

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

DIJAGNOSTIČKI ULTRAZVUK U PROCJENI UPALNE AKTIVNOSTI U REUMATOIDNOM ARTRITISU ROLE OF DIAGNOSTIC ULTRASOUND IN ASSESSMENT OF DISEASE ACTIVITY IN RHEUMATOID ARTHRITIS

Nadica Laktašić Žerjavić ♦ Porin Perić

Sažetak

Napredak tehnologije u ultrazvučnoj dijagnostici mišićnokoštanog sustava omogućio je visoku osjetljivost i specifičnost dijagnostičkog ultrazvuka u detekciji upale i destruktivnih promjena u reumatoidnom artritisu, a s druge strane primjena biološke terapije u liječenju reumatoidnog artritisa dovela je do potrebe za razvojem sve osjetljivijih i pouzdanijih mjernih instrumenata za procjenu učinkovitosti liječenja. Tako je ultrazvuk nadopunjen power doplerom prepoznat prvo

u kliničkim istraživanjima, a potom i u svakodnevnoj kliničkoj praksi, kao metoda procjene aktivnosti bolesti u bolesnika s reumatoidnim artritisom. Stoga je u članku dan poseban naglasak na primjenu dijagnostičkog ultrazvuka nadopunjenog upotrebom power doplera u procjeni aktivnosti bolesti što pomaže u donošenju terapijske odluke i praćenju bolesnika s reumatoidnim artritisom, a s krajnjim ciljem postizanja remisije bolesti.

Ključne riječi

ultrazvuk, power dopler, reumatoidni artritis, aktivnost bolesti, učinkovitost liječenja

Summary

Since biologics have been introduced for the treatment of rheumatoid arthritis a need for reliable imaging modality to assess treatment efficacy have been opened. In the last years through technological advances diagnostic ultrasound has become highly sensitive and specific method for detection of inflammatory and destructive changes in rheumatoid arthritis. Thus, high resolution

ultrasound enhanced by power Doppler has been recognized in clinical studies and in every day work as useful method for assessment of disease activity. Here we give special interest in application of diagnostic ultrasound enhanced by power Doppler for assessment of inflammatory activity, therapeutic decision and monitoring to attain remission in rheumatoid arthritis patients.

Keywords

ultrasonography, power Doppler, rheumatoid arthritis, disease activity, therapy monitoring

Uvod

Dijagnostički ultrazvuk (UZV) visoke rezolucije nadopunjen power doplerom (PD) postao je uobičajena metoda oslikavanja za rano otkrivanje sinovitisisa (tj. za rano postavljanje dijagnoze), zatim za procjenu aktivnosti etablirane bolesti te time i za praćenje učinkovitosti različitih modaliteta liječenja (posebice biološke terapije), zatim za procjenu progresije strukturnih oštećenja - erozija i u konačnici za utvrđivanje remisije bolesti kao krajnjeg cilja liječenja bolesnika s reumatoidnim artritisom (RA) (1-5). Navedeno je omogućeno značajnim tehnološkim napretkom UZV aparata za mi-

šićnokoštani sustav. Tako danas UZV nadopunjen PD predstavlja osjetljivu metodu za prikaz osnovnih patoloških procesa u RA, tj. za prikaz izljeva i zadebljanja sinovijalne ovojnice u zglobovima i oko tetiva, zatim za prikaz erozija kosti te za prikaz povećanog protoka u sinovijalnoj ovojnici. Za postavljanje dijagnoze kao i za potvrdu remisije bolesti uputno bi bilo UZV nadopunjenim PD pregledati što više zglobova (po mogućnosti sve dostupne i u RA zahvaćene zglobove) čime se postiže velika osjetljivost pretrage no to je vremenski vrlo zahtijevno i često neprikladno u svakodnevnoj kliničkoj

praksi pa se pregled često ograničava na bolne i/ili otečene zglobove (6-14). S druge strane za procjenu aktivnosti bolesti u bolesnika s RA do danas je razvijeno nekoliko ultrazvučnih bodovnih sustava kojima je pregled ograničen na manji broj reprezentativnih zglobova kako bi se skratilo vrijeme pregleda i omogućila njihova primjena u svakodnevnoj kliničkoj praksi bez značajnijeg umanjenja njihove osjetljivosti u procjeni aktivnosti bolesti (15,16).

T2T strategija (eng. *treat to target*) liječena RA ima za cilj u što kraćem vremenu postizanje kontrole

Procjena aktivnosti bolesti u reumatoidnom artritisu.

UZV tehnika pregleda zglobova u reumatologiji uključuje pregled anatomskih struktura u B-modu, tzv. sivoj skali (SS-UZV, eng. *gray-scale ultrasound - GSUS*) i detekciju protoka pomoću doplerskih modaliteta, primarno PD (PD-UZV, eng. *power Doppler ultrasound - PDUS*). UZV nadopunjen PD je osjetljiv instrument za detekciju promjena u okozglobnim i zglobnim mekotivnim strukturama kao i na površini kosti. 2005. godine radna skupina za procjenu ishoda u reumatologiji, odnosno OMERACT UZV radna skupina (eng. *The OMERACT US group; OMRAC - The Outcome Measures in Rheumatology*) publicirala je konsenzus kojim su jasno definirani osnovni patološki procesi u upalnom artritisu (19). U RA bitno je prepoznati izljev, sinovijalnu hipertrofiju, tenosinovitis i erozije. *Izljev* je definiran kao abnormalan hipoehogen ili anehogen intraartikularni materijal koji je pomičan i kompresibilan, ali u njemu se ne prikazuje PD signal. *Sinovijalna hipertrofija* predstavlja abnormalano hipoehogeno intraartikularno tkivo koje nije pomično i koje je slabo kompresibilno i unutar kojeg se može prikazati PD signal. *Tenosinovitis* je hipoehogeno ili anehogeno zadebljano tkivo, sa ili bez prisutnosti izljeva između tetive i ovojnice tetive, a koje se prikazuje na dvije okomite ravnine i može pokazivati znakove protoka na PD. *Erozija* je intraartikularni prekid kontinuiteta površine kosti koji se prikazuje u dvije okomite ravnine (19).

UZV pregled u reumatologiji nezamisliv je bez upotrebe doplera (eng. *Doppler mode*) koji se temelji na Dopplerskom efektu, a opisuje ga povećanje frekvencije zvuka pri refleksiji UZV od objekta koji se kreće prema sondi i odnosno smanjenje frekvencije kada se objekt kreće od sonde. Obojeni dopler (eng. *colour Doppler*) kombinira doplerski efekt s prikazom u živom vremenu tj. informacija s doplera integrira se sa slikom u sivoj skali uz kodiranje protoka bojom (crveni signal - protok prema sondi, plavi signal - protok od sonde). Za prikaz protoka malih brzina u malim krvnim žilama koristi se PD (eng. *power Doppler*) što je posebno važno u reumatologiji za detekciju protoka u sinovijalnoj ovojnici. Na PD-u protok se prikazuje samo jednom bojom (naj-

bolesti tj. remisije bolesti što se postiže redovitim periodičkim pregledima bolesnika na kojima se vrši procjena aktivnosti i progresije bolesti te učinkovitosti liječenja s ciljem modifikacije terapije do postizanja remisije bolesti. Čini se da UZV nadopunjen power doplerom, uz ostale instrumente praćenja aktivnosti bolesti (SE, CRP, broj bolnih i otečenih zglobova, DAS28, HAQ), može značajno pridonijeti donošenju ispravne i pravovremene terapijske odluke i time potpomoći ostvarivanju T2T strategije i u konačnici dovesti do boljeg ishoda bolesti (17,18).

češće crvenom) neovisno o smjeru protoka u odnosu na sondu. Prikazivanjem i kvantifikacijom protoka na PD-u možemo procijeniti aktivnost sinovitisa u svakom pojedinom zglobu te pratiti učinkovitost liječenja (učinkovitost liječenja dovodi do negativizacije protoka na PD-u) (6,20-23). Aktivnost sinovitisa pomoću PD procjenjuje se semikvantitativno ovisno o broju signala, zatim ovisno o tome jesu li ti signali pojedinačni ili konfluiraju te o površini zgloba u kojoj se signali prikazuju (stupanj 0-3; 0=odsutan, nema signala; 1=blagi sinovitis, prikaz jednog ili nekoliko pojedinačnih signala; 2=umjereni sinovitis, konfluirajući signali; 3=teški sinovitis, signali prisutni u više od 50% površine zgloba). Treba znati da nije svaki signal unutar zgloba ujedno i patološki. Današnji moderni UZV aparati omogućuju prikaz protoka u tzv. žilama hranilicama (eng. *feeding blood vessels*). Kako su angiogeneza i hipervaskularizacija sinovijalne membrane glavni patološki mehanizam odgovoran za invazivna svojstva reumatoidnog panusa (24-26) postoji jasan odnos između aktivnosti upale i sinovijalne vaskularizacije što čini procjenu protoka PD-UZV opravdanim načinom procjene aktivnosti sinovitisa u RA (27).

Usporedba između UZV i drugih dijagnostičkih metoda, klasičnog RTG, CT, MR, scintigrafije kosti tehnicijem potvrdila je validnost UZV u detekciji sinovijalne upale uz značajno poboljšanje senzitivnosti i specifičnosti korištenjem doplerske tehnologije - PD (28-30). UZV nadopunjen PD i MR nedvojbeno su značajno osjetljiviji u detekciji sinovitisa i erozija u odnosu na klinički pregled i konvencionalne RTG snimke. Stoga u slučaju urednog konvencionalnog RTG nalaza za potvrdu/isključenje dijagnoze upalnog artritisa nepohodno je učiniti UZV pregled nadopunjen PD. Istraživanja ukazuju da je osjetljivost UZV nadopunjenog PD i MR podjednaka u detekciji sinovitisa (29) no MR je osjetljiviji u detekciji erozija kosti te jedini može pokazati preteče erozija kroz prikaz edema kosti. U istraživanjima procjena aktivnosti bolesti pomoću UZV nadopunjenog PD pokazuje statistički značajno bolju povezanost s radiografskom progresijom (napredovanjem erozivnih promjena zglobova) u odnosu na klinički pregled i

laboratorijske pokazatelje upalne aktivnosti (SE, CRP, DAS28) što UZV nadopunjen PD svrstava u osjetljivu i pouzdanu metodu za procjenu ishoda i dugoročno praćenje bolesnika s RA (3). Loeuille i suradnici pokazali su da ultrazvučni bodovni sustav za procjenu sinovitisa koji uključuje SS-UZV i PD-UZV procjenu bolje korelira s radiografskim Sharpovim indeksom nego DAS28 te da bolje predviđa progresiju destruktivnih zglobnih promjena od DAS28 indeksa (31). Također UZV pregled nadopunjen PD važan je u razlikovanju aktivne i inaktivne upale u bolesnika s kliničkom remisijom bolesti te se time uvodi i pojam ultrazvučne remisije bolesti (4,32).

Nema opće prihvaćenog UZV protokola za procjenu aktivnosti bolesti u RA (33), no svi protokoli uključuju pregled pojedinih malih zglobova šaka, a većina i stopala, pri čemu je potrebno koristiti linearnu sondu visoke rezolucije i frekvencije od najmanje 10 MHz (10-20 MHz) uz mogućnost korištenja PD. Uobičajeno se UZV vrši procjena ručnih (RC) zglobova, metakarpofalangealnih (MCP), proksimalnih interfalangealnih (PIP) i metatarzofalangealnih (MTP) zglobova uz točno pozicioniranje sonde i bolesnika pri pregledu te sistematičnost pregleda zglobova čime se postiže standardizacija pregleda i reproducibilnost nalaza. Za pregled RC zgloba koristi se sagitalni uzdužni prikaz s dorzalne/ekstenzorne strane zgloba u ravnini s ekstenzornim tetivama i s 3. metakarpalnom kosti. Pojedini indeksi uključuju i procjenu tenosinovitisa s ekstenzorne, fleksorne i ulnarne strane ručnog zgloba. Za prikaz izljeva i sinovijalne hipertrofije te protoka na PD pri pregledu MCP i PIP zglobova šaka koristi se sagitalni uzdužni prikaz s dorzalne/ekstenzorne i/ili palmarne/fleksorne strane u položaju ekstenzije zgloba. Pojedina istraživanja ukazuju da je prikaz MCP i PIP zglobova s fleksorne/palmarne strane osjetljiviji za prikaz sinovitisa (34). Dodatnim prikazom MCP zglobova s dorzalne/ekstenzorne strane u položaju fleksije zgloba može se bolje detektirati prisutnost erozija u zglobu. Sagitalni uzdužni prikaz s dorzalne/ekstenzorne strane i/ili plantarne/fleksorne strane MTP zglobova u položaju ekstenzije zgloba koristi se za prikaz izljeva i sinovijalne hipertrofije te protoka na PD te za prikaz erozija koje se ipak bolje prikazuju s plantarne strane uz napomenu da je pri pregledu MTP zgloba 5. prsta za punu evaluaciju erozija potrebno zglob pregledati sa svih strana, tj. i s lateralne strane. Također ponekad je radi dorzalne subluksacije MTP zglobova UZV pregled moguće učiniti jedino s plantarne/fleksorne strane. Kako je pregled svih navedenih zglobova vremenski zahtijevan osmišljeni su različiti UZV protokoli i bodovni sustavi kojima se pokušao broj pregledanih zglobova smanjiti na reprezentativan broj koji će biti dovoljno osjetljiv za detekciju sinovitisa i dobro korelirati s općom aktivnosti bolesti te biti pogodan za

primjenu u svakodnevnoj kliničkoj praksi. U navedenim UZV protokolima i bodovnim sustavima intenzitet sinovitisa se procjenjuje semikvantitativno kako na svojoj skali tako i pomoću PD (stupanj 0-3) (1,15,35,36). Na svojoj skali procjena sinovitisa vrši se na osnovi prikaza izljeva u zglobu i/ili zadebljanja sinovijalne ovojnice zgloba. Na power dopleru procjena sinovitisa vrši se na osnovi procjene jačine protoka krvi detektibilnog u sinoviji. Erozijske i tenosinovitis/peritendinitis najčešće se ocjenjuju samo kao prisutni ili odsutni.

Naredo i suradnici predložili su pojednostavljenu 12-zglobni UZV protokol za procjenu opće upalne aktivnosti u RA koji uključuje oba ručna zgloba, 2. i 3. MCP i PIP zglob šaka te oba koljena (15,37). Nedostatak ovog protokola je što ne uključuje MTP zglobove stopala od kojih je čini se najvažnije pregledati 2. i 5. MTP zglob (1. MTP zglob se isključuje radi često prisutnih degenerativnih promjena, a 5. uključuje jer su tu najčešće prisutne upalne promjene u RA).

Backhaus i suradnici predložili su još pojednostavljeniji 7-zglobni UZV protokol (tzv. njemački UZV7 protokol; eng. *German US7 score*) (16). Oni su uvidjeli potrebu evaluacije zglobova stopala (a ne samo šaka), no kako bi se smanjio ukupan broj zglobova koji se pregledavaju ovaj protokol uključuje pregled zglobova šaka i stopala samo na dominantno zahvaćenoj šaci i stopalu (RC zglob, 2. i 3. MCP i PIP zglob dominantne šake te 2. i 5. MTP zglob dominantnog stopala - ukupno 7 zglobova). Prema ovom protokolu za procjenu sinovitisa i tenosinovitisa na svojoj skali (SS-UZV, eng. *GSUS*) RC zglob se pregledava s dorzalne (paralelno s ekstenzornim tetivama), palmarne (paralelno s n. medijanusom) i ulnarne strane (paralelno s m. ekstenzor carpi ulnaris). MCP zglobovi se pregledavaju s dorzalne strane za procjenu sinovitisa te s palmarne strane za procjenu peritendinitisa. Erozijske MCP zglobova se procjenjuju s dorzalne i palmarne strane (2. MCP dodatno i s radijalne strane). PIP zglobovi šaka pregledavaju se s palmarne strane za procjenu sinovitisa te s dorzalne i palmarne strane za procjenu erozija. MTP zglobovi se pregledavaju s dorzalne strane za procjenu sinovitisa, a s dorzalne i plantarne strane za procjenu erozija uz nadopunu da se 5. MTP zglob za procjenu erozija gleda dodatno s lateralne strane. Sinovitis na svojoj skali svih navedenih zglobova (SS-UZV zbroj, eng. *GSUS score*) procjenjuje se semikvantitativno (0=odsutan, 1=blagi, mala količina anehogenog/hipoehogenog materijala ispod zglobne kapsule; 2=umjereni, zglobna kapsula je elevirana paralelno s razinom zglobnog prostora; 3=teški, jaka distenzija zglobne kapsule). Tenosinovitis/peritendinitis i erozijske procjenjuju se kao prisutne ili odsutne (bodovanje 1 ili 0). Svi navedeni zglobovi dodatno se evaluiraju pomoću PD (PD-UZV zbroj, eng. *PDUS score*) i to RC, MCP, PIP zglobovi šaka s palmarne i dorzalne

strane, a MTP zglobovi stopala samo s plantarne strane. Najveći rezultat za sinovitis ovim bodovnim sustavom na SS-UZV (eng. *GSUS*) iznosi 27, a na PD-UZV (eng. *PDUS*) 39. Najveći rezultat za tenosinovitis/peritendinitis na SS-UZV (eng. *GSUS*) iznosi 7 i na PD-UZV (eng. *PDUS*) 21. Najveći rezultat za erozije iznosi 14. Uvidom u točan protokol pregleda zaključujemo da je on dosta zahtijevan iako se pregledava samo 7 zglobo-

Zaključak

Dijagnostički UZV nadopunjen PD kao neionizirajuća, dostupna i reproducibilna metoda oslikavanja predstavlja dragocjenu metodu u reumatologiji za procjenu aktivnosti bolesti u reumatoidnom artritisu te stoga nalazi svoju primjenu u svakodnevnoj klinič-

koj praksi kao nadopuna kliničkom pregledu pri procjeni učinkovitosti liječenja i donošenja terapijske odluke uz napomenu za potrebom postizanja konsenzusa oko općeprihvaćenog UZV protokola za procjenu aktivnosti bolesti.

Literatura

1. Ellegaard K, Torp-Pedersen S, Terslev L, Danneskiold-Samsøe B, Henriksen M, Bliddal H. Ultrasound colour Doppler measurements in a single joint as measure of disease activity in patients with rheumatoid arthritis - assessment of concurrent validity. *Rheumatology* 2009;48:254-7.
2. Iagnocco A, Filippucci E, Perella C. i sur. Clinical and ultrasonographic monitoring of response to adalimumab treatment in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2008;35:35-40.
3. Naredo E, Collado P, Cruz A. i sur. Longitudinal power Doppler ultrasonographic assessment of joint inflammatory activity in early rheumatoid arthritis: predictive value in disease activity and radiologic progression. *Arthritis Rheum* 2007;57:116-24.
4. Saleem B, Brown AK, Keen H. i sur. Should imaging be a component of rheumatoid arthritis remission criteria? A comparison between traditional and modified composite remission scores and imaging assessments. *Ann Rheum Dis* 2011;70:792-8.
5. Perić P, Laktašić Žerjavić N. The value of sonography and power Doppler in the detection of early arthritis. *Reumatizam* 2011;58:94-104.
6. Wakefield RJ, D'Agostino MA. Essential applications of musculoskeletal ultrasound in rheumatology. Expert Consult Premium Edition. Philadelphia: EULAR Saunders Elsevier. 2010:370.
7. Hayashi D, Guermazi A, Hunter DJ. Osteoarthritis year 2010 in review: imaging. *Osteoarthritis Cartilage* 2011;19:354-60.
8. Fornage BD. The case for ultrasound of muscles and tendons. *Semin Musculoskelet Radiol* 2000;4:375-91.
9. Bruyn GAW, Schmidt WA. How to perform ultrasound-guided injections. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2009;23:269-79.
10. Backhaus M. Ultrasound and structural changes in inflammatory arthritis: synovitis and tenosynovitis. *Ann NY Acad Sci* 2009;1154:139-51.
11. Farrant MJ, O'Connor PJ, Grainger AJ. Advanced imaging in rheumatoid arthritis. Part 1: synovitis. *Skeletal Radiol* 2007;36:269-79.
12. D'Agostino MA. Ultrasound imaging in spondyloarthropathies. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2010;24:693-700.
13. Laktašić Žerjavić N, Perić P. Ultrasonographic semiology - correlation between anatomy and sonography of musculoskeletal tissue. *Reumatizam* 2011;58:85-93.
14. Laktašić Žerjavić N, Perić P. Standardised ultrasound scanning of the shoulder - normal and basic pathological findings. *Reumatizam* 2010;57:54-61.
15. Naredo E, Rodríguez M, Campos C. i sur. Validity, reproducibility, and responsiveness of a twelve-joint simplified power Doppler ultrasonographic assessment of joint inflammation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008;59:515-22.
16. Backhaus M, Ohrndorf S, Kellner H. i sur. Evaluation of a novel 7-joint ultrasound score in daily rheumatologic practice: a pilot project. *Arthritis Rheum* 2009;61:1194-201.
17. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JWJ. i sur. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2010;69:631-7.
18. Schoels M, Knevel R, Aletaha D. i sur. Evidence for treating rheumatoid arthritis to target: results of a systematic literature research. *Ann Rheum Dis* 2010;69:638-43.
19. Wakefield RJ, Balint PV, Szkudlarek M. et al. Musculoskeletal ultrasound including definitions for ultrasonographic pathology. *J Rheumatol* 2005;32:2485-7.
20. Schmidt WA, Backhaus M. What the practising rheumatologist needs to know about the technical fundamentals of ultrasonography. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008;22:981-99.

21. Backhaus M, Burmester GR, Greber T. i sur. Guidelines for musculoskeletal ultrasound in rheumatology. *Ann Rheum Dis* 2001;60:641-9.
22. McNally EG. Ultrasound of the small joints of the hands and feet: current status. *Skeletal Radiol* 2008;37:99-113.
23. Iagnocco A, Epis O, Delle Sedie A. i sur. Ultrasound imaging for the rheumatologist. XVII. Role of colour Doppler and power Doppler. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26:759-62.
24. Pap T, Distler O. Linking angiogenesis to bone destruction in arthritis. *Arthritis Rheum* 2005;52:1346-8.
25. FitzGerald O, Bresnihan B. Synovial membrane cellularity and vascularity. *Ann Rheum Dis* 1995;54:511-5.
26. Koch AE. Angiogenesis: implications for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998;41:951-62.
27. Lindblad S, Hedfors E. Intraarticular variation in synovitis: local macroscopic and microscopic signs of inflammatory activity are significantly correlated. *Arthritis Rheum* 1985;28:977-86.
28. Backhaus M, Kamradt T, Sandrock D. i sur. Arthritis of the finger joints: a comprehensive approach comparing conventional radiography, scintigraphy, ultrasound, and contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum* 1999;42:1232-45.
29. Terslev L, Torp-Pedersen S, Savnik A. i sur. Doppler ultrasound and magnetic resonance imaging of synovial inflammation of the hand in rheumatoid arthritis: a comparative study. *Arthritis Rheum* 2003;48:2434-41.
30. Szkudlarek M, Narvestad E, Klarlund M, Court-Payen M, Thomsen HS, Ostergaard M. Ultrasonography of the metatarsophalangeal joints in rheumatoid arthritis: comparison with magnetic resonance imaging, conventional radiography, and clinical examination. *Arthritis Rheum* 2004;50:2103-12.
31. Loeuille D, Sommier JP, Michel-Batot C, Saulliere N, Rat AC, Dintinger H. i sur. ScUSI, an ultrasound inflammatory score predicts Sharps progression at 7-months in RA patients (abstract). *Arthritis Rheum* 2006;54 Suppl:S139.
32. Smolen JS, Aletaha D. Monitoring rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2011;23:252-8.
33. Dougados M, Jousse Jolin S, Mistretta F. i sur. Evaluation of several ultrasonography scoring systems of synovitis and comparison to clinical examination: Results from a prospective multicenter study of Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:828-33.
34. Vlad V, Berghea F, Libianu S. i sur. Ultrasound in rheumatoid arthritis: volar versus dorsal synovitis evaluation and scoring. *BMC Musculoskelet Disord* 2011;12:124.
35. Stone M, Bergin D, Whelan B, Maher M, Murray J, McCarthy C. Power Doppler ultrasound assessment of rheumatoid hand synovitis. *J Rheumatol* 2001;28:1979-82.
36. Ellegaard K, Torp-Pedersen S, Terslev L, Danneskiold-Samsøe B, Henriksen M, Bliddal H. Ultrasound colour Doppler measurements in a single joint as measure of disease activity in patients with rheumatoid arthritis assessment of concurrent validity. *Rheumatology* 2009, 48:254-7.
37. Naredo E, Bonilla G, Gamero F. i sur. Assessment of inflammatory activity in rheumatoid arthritis: A comparative study of clinical evaluation with grey scale and power Doppler ultrasonography. *Ann Rheum Dis* 2005;64:375-81.
38. Van der Heijde DM, van 't Hof M, van Riel PL, van de Putte LB. Development of a disease activity score based on judgment in clinical practice by rheumatologists. *J Rheumatol* 1993;20:579-81.