

ULTRASONOGRAFİNİN ROMATOLOJİK HASTALIKLARDA KLİNİK UYGULAMALARI

Uzm. Dr. Burak Erer

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, İstanbul

ÖZET

Son yıllarda, teknolojik gelişmelere paralel olarak, kas-iskelet sistemi ultrasonografisinin (KİSUS) romatizmal hastalıkların tanı ve tedavisinde kullanımı büyük ölçüde artış göstermiştir. Hastalıkların çok erken döneminde bir çok patolojiyi ortaya koyabilmesi ve hastalık aktivitesinin takibinde güvenilir bir sonlanım ölçütü olarak kabul edilmesi önemini artırmaktadır. Bu derlemede, KİSUS'a ait temel bilgiler, teknik özellikler ve klinik uygulamalarına ait bilgiler sunulmaya çalışılmıştır.

Anahtar kelimeler: Ultrasonografi, romatizmal hastalıklar, klinik uygulamalar.

ABSTRACT

Over the last few years, through the technological improvements, musculoskeletal ultrasonography (MSUS) has become an increasingly used imaging method in the diagnosis and management of rheumatic diseases. Its ability to detect many pathological conditions at the very early stages of the diseases and being a reliable and efficient tool for monitoring disease activity increase the importance of MSUS. This review discusses the issues connected with the MSUS including; basic requirements, technical equipments and clinical applications.

Keywords: Ultrasonography, rheumatic diseases, clinical applications.

GİRİŞ

Günümüzde kas-iskelet sistemi ultrasonografisi (KİSUS) romatologlar tarafından giderek artan sıklıkta, önemli ve aranan bir enstrüman olarak kullanılmaya başlanmıştır (1). Özellikle son yıllarda teknolojik gelişmelere paralel olarak altta yatan patolojiler daha açık tanımlanabilmekte ve klinik pratikte güvenilir şekilde uygulanabilmektedir. US hem fizik muayenenin bir uzantısı olarak hasta değerlendirmesinde, hem de klinik araştırmalarda objektif bir sonlanım ölçütü olarak kullanılabilir. US ile hastalıkların erken döneminde henüz direkt grafilerde saptanamayan sinovit, eklem içi sıvı artışı, kemik erozyonları ve kıkırdak hasarının gösterilmesi ve tendonların dinamik olarak değerlendirilmesi mümkün olabilmektedir. Ayrıca eklem içi enjeksiyonlarda ya da ince iğne aspirasyon biyopsisi sırasında doğru yere uygulama imkanı elde edilebilmektedir. İşlem sırasında radyasyon maruziyetine yol açmaması, bir çok planda görüntü elde edilebilmesi, kolaylıkla tekrarlanabilir olması, nispeten daha ucuz

ve invazif olmayan bir yöntem olması US'nin önemini artıran başlıca avantajları arasında sayılabilir.

US, power Doppler (PD) inceleme ile birleştirildiğinde, hastalık aktivite ve progresyonunun değerlendirilmesinde oldukça faydalı bilgiler sunmakta ve tedavinin şekillendirilmesinde romatologlara yardımcı rol üstlenmektedir (2-13). PDUS ile yumuşak doku ve sinoviyadaki kan akımı değişiklikleri ve inflamatuvar aktivitenin derecesi gösterilebilmektedir (14, 15). US'nin fizik muayeneden daha duyarlı ve güvenilir olduğu, hastalık aktivite indeksleri yanısıra yapısal hasarın progresyonu ile daha iyi bir korelasyon gösterdiği bir çok çalışma ile doğrulanmıştır (16-18). Bu durum US'de saptanan eklem içi sıvı artışı, sinovyal hipertrofi ve PD sinyal aktivitesinin hem erken hem de daha uzun süreli romatoid artrit (RA) hastalarında geçerli bir "biyomarker" olarak kullanılabileceğini göstermiştir (19-21).

Hastaların uygun şekilde değerlendirilmesinde ortak bir dilin oluşturulması ve farklı uygulamacılar tarafından tekrarlanabilirliğinin sağlanabilmesi amacı ile her bir eklem için uygun görüntüleme

planları belirlenmiştir (22). Bununla birlikte, US'de elde edilen görüntülerin hangisinin ne şekilde patolojik kabul edileceğinin belirlenmesi ve bu konuda yorum farklılığının ortadan kaldırılması için OME-RACT US grubu tarafından incelenen yapılarıdaki patolojik özellikler de ayrıca tanımlanmıştır (23). Tüm bu ortak değerlendirme kılavuzlarının ortaya konulması hem US'nin tanı ve takipteki geçerliliğini artırmayı hedeflemiş, hem de klinik çalışmalarda objektif bir gösterge olarak kullanılabilme fırsatını doğurmuştur.

TEKNİK ÖZELLİKLER

KİSUS'da yüksek kalite ve çözünürlükte ekipmanın kullanılması oldukça önemlidir. Tendon, ligaman ve küçük eklemler gibi yüzeysel yapıların incelenmesinde yüksek frekanslı (7.5-18 MHz), lineer prob kullanılması, omuz ya da kalça gibi daha büyük ve derin yerleşimli eklemlerin değerlendirilmesinde ise düşük frekanslı (3, 5-5 MHz) probların kullanılması daha iyi görüntü kalitesinin elde edilmesi için gereklidir (24, 25). US'de görüntü çözünürlüğü ile ses dalgalarının penetrasyonu arasında ters bir orantı bulunur. Yüksek frekanslı problar ile daha iyi seviyede bölgesel çözünürlük elde edilirken, bu tür problar ile düşük frekanslı problemlere göre daha yüzeysel bir penetrasyon elde edilir.

Kas-iskelet sistemi (KİS)'nin US ile incelenmesi sırasında çoğunlukla gri skala modu tercih edilir. Bu modda görüntüler siyah-beyaz formatta elde edilir ve her bir beyaz nokta yansıyan ses dalgalarına karşılık gelir. Ses dalgaları da ışık dalgalarına benzer şekilde yayıldıklarından kemik korteksi gibi yoğun maddelere çarpan ses dalgaları ile daha belirgin yansıma gerçekleşeceğinden, görüntü beyaz (hiperekoik) elde edilir. Su, en az yansıma yapan madde olduğundan, suyun görüntüsü gri skala modunda siyah (anekoik) izlenir.

KİS'e ait birçok patolojilerde, US ile incelenen yapının ekojenitesinde azalma ortaya çıkar. Görüntü kalitesinin en üst seviyeye yükseltilebilmesi için işlem sırasında probun incelenmekte olan yapıya dik bir açı ile tutulması oldukça önemlidir. Böylece ses dalgalarının oblik olarak yansımaları sonucu artefakt olarak ortaya çıkabilen, düşük ekojenitedeki alanların oluşumu (anizotropi) önlenir. Bu amaçla incelenen yapı üzerinde probun milimetrik hareketler ile yavaşça açılması ile en kaliteli

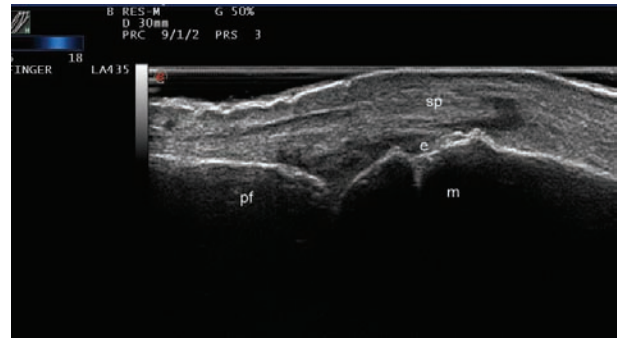
görüntünün elde edildiğinin doğrulanması yerinde olacaktır.

PD incelemeleri sırasında perfüzyonu etkilemek amacıyla işlem sırasında probu bastırmamaya gayret gösterilmelidir. Fazla basınç uygulanması kan akımını engelleyecek ve PD sinyalinin elde edilmesini engelleyecektir. Küçük eklemler ve yüzeysel yapılarda Doppler frekansı yükseğe ayarlanırken, derin yapılar için düşük frekanslar seçilmelidir. Ayrıca PD artefaktlarını en aza indirmek amacıyla puls tekrarlama frekansı "PRF" ayarı akımı gösterebilecek en düşük seviyeye indirilmelidir (26).

US'DE ANATOMİK YAPILARIN İNCELENMESİ

Eklemler:

Sağlıklı kişilerde eklem aralığı boş bir alan olarak görülür. Eklem aralığında ters üçgen şeklindeki hipoekoik yağ yastıkçığı seçilebilir. Bunun dışında normalde sinovyal doku görüntülenemez. Eklem profili dinamik hareketler yardımı ile belirlenebilir. Bugün sahip olunan yüksek teknolojideki US cihazları ile 1-2 ml'lik eklem içi sıvı artışı bile kolaylıkla saptanabilmektedir (27, 28). Efüzyon varlığında yağ yastıkçığın yer değiştirdiği ve eklem aralığında genişleme gözlenir. (Şekil-1) Kompresyon ile eklem aralığında daralmanın olması sıvı varlığını düşündürür. Gri modda yapılan incelemelerde eklem aralığı genişlemesinin değerlendirilmesinde semi-kantitatif ve subjektif bir derecelendirme kullanılmaktadır (Normal eklem aralığı = grade 0; eklem aralığında maksimum genişleme = grade 3) (29). PD in-



Şekil-1. Eklem aralığında genişleme ile birlikte kemik erozyonu gelişen RA'li bir hasta. pf: proksimal falanks; m: metakarp; sp: sinovyal proliferasyon; e: kemik erozyonu. (ITF Romatoloji BD arşivinden alınmıştır).

celemelerinde sıvı toplanan bölgede herhangi bir aktivite bulgusu gözlenmez.

Sinovyal proliferasyonun görüldüğü sinovit tablosunda eklem aralığında oluşan genişleme hafif ekoik özellikler göstermekle birlikte komprese edilemez. Sıklıkla bu doku üzerinde PD sinyali alınır (Şekil-2) ve hastalık aktivitesi ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde oldukça faydalı bilgiler sağlar. Hatta bu yöntemler ile saptanabilen küçük sinovit aktiviteleri dinamik MR incelemeleri ile elde edilen sonuçlara benzerlik göstermektedir (18).

PD sinyal şiddetini değerlendirmek amacı ile subjektif ve semi-kantitatif bir ölçeklemeden yararlanılmaktadır (grade 0 = sinyalin alınmaması; grade 1= tek bir damar sinyal aktivitesi; grade 2 = eklem aralığının %50'sinden az bir alanda görülen sinyal aktivitesi; grade 3 = eklem aralığının %50'sinden fazla bir alanda görülen sinyal aktivitesi) (26, 29).

KEMİK

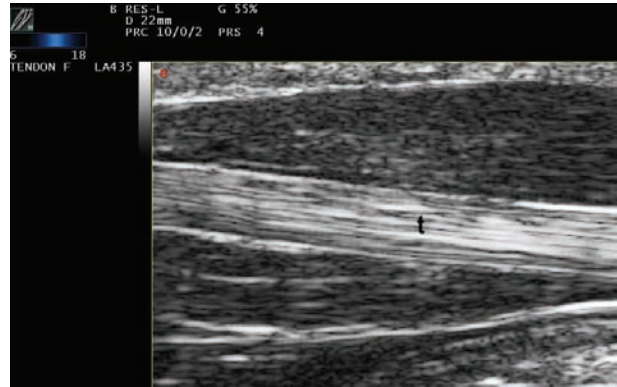
RA, spondilartropatiler (SpA), kristal artriti gibi hastalıkların seyirinde ortaya çıkan kemik erozyonlarının hastalığın tüm evrelerinde, hatta çok erken dönemlerinde bile US yardımı ile saptanabildiği ve konvansiyonel radyografiden üstün olduğu birçok araştırmada ortaya konmuştur (30-32).

Kemik korteksindeki en ufak bir kesinti bile anormal olarak değerlendirilmelidir. US ile <1mm kemik erozyonları bile kolaylıkla saptanabilmektedir (29) (Şekil-1). US'de kemik erozyonlarını hem longitudinal hem de transvers düzlemde göstermek gereklidir (23).

Osteofitler kemik profilinde düzensizlik ve eklem köşesinde hiperekoik çıkıntılar olarak izlenir. Kırık varlığında, US ile kortikal kemikte hiperekoik bir çiz-



Şekil-2. Aynı hastada artmış PD sinyali aktivitesi (*). pf: proksimal falanks; m: metakarp; sp: sinovyal proliferasyon; e: kemik erozyonu. (İTF Romatoloji BD (renkli) arşivinden alınmıştır).



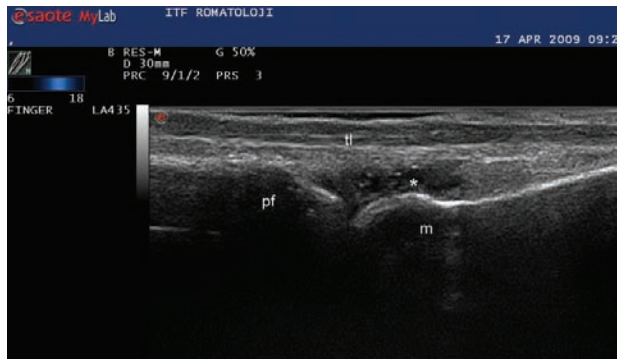
Şekil-3. Tendonun tipik fibriler yapısı. t: tendon. (İTF Romatoloji BD arşivinden alınmıştır).

gi ve etrafında hematomla ilişkili hipoekoik görüntü saptanabilir (33).

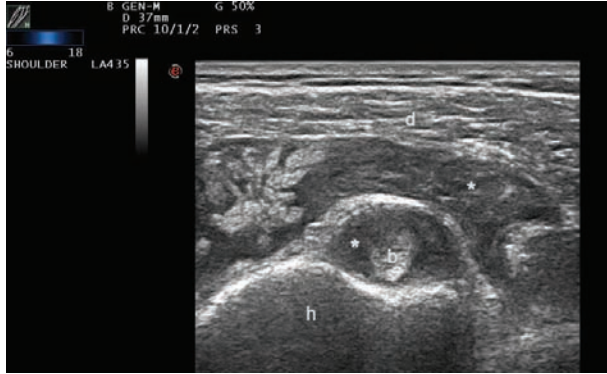
TENDON VE LİGAMANLAR

Longitudinal incelemede tendonlar tipik "fibriler" paternde izlenmektedir (Şekil-3). Hiperekoik paralel iki kenar arasında, ince anekoik çizgiler ile ayrılmış, lineer ekoik bantlar olarak izlenir. Transvers incelemede ise yoğun şekilde kılıfllanmış, oval-yuvarlak yapı içinde homojen dağılmış ekoik noktalar görülür.

Son yıllarda tendonların değerlendirmesinde US altın standart olarak kabul edilmektedir (34, 35). Tenosinovit, tendon rüptürü ve tendon çevresinde oluşan değişiklikleri saptamada rutin olarak US'den faydalanılmaktadır (36-41). Hatta US ile dinamik incelemeler yapılabildiğinden, tendon sublüksasyonlarının ve longitudinal tendon yırtıklarının saptanmasında MR'dan daha üstün olduğu bildirilmiştir (42). Ayrıca kalsifikasyon, kristal birikimi ve tendon ksantomalarının saptanmasında da US'den yararlanılabilmektedir (Şekil-4).



Şekil-4. Gut hastasında 1. metatarsofalangeal eklem aralığında genişleme ve kristal ile ilişkili beyaz spotlar (*). pf: proksimal falanks, m: metatars; tl: ekstansör hallucis longus tendonu. (İTF Romatoloji BD arşivinden alınmıştır).

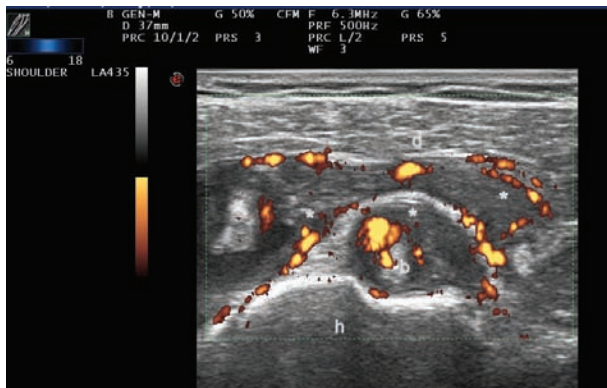


Şekil-5. Proliferatif tenosinovit. h: humerus; d: deltoid; b: biceps tendonu uzun başı; (*): tendon kılıfı ve çevresinde genişleme ve sinovyal proliferasyon. (İTF Romatoloji BD arşivinden alınmıştır).

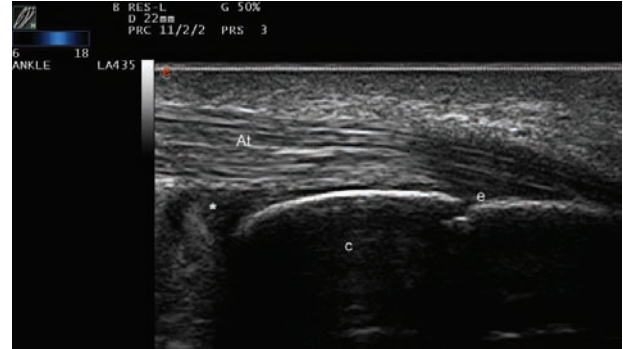
US'de tendon lezyonunu düşündürecek bulgular arasında tendon kenar düzensizlikleri, normal fibriller yapının bozulması, tendon kılıfında genişleme ve tendonda yırtık sayılabilir. Eksüdatif tenosinovit varlığında tendon kılıfında homojen, hipo-anekoik patern izlenirken, proliferatif tenosinovitte sinovyal tabakanın düzensiz kalınlaşması dikkati çeker (Şekil-5). Tenosinovitin varlığı her iki planda (transvers ve longitudinal) gösterilmelidir (23). Tendon kılıfında genişleme RA hastalarının çoğunda görülebilen patolojik bir US bulgusudur.

Sinovyal kılıfı olmayan tendonlarda inflamasyonun en erken belirtilerinden biri tendonun difüz kalınlaşmasıdır. Bu durumda inflamatuvar sürecin ortaya çıkış süresi ile ilişkili olarak tendon ekojenitesinde farklılaşmalar saptanır (41).

Tendon yırtığında bir grup fibriller yapıda bozulma ve ekojenitede farklılaşma gözlenir. Yapısal hasarın daha ilerlemiş evrelerinde daha büyük yırtıklar ya da komplet rüptür saptanabilir.



Şekil-6. PD sinyal aktivitesinin belirgin artışı gösterdiği proliferatif tenosinovit (*). h: humerus; d: deltoid; b: biceps tendonu uzun başı. (İTF Romatoloji BD (renkli) arşivinden alınmıştır).



Şekil-7. Ankilozan spondilit tanılı bir hastada entezopati. At: Aşil tendonu; c: kalkaneus; e: kemik erozyonu; (*): retrokalkaneal bursada genişleme. (İTF Romatoloji BD arşivinden alınmıştır).

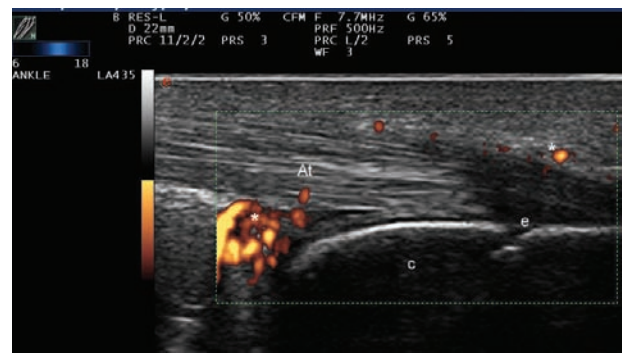
PD ile tenosinovit derecelendirilebilir (Şekil-6) ancak tenosinovitin tendinitten ayırımında yol gösterici değildir.

Entezitin saptanmasında fizik muayeneden çok daha sensitif olan US'nin kullanımı önerilmektedir (43, 44). Entez yerinde kalınlaşma, erozyon, entezofit ve komşu dokularda bursit US'de sıklıkla saptanabilen bulgulardır (Şekil-7). Geniş bir kohort çalışmasında artmış PD sinyallerinin gösterilmesi entezitin önemli bir işareti kabul edilmektedir (55) (Şekil-8).

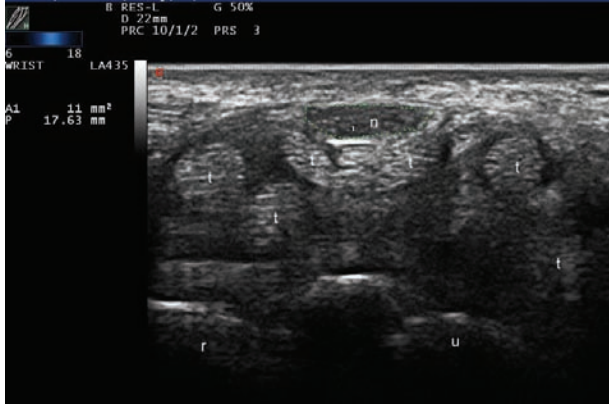
HİYALİN KIKIRDAK

Hiperekoik iç ve dış sınırları net olarak seçilen, homojen, anekoik bir katman olarak izlenir. Yüzeysel kıkırdak tabakası, derin kıkırdak tabakasına göre daha incedir.

Bir çok romatizmal hastalıkta kıkırdak anomalileri görülebilir. Bunlar arasında kıkırdak geçirgenliğinde azalma, kıkırdak-yumuşak doku sınırının silinmesi ve



Şekil-8. Retrokalkaneal bursa ve Aşil tendonu çevresinde PD sinyal aktivitesi (*). At: Aşil tendonu; c: kalkaneus; e: kemik erozyonu. (İTF Romatoloji BD arşivinden alınmıştır).



Şekil-9. Karpal tünel sendromunda median sinir çapının US ile değerlendirilmesi. n: median sinir; t: tendon; r: radius; u: ulna. (ITF Romatoloji BD arşivinden alınmıştır).

kıkırdak kalınlığında azalma sayılabilir. Osteoartrit bu bulguların çeşitli kombinasyonları US ile saptanabilir (45). Ancak US ile eklem tamamında kıkırdağın değerlendirilemiyor olması US'nin dezavantajları arasında sayılabilir. Bu konuda MR sonuçları ile karşılaştırmalı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

PERİFERİK SİNİRLER

US'de sinirler tipik fasiküler yapıda izlenir (41) ve anizotropi oluşturmaması nedeni ile tendonlardan kolaylıkla ayrılabilirler. Son yıllarda özellikle periferik sinir sıkışmalarının saptanmasında US'nin faydalı bir görüntüleme yöntemi olduğu kanıtlanmıştır. Median sinirin karpal tünel girişinde, pisiform kemik seviyesinden yapılan ölçümlerinde, transvers kesit alanının $>10\text{mm}^2$ 'nin üzerinde ölçülmesi karpal tünel sendromu açısından anlamlı değerlendirilmektedir (46) (Şekil-9).

ROMATOLOJİ PRATIĞİNDE US'NİN YERİ

Hasta anamnezi ve fizik muayene bulgularına ek katkı sağlayabileceği umulan tüm olgularda US kullanılması önerilmektedir. Hastalığın tanımlanması, oluşan hasar ve bulguların belirlenebilmesi ve uygulanacak tedavi ile ilişkili yanıtın değerlendirilmesinde gri modda yapılacak morfolojik incelemeler ile birlikte PD sinyal aktivitesinin araştırılması, US'nin oldukça etkili ve güvenilir bir takip metodu olduğunu göstermiştir. Bu gözlem RA'da, erken RA'da, psöriyatik artrit, gut hastalığı ve SpA'larda yapılan bir çok klinik çalışma ile ortaya konulmuştur (3-13). Ayrıca tedavi yanıtını değerlendiren kısa dönem takip

çalışmalarında PD sinyal değişikliklerinin hem kolay hem de ümit verici bir yöntem olarak kullanılabilceği gösterilmiştir (5-10, 47).

US'nin klinik pratikte uygulanmasının diğer bir faydası hasta hekim ilişkilerine olan katkısı ve hastaların kendi durumları hakkında daha fazla bilgi sahibi olmalarını kolaylaştırmasıdır. Hastalık aktivitesini görsel olarak takip imkanı sunan bir yöntem sayesinde hastaların tedavi uyumlarında daha belirgin bir artış olacağı beklenmesi şaşırtıcı olmayacaktır.

Ayrıca lokal enjeksiyon tedavilerinin doğru bölgeye, çevre dokulara zarar vermeden uygulanabilme fırsatını sunması, sinovyal ya da kas biyopsisi gibi girişimlere kılavuzluk etmesi gibi avantajları da unutulmamalıdır (48, 49).

US UYGULAMALARINDAKİ KISITLILIKLAR

US'nin kişiye bağlı bir inceleme yöntemi olması, bu konuda iyi bir eğitim sürecini zorunlu kılmaktadır. Gerek normal anatomiye hakim olma, gerekse patolojik bulguları tanımlama, uzman bir eğiticinin yakın gözlemi altında çok sayıda görüntü elde etmekle mümkün olabilecektir. Bu amaçla dünya çapında bir çok eğitici kurs düzenlenmekle birlikte, eğitim süresi ve metodolojisi konusunda herhangi bir fikir birliği bulunmamaktadır.

Çalışmaların güvenilirliğini etkileyebilecek en önemli nedenler arasında ultrasonografi yapan kişinin kendi içinde (intra) ve diğer operatörler ile (inter) olan tutarlılığını arttıracak herhangi bir ortak görüntüleme protokolünün bulunmamasıdır. Bu durumu değerlendirme amacı ile OMERACT tarafından, inflamatuvar olan/ olmayan romatolojik hastalıklarda, ultrasonografi konusunda uzman romatologların katılımı ile gerçekleştirilen çalışmalarda intra ve inter-operatör tutarlılığının genel olarak iyi ve yeterli olduğu gösterilmiştir (50-53). Bu çalışmalarda gri modda yapılan değerlendirmelerin, PD aktivite değerlendirmelerine oranla daha iyi tutarlılık gösterdiği saptanmış ve her iki yöntemin de çok merkezli çalışmalarda kullanılabilceğini ortaya koymuştur.

US'DE YAKIN GELECEK

Bütün romatizmal hastalıklarda pratik olarak kullanılacak, güvenilirliği ispatlanmış skorlama sistemlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Bu amaçla OMERACT bünyesinde ortak kabul göreceği yeni skorlama yöntemleri geliştirilmeye çalışılmaktadır (54).

Pratikte kullanılmakta olan US cihazları arasındaki tutarlılığı gösterecek herhangi bir çalışma henüz mevcut değildir. Farklı US cihazı kullanımı ile elde edilen sonuçların, çok merkezli çalışma verilerine olan etkisini değerlendirecek ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Son yıllarda teknolojik ilerlemeler doğrultusunda gündeme gelen üç boyutlu (3D) US cihazlarının kullanımı bu alanda oldukça heyecan verici kolaylıklar sunmaktadır. Bu cihazlar ile, hedef bölge üzerine konulan prob yardımı ile eko volümü otomatik olarak elde edilebilmektedir. Bu durumda görüntü kalitesinin sağlanması operatörden bağımsız, ancak US cihazının yeterliliğine göre belirlenmiş olacaktır (55). 3D US'de PD sinyal aktivitesi ile sinovyal perfüzyonun çok daha güvenilir değerlendirilebileceği ve böylece sinovyal yapılar ve sinovyal proliferasyonun paterni hakkında daha ayrıntılı bilgilerin elde edilebileceği bildirilmektedir (37, 56). Ayrıca bilgisayar destekli volümetrik pixel ölçüm tekniği sayesinde PD sinyal aktivitesinin objektif ve kantitatif belirlenebilmesi mümkün olabilecektir.

US günümüzde artrit ile seyreden RA, gut ya da SpA gibi romatizmal hastalıklarda sıklıkla uygulanmakla birlikte, kollajen doku hastalıkları veya vaskülitte daha az kullanılmaktadır. Bu amaçla yapılan bazı klinik çalışmalar bulunmakla birlikte yakın gelecekte bir çok romatizmal hastalığın takip ve tedavisinde kullanılabileceği düşünülmektedir.

SONUÇ

Romatizmal hastalıkların tanı ve takibinde kullanılmakta olan US yönteminin halen açıklığa kavuşturulmayı bekleyen bir çok tartışmalı konusu bulunmakla birlikte, teknolojik ilerlemelere paralel olarak, gelecekte romatoloji pratiğinde çok daha fazla öneme sahip olacağı beklenmektedir. Ülkemizde bu alanda yapılan eğitim çalışmalarının kapsamlı şekilde devam ettirilmesi, romatolojik hastalıkların erken dönemde tanınarak, daha etkin tedavi edilebilmesine katkı sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Kane D, Balint PV, Sturrock R, et al. Musculoskeletal ultrasound—a state of the art review in rheumatology. Part 1: current controversies and issue in the development of musculoskeletal ultrasound in rheumatology. *Rheumatology* 2004; 43: 823–8.
2. Filippucci E, Farina A, Carotti M, et al. Grey scale and power Doppler sonographic changes induced by intra-articular steroid injection treatment. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 740–3.
3. Newman JS, Laing TJ, McCarthy CJ, et al. Power Doppler sonography of synovitis: assessment of therapeutic response—preliminary observations. *Radiology* 1996; 198: 582–4.
4. Iagnocco A, Cerioni A, Coari G, et al. Intra-articular methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis: a clinical and sonographic study. *Clin Rheumatol* 2006; 25: 159–63.
5. Ribbens C, André B, Marcelis S, et al. Rheumatoid hand joint synovitis: gray-scale and power Doppler US quantifications following anti-Tumor Necrosis Factor- treatment: pilot study 1. *Radiology* 2003; 229: 562–9.
6. Taylor PC, Steuer A, Gruber J, et al. Ultrasonographic and radiographic results from a two-year controlled trial of immediate or one-year-delayed addition of infliximab to ongoing methotrexate therapy in patients with erosive early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 47–53.
7. Shio K, Homma F, Kanno Y, et al. Doppler sonographic comparative study on usefulness of synovial vascularity between knee and metacarpophalangeal joints for evaluation of articular inflammation in patients with rheumatoid arthritis treated by infliximab. *Mod Rheumatol* 2006; 16(4): 220–5.
8. Hau M, Kneitz C, Tony HP, et al. High resolution ultrasound detects a decrease in pannus vascularisation of small finger joints in patients with rheumatoid arthritis receiving treatment with soluble tumour necrosis factor a receptor (etanercept). *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 55–8.
9. Terslev L, Torp-Pedersen S, Qvistgaard E, et al. Effects of treatment with etanercept (Enbrel, TNRF: Fc) on rheumatoid arthritis evaluated by Doppler ultrasonography. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 178–81.
10. Fiocco U, Ferro F, Vezzù M, et al. Rheumatoid and psoriatic knee synovitis: clinical, grey scale, and power Doppler ultrasound assessment of the response to etanercept. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 899–905.
11. Filippucci E, Iagnocco A, Salaffi F, et al. Power Doppler sonography monitoring of synovial perfusion at wrist joint in rheumatoid patients treated with adalimumab. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 1433–7.
12. D'Agostino MA, Breban M, Said-Nahal R, et al. Refractory inflammatory heel pain in spondyloarthritis. A significant response to infliximab documented by ultrasound. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 840–3.
13. Perez-Ruiz F, Martin I, Canteli B. Ultrasonographic Measurement of Tophi as an Outcome Measure for Chronic Gout. *J Rheumatol* 2007; 34: 1888–93.
14. Joshua F, Edmonds J, Lassere M. Power Doppler ultrasound in musculoskeletal disease: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 2006; 36 : 99–108.
15. Ozgocmen S, Ozdemir H, Kiris A, et al. Clinical evaluation and power Doppler sonography in rheumatoid arthritis: evidence for ongoing synovial inflammation in clinical remission. *South Med J* 2008; 101: 240–5.

16. Kane D, Balint PV, Sturrock RD. Ultrasonography is superior to clinical examination in the detection and localization of knee joint effusion in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003; 30: 966-71.
17. Grassi W. Clinical evaluation versus ultrasonography: who is the winner? *J Rheumatol* 2003; 30: 908-9.
18. Szkudlarek M, Klarlund M, Narvestad E, et al. Ultrasonography of the metacarpophalangeal and proximal interphalangeal joints in rheumatoid arthritis: a comparison with magnetic resonance imaging, conventional radiography and clinical examination. *Arthritis Res Ther* 2006; 8: R52.
19. Naredo E, Bonilla G, Gamero F, et al. Assessment of inflammatory activity in rheumatoid arthritis: a comparative study of clinical evaluation with grey scale and power Doppler ultrasonography. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 375-81.
20. Wakefield RJ, Brown AK, O'Connor PJ, et al. Power Doppler sonography: improving disease activity assessment in inflammatory musculoskeletal disease. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 285-8.
21. Naredo E, Collado P, Cruz A et al. 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.
22. Backhaus M, Burmester GR, Gerber T, et al. ; Working Group for Musculoskeletal Ultrasound in the EULAR Standing Committee on International Clinical Studies including Therapeutic Trials. Guidelines for musculoskeletal ultrasound in rheumatology. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 641-9.
23. Wakefield RJ, Balint PV, Szkudlarek M, et al. ; OMERACT 7 Special Interest Group. Musculoskeletal ultrasound including definitions for ultrasonographic pathology. *J Rheumatol* 2005; 32: 2485-7.
24. Manger B, Kalden JR. Joint and connective tissue ultrasonography—a rheumatologic bedside procedure? A German experience. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 736-42.
25. Grassi W, Tittarelli E, Blasetti P, et al. Finger tendon involvement in rheumatoid arthritis. Evaluation with high-frequency sonography. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 786-94.
26. Scirè CA, Montecucco C, Codullo V, et al. Ultrasonographic evaluation of joint involvement in early rheumatoid arthritis in clinical remission: power Doppler signal predicts short-term relapse. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48: 1092-7.
27. Balint PV, Mandl P and Kane D. 'All that glistens is not gold' – separating artefacts from true Doppler signals in rheumatological ultrasound. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 141-2.
28. Terslev L, von der Recke P, Torp-Pedersen S, et al. Diagnostic sensitivity and specificity of Doppler ultrasound in rheumatoid arthritis. *The Journal of Rheumatology* 2008; 35: 49-53.
29. Meenagh G, Filippucci E, Delle Sedie A, et al. Ultrasound imaging for the rheumatologist. XVIII. Ultrasound and measurements. *Clin Exp Rheumatol.* 2008; 26: 982-5.
30. Filippucci E, Iagnocco A, Meenagh G, et al. Ultrasound imaging for the rheumatologist VII. Ultrasound imaging in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2007; 25: 5-10.
31. Riente L, Delle Sedie A, Filippucci E, et al. Ultrasound imaging for the rheumatologist IX. Ultrasound imaging in spondyloarthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2007; 25: 349-53.
32. Delle Sedie A, Riente L, Filippucci E, et al. Ultrasound imaging for the rheumatologist X. Ultrasound imaging in crystal-related arthropathies. *Clin Exp Rheumatol* 2007; 25: 513-7.
33. Filippucci E, Iagnocco A, Meenagh G, et al. Ultrasound imaging for the rheumatologist. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24: 1-5.
34. Grassi W, Filippucci E, Farina A, et al. Sonographic imaging of tendons. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 969-76.
35. Campbell RS, Grainger AJ. Current concepts in imaging of tendinopathy. *Clin Radiol* 2001; 56: 253-67.
36. Iagnocco A, Filippucci E, Meenagh G, et al. Ultrasound imaging for the rheumatologist. I. Ultrasound of the shoulder. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24: 6-11.
37. Filippucci E, Iagnocco A, Meenagh G, et al. Ultrasound imaging for the rheumatologist II. Ultrasound of the hand and wrist. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24: 118-22.
38. Meenagh G, Iagnocco A, Filippucci E, et al. Ultrasound imaging for the rheumatologist IV. Ultrasonography of the knee. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24: 357-60.
39. Riente L, Delle Sedie A, Iagnocco A, et al. Ultrasound imaging for the rheumatologist V. Ultrasonography of the ankle and foot. *Clin Exp Rheumatol.* 2006; 24: 493-8.
40. Delle Sedie A, Riente L, Iagnocco A, et al. Ultrasound imaging for the rheumatologist. VI. Ultrasonography of the elbow, sacroiliac, parasternal, and temporomandibular joints. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24: 617-21.
41. Filippucci E, Iagnocco A, Meenagh G, et al. Ultrasound imaging for the rheumatologist. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24: 1-5.
42. Kane D, Grassi W, Sturrock R, et al. Musculoskeletal ultrasound—a state of the art review in rheumatology. Part 2: Clinical indications for musculoskeletal ultrasound in rheumatology. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43: 829-38.
43. Galluzzo E, Lischi DM, Taglione E, et al. Sonographic analysis of the ankle in patients with psoriatic arthritis. *Scand J Rheumatol* 2000; 29: 52-5.
44. Balint PV, Kane D, Wilson H, et al. Ultrasonography of enthesal insertions in the lower limb in spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 905-10.
45. D'Agostino MA, Said-Nahal R, Hacquard-Bouder C, et al. Assessment of peripheral enthesitis in the spondylarthropathies by ultrasonography combined

- with power Doppler: a cross-sectional study. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 523-33.
46. Grassi W, Filippucci E, Farina A: Ultrasonography in osteoarthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2005; 34: 19-23.
 47. McCune WJ, Dedrick DK, Aisen AM, et al. Sonographic evaluation of osteoarthritic femoral condylar cartilage. Correlation with operative findings. *Clin Orthop* 1990; 254: 230-5.
 48. Filippucci E, Farina A, Carotti M, et al. Grey scale and power Doppler sonographic changes induced by intra-articular steroid injection treatment. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 740-3.
 49. Tynjälä P, Honkanen V, Lahdenne P. Intra-articular steroids in radiologically confirmed tarsal and hip synovitis of juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22: 643-8.
 50. Koski JM, Saarakkala SJ, Heikkinen JO, et al. Use of air-steroid-saline mixture as contrast medium in grey scale ultrasound imaging: experimental study and practical applications in rheumatology. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23: 373-8.
 51. Scheel AK, Schmidt WA, Hermann KG, et al. Interobserver reliability of rheumatologists performing musculoskeletal ultrasonography: results from a EULAR "Train the trainers" course. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1043-9.
 52. Naredo E, Moller I, Moragues C, et al. Interobserver reliability in musculoskeletal ultrasonography: results from a "Teach the Teachers" rheumatologist course. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 14-9.
 53. D'Agostino MA, Wakefield RJ, Filippucci E et al. Intra- and inter-observer reliability of ultrasonography for detecting and scoring synovitis in rheumatoid arthritis: a report of a EULAR ESCISIT Task Force. *Ann Rheum Dis* 2005; 64 Suppl III: 62.
 54. Wakefield RJ, D'Agostino MA, Iagnocco A, et al. The OMERACT Ultrasound Group: Status of Current Activities and Research Directions. *J Rheumatol* 2007; 34: 848-51.
 55. Downey DB, Fenster A, Williams JC. Clinical utility of three-dimensional US. *Radiographics* 2000; 20: 559-71.
 56. Strunk J, Lange U. Three-dimensional power Doppler sonographic visualization of synovial angiogenesis in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2004; 31: 1004-6.