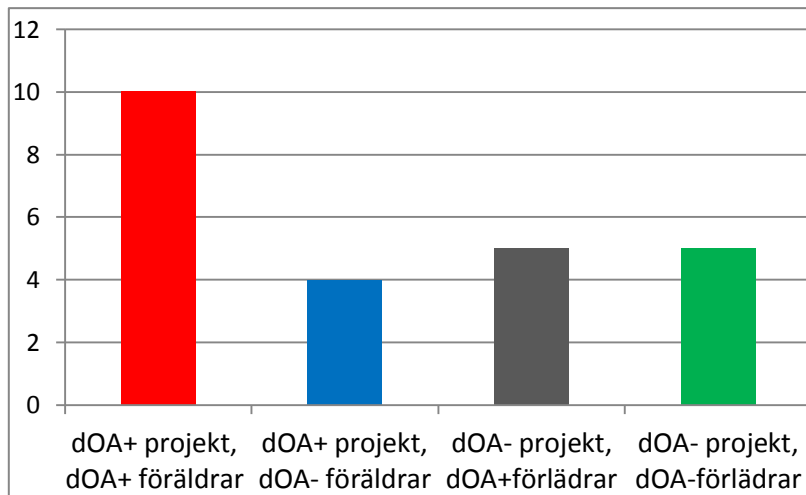
Figur 13. Fördelningen resultaten från bildanalys. Från vänster dubbelsidig affektion, utan tecken på affektion i något bakben och enkelsidig affektion i vänster respektive höger bakben.

Av de fjorton hästar som bedömdes positiva hade tio stycken föräldrar vilka båda radiologiskt bedömts som positiva vid försökets början. De kvarvarande fyra positivt bedömda försökshästarna hade en förälder som bedömts positiv i de inledande radiologiska undersökningarna. Av de kvarvarande tio individerna hade 5 projekthästar, vilka alla bedömts som negativa vid MRT undersökning, föräldrar där ena eller båda föräldrarna bedömdes som positiva. De sista fem försökshästarna var negativa gällande sjukdomstecken påvisbara med MRT, men hade föräldrar vilka bedömts som positiva vid radiologisk undersökning (Fig 14).

Tabell 4; fördelningen positiva och negativa förökshästar jämfört med föräldradjurens dOA status. dOA+ står för positiv för distal osteoartrit och dOA- därmed negativ för distal osteoartrit.

dOA+ projekt, dOA+ föräldrar	10
dOA+ projekt, dOA- föräldrar	4
dOA- projekt, dOA+förlädrar	5
dOA- projekt, dOA-förlädrar	5
S:a	24





Figur 14. Fördelning av resultat ställt mot föräldrarnas status. dOA+ motsvarar positiv diagnos distal osteoartrit hos föl respektive föräldrar, dOA- motsvarar negativ dito.

När grupperna projektpositiva och projektnegativa sattes mot föräldrar med positiv diagnos och negativ diagnos för kontroll av inledande hypotes om närvaro av positiv korrelation mellan förekomst av dOA hos avkommorna och förekomst hos föräldrarna erhöles ett p-värde på 0,4. Detta p-värde är över det p-värde om 0,05 vilket krävdes för att inte avfärda nollhypotesen.

Tabell 5 visar fördelningen positiva/negativa avkommor ställda mot fördelningen positiva/ negativa föräldrar.

		Spattpositiva försök MRT		
		Ja	Nej	Total
Spattpositiva föräldrar	Ja	4	10	14
	Nej	5	5	10
	Total	9	15	24

Fördelningen mellan hästar med eller utan tecken på dOA samt fördelningen inom gruppen positivt bedömda med dOA visas i figur 13. Av totala antalet individer var 10 utan tecken på dOA, 11 individer hade tecken på dOA i båda bakbenen medan 1 respektive 2 hade förändringar i vänster respektive höger bakben.

Vanligaste fyndet vid undersökning av MRT-bilder som författaren gjorde var fokalt eller i en ledavdelning genomgående ökad brosktjocklek. Totalt 19 av 23 positivt bedömda leder hade på något sätt ökad brosktjocklek, medan endast 3 bedömdes ha avsmalnat ledbrusk. Näst vanligaste fyndet var osteofyter, och då specifikt kantosteofyter med totalt 12 stycken (Fig 16 och 17). Räknar man in även centrala osteofyter i osteofytgruppen var dessa tillsammans 18 stycken.

Dock förekom både centrala och kantosteofyter ofta i samma led. Som tredje vanligaste sjukdomstecknet sågs sex stycken ledavdelningar där en klart oregelbunden övergång mellan subchondralt ben och trabekulärt ben kunde ses (Fig 15). Vidare sågs fyra leder där även en oregelbunden osteochondral övergång kunde urskiljas. Lika många leder bedömdes ha en fyllnad i någon av ledavdelningarna som undersöktes, vilka alla kunde ses även i en STIR (vätskespecifik T2-sekvens). I ett område i en av ledernas ledbrosk kunde ett fokalt område med ökad signalintensitet i WATSf ses. Vidare kunde i 2 leder områden av fokala centrala mineraliseringar i ledbroskets plan ses i WATSf projektion. Dessa kan dock även vara gas som ser likadant ut i T1 viktad sekvens. Se tabell 7 samt bilaga 1.

Tabell 6. Fördelning av påvisade fynd vid bildanalys.

Förändring	Antal leder
Ökad signalintensitet i ledbrosk	
Ökad tjocklek av ledbrosk	19
Minskad tjocklek av ledbrosk	3
Oregelbunden eller dåligt urskiljbar osteochondral övergång	4
Oregelbunden subchondral/trabekulär benkant	10
Osteofyter, kant	12
Osteofyter, centrala	6
Subchondrala bencystor	0
Iögonfallande ökad subchondral bentäthet	0
Ökad signalintensitet i subchondralt ben	1
Ökad ledfyllnad	4
broskmineralisering	2



*Figur 15. WATSf sekvens. Exempel på oregelbunden subchondral benkam (DIT och TMT), förtjockat ledbrosk (dorsalt TMT samt hela DIT) och central mineralisering av ledbrosk (alternativt en gasansamling). Som komplement till denna bild kan CT &/eller T1 viktad bild skilja på gas eller mineralisering. ( mörkt område under pil)*



Figur 16. T1FFE sekvens. Eksempel på kantosteofyt i DITs dorsala kant (vit pil).



Figur 17. som figur 16 men i WATSf sekvens. Exempel på kantosteofyt (vit pil) samt orangebunden subchondral benkam (DIT och TMT).

## DISKUSSION

Hypotesen vid studiens start var dels att man med hjälp av MRT kan se tidiga förändringar som kan kopplas till OA hos den unga islandshästen och dels att tidigare visad ärftlighet (Björnsdóttir et al, 2000<sup>b</sup>) kan påvisas. Resultaten som utkristaliserades efter det att de olika MRT-bilderna avkodades styrker hypotesen om att tidiga förändringar kan ses redan hos så unga individer som 2 ½ år. Vid fördelning mellan förekomst hos föräldrar och påvisade förändringar hos projekthästarna kan ses att 71 % av de positiva projekthästarna (41 % av totala antalet projekthästar) liksom sina föräldrar har förändringar men 29 % av de positiva har samtidigt föräldrar som bedömts negativa innan projektets start. Detta tyder på en svag tendens till ärftlighet men ingen statistisk signifikant skillnad kan ses. Dessutom har 50 % (21 % av totala antalet projekthästar) av hästarna som bedömts negativa i projektet föräldrar som tidigare bedömts positiva vilket skulle kunna tala emot en ärftlighet då det är hos dessa man borde se en förändring vid en ökad genetisk predisposition. Dock bör det tas med i beräkningen att föräldrarna kan ha bedömts som falska positiva vid diagnos innan försökets början. Vidare kan man se att 33 % av de vars föräldrar är positiva är själva

negativa och 44 % av de som har föräldrar som är negativa är själva positiva. Flera teorier kan läggas upp utifrån detta. Är ärftligheten lägre än förväntat eller kan föräldrarna vara feldiagnostiserade på grund av större felkälla i radiologisk bedömning än man tidigare trott. Eksell et al (1999) tar i sin diskussion upp en möjlig felkälla vid tolkning av radiologiska bilder avseende dOA förekomst. De kunde se en statistisk skillnad i bedömning beroende på om bilderna bedömdes enskilt utan vetskap om övriga projektioner från samma led eller om radiologen fick tillgång till samtliga projektioner från samma led samtidigt. De gånger radiologen fick tillgång till samtliga projektioner från samma led förbättrades sannolikheten för korrekt diagnostisk bedömning. På grund av att röntgen är en tvådimensionell bilddiagnostik där strålningens natur gör att man får överlappande strukturer finns risken att föräldrar som diagnostiserats som positiva eller negativa är falska positiva eller dito negativa. Detta skulle ge ett bias i det att korsningsschemat inte längre är sanningsenligt. Andra möjliga orsaker till missbedömningar av resultatet kan vara att andra förändringar än spatt (dOA) har bedömts vid genomförandet av denna studie. Ytterligare en möjlig orsak till den spridda fördelning kan vara att materialbasen var för liten, vilket återstår att utvärdera i förlängningen av denna studie där ytterligare hästar tillkommer.

För att kunna avfärda eller bekräfta tidigare visad ärftlighet krävs dock en större materialbas än den presenterad i denna studie. Jämförande kan påpekas att Björnsdóttir (2000) i sin studie använde 614 hästar vid ärftlighetsbedömning. Vidare kan inte exakta paralleller dras till tidigare ärftlighetsstudier, som till exempel ovan nämnda, då dessa baserats på äldre djur och inte på två och ett halvt år gamla individer, som i denna studie.

Rent teoretiskt kan den höga prevalensen dOA som visats i denna studie kan vara ett resultat av naturliga intermittenta inflammatoriska förändringar under den unga hästens tillväxt. Om detta är fallet kan flera åtgärder vara av vikt för vidare studier. Det faktum att merparten av drabbade hästar hade dubbelsidigt affekterade leder talar dock mer för en exteriör konformationsorsakad förändring snarare än slumpmässig inflammatorisk process vilken logiskt borde fördela sig jämnt mellan vardera bakbenet och dubbelsidig affektion. En studie där de bilder som undersökts i denna studie korreleras med de röntgenbilder som tagits på haserna av projekthästarna innan slakt för att där eventuellt kunna avgöra vilka som har så pass stora förändringar i sina leder så de kan klassas som patologiska och troliga kandidater att utveckla spatt i vuxen ålder. Dels kan en studie där hästar framtagna på ett liknande sätt, men som följs under en längre tid och regelbundet MRT-scannas i hög-Teslasystem vara av vikt. På så sätt kan man kanske få klarhet i hur tidiga symtom som de som presenterats i denna studie utvecklas under hästens uppväxt. En möjlig teori är att, som tidigare nämnts flera individer påbörjar en utveckling mot det som till slut utvecklas till dOA men att endast ett fåtal individer i slutändan får det. Ett problem vid en sådan studie med de medel som finns tillgängliga idag, är att den sekvenstid som använts vid denna studie är för lång för att användas på levande häst med tanke på rörelseartefakter. Sekvenser med liknande sensitivitet och specificitet men med kortare sekvenstid krävs för detta.

Det mest slående resultatet av undersökningen var den markanta skillnaden i fördelningen mellan benen. Av de totala antalet projekthästar som bedömdes positiva gällande dOA, kom 11 stycken att bedömas positiva i båda bakbenen

medan endast 1 respektive 2 bedömdes positiva i vänster respektive höger bakben. Om den höga frekvensen bilaterala förändringar beror på inflammatorisk process eller är tecken på traumatiska mikroskador under avläkning kan man förvänta sig att finna övervägande eller lika många, unilateralt affekterade hästar. Vidare förväntar man sig inte att se varken låggradig repetitivt trauma relaterat till överträning eller felträning hos hästar som aldrig belastats annat än den belastning de fått genom naturbete. Det finns möjlighet att förändringarna kan relateras till osteochondros som antytt av Watrous et al (1991), vilket också kan uppträda bilateralt, men i lägre utsträckning än Spatt som ofta förekommer bilateralt. Ett orsaksalternativ kan vara ett kontinuerligt tryck över specifika punkter i leden som har gett mikrotrauma och slutligen tecken synliga på MRT. Detta kan möjligen belysas tydligare när resultaten från exteriörbedömning och histologi för projektet är färdiga. Om en stor del av hästarna har avvikande exteriör konformation och detta kan härledas till endera större gruppen med eller utan tecken på dOA kan ett orsakssamband mot negativ eller positiv förekomst av dOA misstänkas. Exteriöra avvikelser har tidigare nämnts som en orsak till uppkomsten av Spatt. Axelsson et al (2001) visade en signifikant koppling mellan tarsalvinkel, ålder och radiologiska fynd av spatt. Fördelningsdata mellan bakben som framkom i projektet var lika de fynd Axelsson et al (1998) gjorde i sin studie där båda bakbenen var affekterade i 53 % av fallen där radiologiska förändringar kunde ses. Tydligt i denna studie är att de specifika hästar som är affekterade av artikulära förändringar inte är det i enskilda leder och att påvisade förändringar sannolikt kan betraktas som spattförändringar men detta kan inte bekräftas förrän efter histologiskt genomförd undersökning. För att belysa om närvarande MRT-förändringar beror på just en konformationsstörning eller om annan bakomliggande orsak som en sjukdom av annan art som osteochondros eller metabol störning, vilka skulle kunna leda till en broskabnormalitet, krävs svar från histologiska och morfometriska undersökningar. Sannolikheten att förändringar belysta i detta arbete har en nutritionell bakgrund finns men mycket talar emot detta då samtliga individer har vistats i samma miljö och kan antas ha haft en mycket likartad foderstat.

Huvudhypotesen för studien var som ovan nämnts att undersöka huruvida förändringar kan ses redan vid tidig ålder. Resultaten visar att man kan se förändringar redan vid tidig ålder hos islandshästen med hjälp av MRT. Av detta kan en slutsats dras att MRT teoretiskt är ett bra diagnostiskt hjälpmedel som kan användas vid dOA diagnostik. Dock måste i studien påvisade förändringar konfirmeras med mikroskopi som referensstandard för att man med större säkerhet kan påvisa att förändringarna kan kopplas till dOA. Flera problem än så kvarstår dock att komma runt innan detta blir verklighet. Utöver de rent praktiska att det i dagsläget inte finns stående hög-Teslaenheter samt att kostnaderna och riskerna överstiger den faktiska vinsten av att på ett tidigt stadium diagnostisera påbörjan till dOA, är frågan om det är till nytta att få denna information. En möjlighet vore att använda ett liggande hög-Tesla system, ett kvarstående problem är dock som ovan nämnt de långa sekvenstiderna (>60 minuter) där dessutom full anestesi utgör ett riskmoment. Dessutom kvarstår faktumet att det i realiteten kan röra sig om ett intermitterant problem och att därmed skulle ett högt falskt positivt värde erhållas vid rutinmässiga undersökningar. Detta i sin tur skulle kunna påverka bland annat försäkringspremier.

Utöver de rent praktiska problemen finns det också frågor gällande diagnostiska metoder. Författaren som granskade bilderna initialt hade innan påbörjad studie mycket begränsad erfarenhet av att tolka magnettomografiska bilder. Något som noterades i studien var svårigheten att skilja mellan osteofyter och postmortala förändringar som luft intraartikulärt vilket i vissa fall gav strukturer som liknade osteofytformationer. I vissa sekvenser, till exempel WATSf, förelåg också stundtals problem att identifiera osteofyter då ingen klar övergång mellan mjukdelar och benvävnad alltid kunde identifieras. För att komma tillrätta med detta problem skulle det vara behjälpligt att korrelera MRT fynd med CT för att bekräfta eller avfärda förändringar i skelettvävnad. Vissa MRT-sekvenser kan ge falska positiva förändringar gällande osteofytära förändringar. Dock skulle CT huvudsakligen syfta till att avfärda artefakter och konfirmera fynd gjorda med MRT. Olive et al (2010) visar i sin studie där CT jämförs med MRT och slätröntgen att MRT är en känsligare metod vid detektion av osteofyter, framför allt mindre sådana. I denna studie användes dock andra sekvenser. Dessutom analyserades tarsalleder i denna studie till skillnad från i Olives studie där kotleder studerades vilka har en mjukare, rundare kant vilket ger en försvårad identifikation av osteofyter.

Ett observandum i denna studie är den stora andelen förtjockade ledbrosk (n=19) kontra antalet registrerade avsmalnade ledutrymmen (n=3). Branch et al (2007) beskriver huvudsakligen fynd av avsmalnat ledbrosk och ledbrosk med ändrad signalintensitet vid påvisade ledabnormaliteter snarare än förtjockat ledbrosk. Watrous et al (1991) visade histologiskt en hypertrofi av chondrocyter samt en inflammatorisk process vilket ytterligare ökar brosktjockleken i affekterat område. Vidare beskrivs i dennas studie att oregelbunden subchondral kant inte kunde ses hos några leder som klassificerades som normala. Detta stämmer inte överens med ovan resultat, där just oregelbunden subchondral kant kan ses som tredje vanligaste fyndet. Calvo et al (2001) beskriver å andra sidan i sin studie, där ett antal kaniner efter genomförd meniskoektomi påvisade bland de tidigaste förändringarna en ökad ledbrosktjocklek och menar att detta skulle vara den första påvisbara förändringen vid OA. Detta finner också stöd i det faktum att Watrous et al (1991) såg histopatologiska förändringar med ökat vatteninnehåll i ledbrosk. De förändringar som sågs i denna studie kan alltså vara tecken på ett tidigt stadium av osteoartrit.

Efter att författaren genomfört bildanalysen själv på blindade bilder genomförde även dennes handledare en undersökning av samma bilder med samma diagnostiska grund men med mycket större erfarenhet. Resultaten från den senares undersökning avvek från författarens då även subtila misstänkta förändringar togs i beaktande vilket inte ingick i denna studie då endast tydliga tecken som kan kopplas till dOA godtogs som positiva. Handledaren graderade bilderna efter lindriga/ osäkra, måttliga och kraftiga förändringar. Om kolumnen för lindriga/ osäkra förändringar, alltså de subtila subtraherades från protokollet kom resultaten att likna varandra med undantag för ett fåtal ben. I slutändan var skillnaden så pass liten att konklusionen kunde dras att även personer med mindre erfarenhet gällande MRT- bilddiagnostik skulle kunna använda MRT i diagnostiken. I slutet av författarens diagnostiska protokoll kom vissa bedömningar av positiva dOA-förändringar mer likna de som av handledaren bedömdes som subtila än i början av bedömningsprotokollet. Detta har troligen sin grund i att författaren succesivt



lärde sig att se även mer subtila förändringar allt eftersom. Ett intressant projekt för framtida examensarbeten skulle vara en studie liknande denna men där bildmaterialet granskas ytterligare en eller flera gånger med en tidsperiod emellan och på så sätt se om liknande resultat erhålls. Denna typ av studie har gjorts av Labens et al (2007) där nio hästpraktiserande veterinärer vid två tillfällen fick granska ett antal röntgenbilder av has utifrån ett antal parametrar. Syftet med denna studie var i det här fallet att utveckla en bedömningsskala för dOA. En liknande studie men med MRT material skulle kunna bidra till en bedömningsskala även för denna typ av diagnostik men skulle framför allt vara intressant för att undersöka en persons förmåga att kontinuerligt bedöma likartat. Projektet skulle kunna utföras som detta där en person med begränsad erfarenhet av MRT bildtolkning utför upprepade bedömningar eller rikta sig mer mot personer som dagligen bedömer eller kommer att bedöma denna typ av bilder på en daglig basis, till exempel radiologispecialister eller klinikveterinärer med tillgång till MRT-apparatur.

I framtiden kan studier där MRT fynd kopplas till radiologiska fynd från samma hästar vara intressant. Även studier där punkter av intresse i positiva MRT-bilder kan konfirmeras med hjälp av mikroskopi gärna i kombination just med radiologiska fynd. Ett sätt att komma till rätta med både frågan om det i ett tidigt stadium rör sig om patologiska förändringar med en intermittent inflammation som under hästens uppväxt repareras skulle kunna vara en studie som löper över en längre tidsperiod med regelbundna MRT- scannningar. Gärna i kombination med CT och röntgen. Alla dessa studier skulle även bidra till en bättre diagnostisk grund gällande den radiologiska patologi bakom OA. Inte bara studier där frågeställningen ligger på radiologisk och/eller patofysiologisk diagnostik utan även ur klinisk, hältidiagnostisk synvinkel kan vara av intresse. I denna studie utfördes inga kliniska undersökningar av hästarna som togs fram för projektet utan endast radiologisk, patologisk och exteriör bedömning. I en studie där hästar följs under längre tid skulle det kunna vara av värde att kunna koppla ihop bilddiagnostiska och patologiska förändringar med objektiva kliniska förändringar registrerade med till exempel "lamness locator" eller andra tillvägagångssätt för hältidiagnostik. Denna typ av studie skulle vara extra intressant då Axelsson et al (1998) pekar på en statistisk signifikant relation mellan palperbara förändringar, positiva flexionstest, hälta och förekomsten av radiologiska fynd av dOA. I deras studie sågs även en ökad hälta kopplad till ökad proportion radiologiska fynd.

## **SLUTSATS**

MRT kan användas vid detektion av förändringar i tarsallederna hos individer vid 2 ½ års ålder men ytterligare studier krävs för att karaktärisera vilken typ av förändring det rör sig om.

För att bekräfta en ärftlighet krävs mer material än som presenteras i denna studie och föräldrar som diagnostiserats med förändringar, gärna även dessa genom MRT i kombination med histopatologi. Detta för att undvika falska avvikelser inom denna grupp som kan påverka resultatet vid granskning av avkomman.

## **TACK**

Ett stort tack till alla som har möjliggjort detta projekt. Tack till Sigrídur Björnsdóttir som enträget tillsammans med Sisso Einarsson har samlat ihop materialet som hela projektet bygger på. Ett stort tack till familjen Einarsson i Syðra Skörðugili som med ett stort hjärta har välkomnat mig och bistått både med husrum och transportmöjligheter, men framförallt en enastående upplevelse på Island.

Ett extra tack till min handledare Charles Ley som med otroligt tålamod och långa timmar av upprepade frågor har guidat mig genom mången hinder i MRT-ns värld.

## LITTERATURFÖRTECKNING

<sup>1)</sup> EQ2 standing MRT 0,27T, Hallmarq Veterinary Imaging Ltd, Unit 5, Bridge Park, Guildford, Surrey, GU4 7BF, United Kingdom

<sup>2)</sup> Intera 1,5T, P.O. Box 10.000, 5680 DA Best, Netherlands

<sup>3)</sup> Minitab 15, State College, Pennsylvania

Anastasiou A., Skioldebrand, E., Ekman, S., Hall, L.D. (2003) *Ex vivo magnetic resonance imaging of the distal row of equine carpal bones: assessment of bone sclerosis and cartilage damage*. Vet. Radiology & Ultrasound, Vol 44, No. 5, 2003, 501-512.

Axelsson M., Björnsdóttir S., Eksell P. et al (2001) *Riskfactors associated with hindlimb lameness and degenerative joint disease in the distal tarsus of Icelandic horses*. Equine Vet J 33 (1), 84-90

Axelsson M., Eksell P., Ronéus B., Broström H., Häggström J. och Carlsten J. (1998) *Relationship between hind limb lameness and radiographic signs of bone spavin in Icelandic horses in Sweden*. Acta vet. scand, 39, 349-357

Björnsdóttir, S. (2002) *Bone spavin in Icelandic horses: aspects of predisposition, pathogenesis and prognosis*. Doctoral thesis, Swedish University of Agricultural Sciences, Uppsala: SLU Service/Repro ISBN: 91 576 6382 3 ISSN:1401-6257

Björnsdóttir, S. Axelsson, M. Eksell, P. Sigurdsson, H. Carlsten, J. (2000<sup>a</sup>). *Radiographic and clinical survey of degenerative joint disease in the distal tarsal joints in Icelandic horses*. Equine vet. J, 32 (3), 268-272.

Björnsdóttir, S. Árnason, T. Axelsson, M. Eksell, P. Sigurdsson, H. Carlsten, J. (2000<sup>b</sup>) *The heritability of degenerative joint disease in the tarsal joints in Icelandic horses*. Livestock Production Science 63, 77-83

Björnsdóttir, S. Ekman, S. Eksell, P. Lord, P. (2004) *High detail radiography and histology of the centrodistal tarsal joint of Icelandic horses age 6 months to 6 years*. Equine vet. J., 36 (1), 5-11

Bushberg, J. T. , Seibert A. J. , Leidholdt E. M., Boone J.M., *The essential physics of medical imagin*. 2a uppl (2002) Philadelphia: Lippincott & Wilkins ISBN: 0-683-30118-7

Byam- Cook, K. L. Singer E. R. (2009). *Is there a relationship between clinical presentation, diagnostic and radiographic findings and outcome in horses with osteoarthritis of the small tarsal joints?* Equine vet. J. 41(2), 118-123

Calvo E., Palacios I., Delgado E., Ruiz-Cabello J., Hernández P., Sánchez-Pernaute O., Egido J. och Herrero-Beaumont G. (2001). *High- resolution MRT detects cartilage swelling at the early stages of experimental osteoarthritis*. Osteoarthritis and cartilage, 9(5), 463-472

<sup>a</sup>Crevier-Denoix N., Pourcelot P. , Erlinger D., Concordet D., Lagache C., Ricard A., Tavernier L. och Denoix J. M. (2005) *Comparison of the Conformation of 20 International Level and the 20 Low Level Jumping Horses Using a 3-D Video Morphometric Measurement Method*, Journal of Veterinary Medicine Series C: Anatomia, Histologia, Embryologia 34 (1), 13-13

- <sup>b</sup>Crevier-Denoix N., Pourcelot P., Concordet D., Erlinger D., Ricard A., Tavernier L. och Denoix J. M (2005) *Application of a 3D morphometric method to the follow up of conformational changes with growth and the study of the correlations between morphology and performance*. 56 Meeting of the EAAP, Uppsala, June 5-8, Book of Abstract s.332.
- D`Anjou M. A., Moreau M., Troncy É., Martel- Pelletier J., Abram F., Raynauld J-P., Pelletier J-P (2008) *Osteophytosis, subchondral bone sklerosis, joint effusion and soft tissue thickening in canine experimental stifle osteoarthritis: Comparison between 1,5T magnetic resonance imaging and computer radiography*. *Veterinary Surgery* 37 (2), 166-177
- Dyce, K.M., Sack, W.O. och Wensing C.J.G. *Textbook of veterinary anatomy*. 3e uppl (2002), Philadelphia: Saunders
- Eksell, P., Axelsson M., Broström H., Ronéus, B., Häggström J., Carlsten, J.(1998) *Prevalence and risk factors of bone spavin in Icelandic Horses in Sweden: A radiographic field study*. *Acta vet. Scand.*, 39 (3), 339-348
- Getty R. (1975) *Sisson and Grossman´s; The anatomy of the domestic animals*. 5e uppl. Philadelphia: Saunders ss. 311-316 & 370- 374
- Guermazi A., Hunter J. D., Roemer F. W. *Plain radiography and magnetic resonance imaging diagnostics in osteoarthritis: validated staging and scoring*. *J Bone Joint Surg Am*, 91 sl 54-62
- Johnston S. A., (1997) *Osteoarthritis; Joint anatomy, physiology and pathobiology* *Veterinary clinics of North America: small animal practice*. Vol 27. No. 4 July 1997- Philadelphia: Saunders company
- Labens, R., Innocent, G. T., Voûte, L. C. (2007) *Reliability of a quantitative rating scale for assessment of horses with distal tarsal osteoarthritis*. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 48, ( 3), 204-211
- Libicher M., Ivancic M., Hoffmann V., Wolfram W., (2005) *Early changes in experimental osteoarthritis using Pond- Nuki dog model; technical and initial results of in vivo MR imaging*. *Eur Radiol* 15 (2),390-394
- Lipton M. (2008). *Totally accessible MRT*. New York: Springer. ISBN: 978-0-387-48895-0.
- McIlwraith C.W. och Trotter. G. W. (1996) *Joint disease in the horse*. Philadelphia; W.B. Saunders Company. ISBN: 0-7216-5135-6
- Murray, R. C. Blunden. T. S. Schramme, M. C. Dyson, S. J. (2006). *How does magnetic resonance imaging represent histologic findings in the equine digit?* *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 47, 17-31.
- Murray, R. C., Branch M. V, Tranquille C., Woods S.(2005) *Validation of magnetic resonance imaging for measurement of equine articular cartilage and subchondral bone thickness*. *AJVR*, 66, (11), 1999-2005
- Murray, R. C., Branch M. V., Dyson S. J., Parkin T. D. H. & Goodship A. E. (2007) *How does exercise intensity and type affect equine distal tarsal subchondral bone thickness?* *J Appl Physiol* 102: 2194-2200,
- Nationalencyklopedin, Hemsida.[online](2010-0913)Tillgänglig:  
<http://www.ne.se/magnetisk-resonanstomografi> [2010-09-13]
- Olive J., D`Anjou M-A, Alexander K., Laverty S., Theoret C. (2010) *Comparison of magnetic resonance imaging, computed tomography, and radiography for assessment of noncartilaginous changes in equine metacarpophalangeal osteoarthritis*. *Veterinary Radiology & ultrasound* 51(3), 267-279

- Peterfy C. G., Guerhazi A., Zaim S., Tirman P. F. J., Miaux Y., White D., Kothari M., Lu Y., Fye K., Zhao S., Genant H. K.. (2003) *Whole- organ magnetic resonance imaging score (WORMS) of the knee in osteoarthritis*. *Osteoarthritis and Cartilage* 12 (3), 177-190.
- Ross, W. M., Dyson J. S. (2003) *Diagnosis and management of lameness of the Horse*. Missouri: Saunders, ISBN 0-7216-8342-8
- Stashak, S. (2002) *Adams lameness in Horses*. 5e uppl. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, ISBN: 0-683-07981-6
- StatPlus 2007 professional help, hemsida. Online tillgänglig (20101031):  
[http://www.analystssoft.com/en/products/statplus/content/help/src/analysis\\_nonparametric\\_statistics\\_cochranq\\_test.html](http://www.analystssoft.com/en/products/statplus/content/help/src/analysis_nonparametric_statistics_cochranq_test.html)
- Tidwell Amy S. (1999) *Advanced imaging concepts: A pictorial glossary of CT and MRT technology*. *Clinical techniques in small animal practice* 14, (2) 65-111.
- Watrous, B. J. , Huktgren B. D., Wagner P. C. (1991) *Osteochondrosis and juvenile spavin in equids*. *Am J Vet Res*, 52(4 ), 607-612.
- Weisbrode Steven E.. (2007) *Pathology of Veterinary Disease*. Kap 16, pp. 1100-1103, 4e uppl. St. Louis; MOSBY. ISBN: 978-0-323-02870-7
- Westbrook, C., Kaut Roth, C. Talbot, J. (2005). *MRT in practice*. 3e uppl. Oxford: Blackwell Publishing Inc.
- Widmer W. R., Buckwalter A. K., Hill M. A., Fessler J. F., Ivancevich S. (1999) *A technique for magnetic resonance imaging of equine cadaver specimens*. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 40 (1), 10-14
- Zhao, J., Link, M. T. (2009) *MRT in Degenerative Arthritides, structural and clinical aspects*. ;Ann. N.Y. Acad. Sci. 1154, 115-135
- Zubrod, C. J., Schneider R. K., Tucker R. L., Gavin P. R., Ragle C. A., Farnsworth K. D. (2004) *Use of magnetic resonance imaging for identifying subchondral bone damage in horses: 11 cases (1999–2003)* *J Am Vet Med Assoc*, 224:411-418