

류마티스관절염의 초음파 소견

연세대학교 원주의과대학 류마티스내과학교실

강 태 영

Ultrasonographic Findings in Rheumatoid Arthritis

Tae Young Kang

Department of Rheumatology, Yonsei University Wonju College of Medicine, Wonju, Korea

Rheumatoid arthritis (RA) can be evaluated with ultrasound using both gray scale and Doppler mode. Gray scale provides cross-sectional images of joints, whereas Doppler shows the vascularity of the proliferated synovium. In RA, ultrasound can detect sub-clinical or early synovitis, assess arthritis more accurately than through clinical examination, and predict recurrence. In particular, a Doppler signal detected inside the joint cavity correlates with disease activity. Imaging remission can reflect the true remission status more accurately than with clinical remission. In this review, we focus on the use of ultrasonographic findings for the diagnosis, assessment, and prediction of RA. (Korean J Med 2015;89:609-615)

Keywords: Ultrasonography; Doppler; Rheumatoid arthritis; Synovitis

서 론

류마티스내과 근골격초음파(musculoskeletal ultrasound)는 류마티스내과 진료에서 그 유용성으로 인해 전 세계적으로 지난 20여 년 동안 빠르게 성장해 왔으며, 류마티스내과 의사의 진료의 일환으로 빠르게 통합되어 가고 있다. 초음파는 실시간(real time) 검사, 동적 검사(dynamic examination), 동시에 여러 관절 검사 등 다른 영상기법들과 비교하여 여러 장점들을 가지고 있다. 초음파의 시술자 의존성(operator dependent)의 단점도 표준화와 객관화를 통해 이제는 더 이상 장애물이 되지 않으며, 따라서 류마티스내과 진료에서 초음파의 활용 효용성에 대한 논란은 더 이상 무의미하다. 더욱이 초음파는 류마티스내과 의사가 관절염을 비롯한 류마티스질환의

올바른 진단과 치료를 위해서는 반드시 갖추어야 할 진료의 필수적인 도구가 되었다[1]. 최근에는 초음파의 영상학적인 관절 관찰능력을 이용하여 류마티스관절염(rheumatoid arthritis, RA)의 조기진단, 활성도 평가 및 예후 판정에 활용되고 있다. 이 논문에서는 RA 환자에서 초음파 소견을 진단, 평가 및 예측의 논점으로 정리해 보고자 한다.

본 론

초음파는 두 가지 측면에서 관절 및 연관구조물들을 관찰할 수 있다. 회색도모드(gray scale mode)와 도플러모드(doppler mode)이다. 회색도모드는 brightness (B)-모드으로도 불리며, 관절강(joint cavity) 내부 및 그 주위의 건(tendon) 및 건초(힘줄

Correspondence to Tae Young Kang, M.D., Ph.D.

Department of Rheumatology, Yonsei University Wonju College of Medicine, 20 Ilisan-ro, Wonju 26426, Korea
Tel: +82-33-741-0520, Fax: +82-33-744-1257, E-mail: taeyoung@yonsei.ac.kr

Copyright © 2015 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

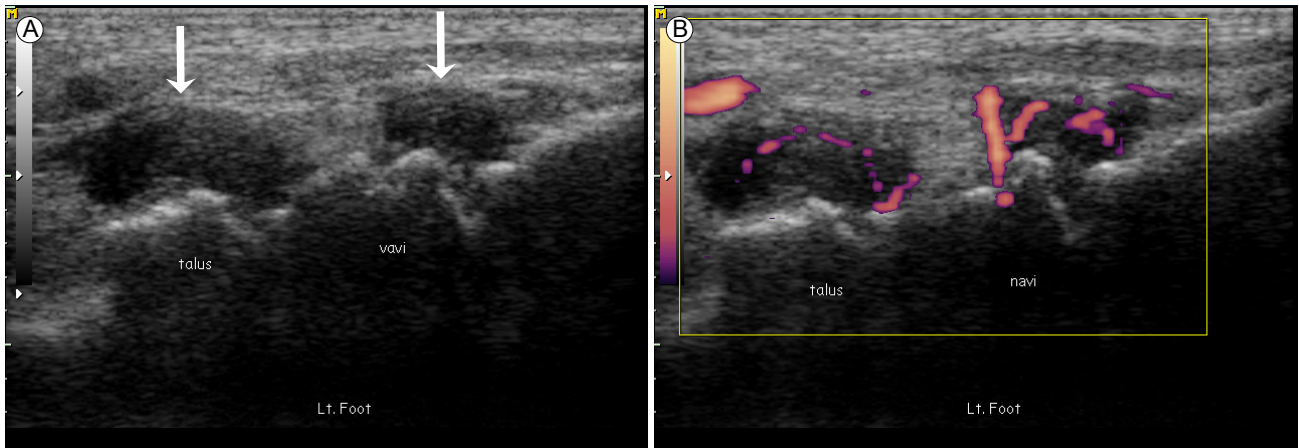


Figure 1. Gray-scale and Doppler ultrasound findings of the tarsal (talonavicular and naviculocuneiform) joint. Although synovitis of the tarsal (or carpal) joints usually cannot be detected through a clinical examination, ultrasound can detect it. (A) Gray scale shows effusion and synovial hypertrophy (arrows) of the talonavicular joint and adjacent naviculocuneiform joint. (B) Power Doppler hyperemia, which represents active synovial inflammation, is present in both the talonavicular and naviculocuneiform joints.

윤활막, tenosynovium)의 단면해부학적인 이상을 관찰할 수 있다. 반면에 도플러모드는 현재 진행중인 염증의 유무 및 중증도(severity)를 파악할 수 있다(Fig. 1).

진단

RA는 활막염(synovitis)으로 특징되는 만성적인 전신성 자가면역질환이다. 사지의 활막관절(synovial joint)을 침범하여 호전과 악화를 반복하며 비가역적인 관절파괴를 유발한다. 류마티스내과 초음파연구는 RA 활막염에 가장 많이 집중되어 왔다. 정상 활막은 매우 얇은 두께로 인해 초음파로 명확하게 관찰되지 않는다. 그러나 활막염으로 인한 활막비후(synovial hypertrophy)가 발생하면 비후된 활막이 초음파로 관찰될 수 있다. 관절염증에 의한 활막비후는 초기의 작은 증식부터 삼출이 들어있고 융모(villi)가 형성되어 있는 중증의 증식까지 병에 이환된 정도에 따라 초음파에서 다양하게 관찰될 수 있다. 초음파로 활막염을 검사한 최초의 보고는 1978년 Cooperberg 등[2]이 RA 환자에서 슬관절에 대한 yttrium-90 주사 치료 효과를 보기 위해 5 MHz 탐촉자를 이용하여 삼출과 활막비후를 관찰한 것이었다. 활막비후와 관절삼출은 감별이 때때로 어려울 수 있다. 또한 활막비후와 활막염은 비슷한 의미로 쓰이나, 활막비후는 회색도모드에서 관찰되는 활막의 증식을 지칭하고, 활막염은 증식된 활막에 도플러신호가 검출되는 경우를 의미한다. 삼출, 활막비후 등을 포함한 기본적인 초음파 병변에 대한 정의는 Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trial (OMERACT)에서 제시한 기준[3]이 현재 사용되고 있다.

초음파는 관절강을 영상을 통해 시각적으로 실시간으로 보여줄 수 있기 때문에 신체진찰(physical examination)에서 발견되지 않는 병변을 더 민감하게 검출해 낼 수 있다[4]. 초음파는 활막염의 검출에 진찰(clinical examination)보다 우수하다. Kane 등[5]은 슬관절 상슬개접액낭염(suprapatellar bursitis), 슬관절 삼출 및 baker 낭종의 검출에 진찰보다 초음파가 더 민감함을 보고하였다. 또한 40명의 RA 환자를 대상으로 시행한 Szkudlarek 등[6]의 연구에서, 조영증강 자기공명영상(contrast enhanced magnetic resonance imaging [MRI])을 기준으로 하였을 때 중족지관절(metatarsophalangeal joint) 활막염 검출의 민감도가 진찰의 0.43에서 초음파를 사용한 경우 0.87로 크게 증가되었다. 더욱이 RA를 포함한 염증성 관절염환자의 수지관절(finger joint) 병변에 대한 초음파, 방사선 촬영 및 MRI 검출능력을 비교한 Backhaus 등[7]의 연구에서도, 초음파는 MRI보다 더 민감하게 수지관절 활막염을 검출해 냈다. 이러한 초음파의 월등한 활막염 검출능력은 관절내부를 영상학적으로 관찰할 수 있는 초음파의 태생적인 능력에서 기인한다.

RA 진단은 고식적으로 미국 류마티스학회(American College of Rheumatology, ACR)의 진단기준을 사용하여 왔으나, 최근에는 2012년에 발표된 2010 미국/유럽 류마티스학회(ACR/European League against Rheumatism [EULAR]) 진단기준[8]을 사용한다. 이 두 진단기준에는 모두 신체진찰을 기준으로 하는 압통 및 종창관절 수가 포함되어 있다. 그러나 신체진찰에 의한 압통 및 부종관절의 결정은 검사자의 경험과 방법에 따라 그 결과가 다르게 나타날 수 있을 뿐만 아니라 초기(early) 또는 무증상(subclinical) RA를 검출해 내기 어렵다. 그

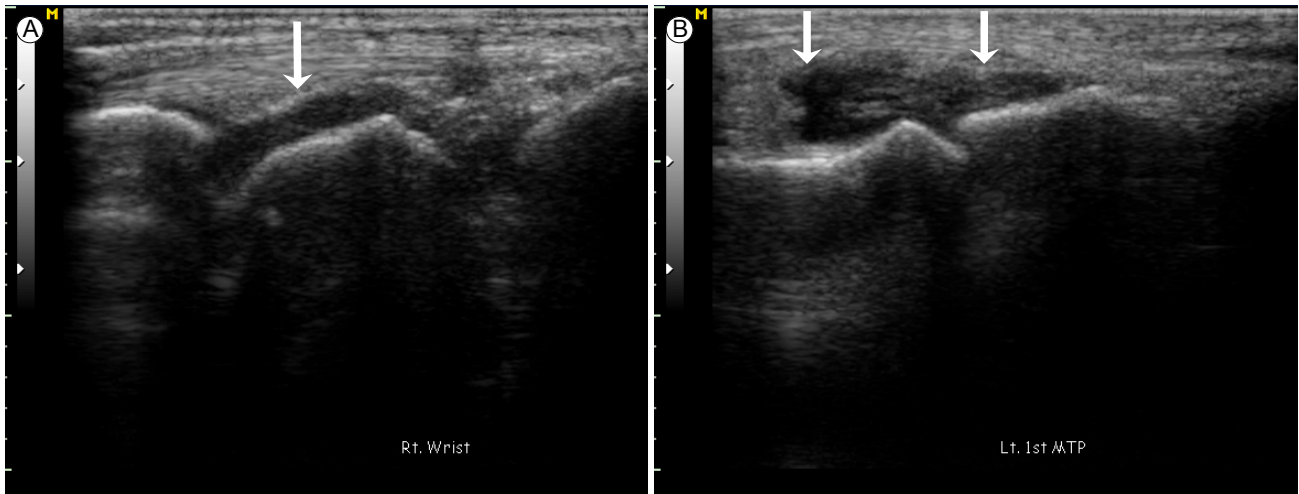


Figure 2. Gray-scale ultrasound findings of the carpus (A) and 1st metatarsophalangeal joint (B). (A) In the carpal joint, Grade 2 gray-scale synovitis (arrow; synovial thickening bulging over the line linking the tops of the periarticular bones but without extension along the bone diaphysis) is observed according to the semiquantitative 4 point scale (0-3) scoring system proposed by Szkudlarek et al. [16]. (B) In contrast, in the 1st metatarsophalangeal joint, Grade 3 gray-scale synovitis (synovial thickening bulging over the line linking the tops of the periarticular bones with extension to at least one of the bone diaphyses) is observed (arrows).

러나 초음파는 초기단계의 활막삼출과 비후를 검출하여 줄 수 있기 때문에 초기 RA를 보다 정확하게 진단할 수 있다.

골미란(bone erosion)

골미란은 RA 질환 특이징후는 아니며 모든 염증성 관절염에서 관찰될 수 있는 병변으로, 활막염과 연관되어 나타나거나 또는 국소적인 생화학적 인자에 의해 발생할 수 있다[9,10]. 골미란은 보편적인 활용성으로 인해 주로 단순방사선 촬영에 의해 주로 검사되어 왔으나, 단순방사선 촬영은 초기단계의 골미란을 잘 보여주지 못한다. 더욱이 방사선 촬영에서 골미란이 검출하려면 약 30%의 골손실이 있어야 한다[11]. 컴퓨터 단층촬영(computerized tomography, CT)이 골손상을 잘 보여줄 수 있지만, 전리방사선에 노출되기 때문에 여러 관절에 대해 반복적인 활용에는 제한이 있다. MRI는 미란의 검출에 민감하나, 시간소모적이고 비용효과적인 면에서 제한이 따른다. 초음파는 미란의 검출에 다른 영상기법들에 비해 우월성을 가지며, 이것은 한 관절을 여러 면에서 관찰할 수 있는 초음파의 능력에 기인한다.

RA 환자 100명을 대상으로 시행한 Wakefield 등[12]의 연구에서 초음파는 중수지관절(metacarpophalangeal joint)에서 단순방사선 촬영에 비해 초기단계에서 7.5배 많은 환자에서 6.5배 많은 미란을 검출하였고, 후기단계에서 이 수치는 각각 3.4배와 2.7배였다. 비슷하게, Weidekamm 등[13]에 의해 수행된 연구에서 초음파는 단순방사선 촬영보다 약 2배 많은 미란

을 손목과 수지관절에서 검출하였다. 그러나 Backhaus 등[7] 및 Hoving 등[14]의 연구에서는 초음파가 단순방사선 촬영보다 더 많은 미란을 손에서 검출해 내지는 못하였다. 이는 탐촉자(probe)의 위치와 초음파기계의 성능 차이로 인한 것으로 여겨진다. 초음파와 MRI의 중수지관절 미란 검출능력을 비교한 연구에서, CT를 기준으로 하였을 때, 단순방사선 촬영의 민감도와 특이도는 각각 19%와 100%, 초음파는 42%와 91%, MRI는 68%와 96%였다[15].

평가

회색도초음파에서 활막증식은 그 중증도를 반정량적(semiquantitative) 4 point scale (0-3)을 통해 등급화할 수 있다. Szkudlarek 등[16]이 제시한 활막비후의 반정량적 점수평가법은 grade 0: 활막비후 없음, grade 1: 활막비후가 관절골(articular bone) 상부 연결선 내에 들어있으나 연결선을 위로 밀고 있지 않음, grade 2: 관절골 상부 연결선이 위로 밀려 돌출되었으나 골간단(diaphysis)을 따라 확장되어 있지 않음, grade 3: 관절골 상부 연결선이 위로 밀려 돌출되고 골간단을 따라 더 확장되어 있으므로 분류하였다(Fig. 2). 그러나 이러한 점수평가법을 건강 정상인에게 적용하였을 때에도 grade 1 또는 2 정도의 활막증식이 일부 관찰되었으며, 이는 반정량적 등급화를 이용한 회색도초음파 소견만으로는 정상과 비정상의 구분에 어려움이 있을 수 있음을 시사한다[17]. 따라서 활막염을 평가할 때 회색도소견만 가지고는 충분하지 않다. 도플러검

사를 통하여 활막염의 활성 정도(중증도)를 측정하여야 한다.

활성도 평가도구로서의 도플러

도플러초음파는 1842년 오스트리아의 물리학자인 Christian Andreas Doppler가 발견한 원리인 도플러효과(Doppler effect)를 기초한 초음파이다. 초음파 탐촉자에서 방출된 음파가 움직이는 혈류(주로 적혈구)에 반사되어 되돌아 올 때, 이 반사파는 도플러효과로 인해 원래의 음파에 비해 주파수가 차이가 발생하며, 이 주파수 차이가 도플러변이(Doppler shift)이다. 이 도플러변이를 분석하면 혈류의 방향과 속도를 계산할 수 있다. 도플러변이에 기초하여 혈류의 방향을 적색과 청색으로 표시해 주며, 그 속도는 색상의 휘도(luminosity)로 표시해 주는 도플러모드가 컬러도플러(colour Doppler)이다. 반면에, 파워도플러(power Doppler)는 도플러변이를 사용하지 않고, 그 대신에 혈류에서 후방산란된(backscattered) 음파의 총 에너지, 즉 파워(power)를 합산하여 단일 색상의 휘도로 표시해 준다. 파워도플러는 태생적으로 기인하는 여러 기술적인 장점들이 있다. 즉, 파워도플러는 도플러변이를 사용하지 않기 때문에 컬러도플러에서 나타날 수 있는 앨리어싱(aliasing, 혈류의 방향과 속도의 잘못된 표시)이 발생하지 않으며, 탐촉자의 기울기(tilting)에 따른 음파의 입사각변화에 의존적이지 않다. 또한 미세혈류에 대한 민감도가 기술적으로 컬러도플러에 비해 높다. RA를 포함한 류마티스질환에서는 혈류의 방향과 속도에 대한 정보보다는, 활막의 증가된 미세혈류에 대한 정보가 필요하므로 컬러도플러보다는 파워도플러가 선호된다.

관절강 내에서 관찰되는 도플러 신호는 모두 비정상적인 소견으로, 관절강내 염증, 주로 활막염으로 인한 것이다. 도플러초음파에서 관류의 정도를 수치적으로 평가할 수 있으며, 회색도초음파와 비슷하게 4 point scale (0-3)을 사용하는 반정량적 방법이 주로 이용된다[18,19]. 도플러에서 관찰되는 관류는 조영증강-MRI에서 관찰되는 조영증강과 연관관계가 있다. Terslev 등[20]은 RA 환자에서 29개의 손목관절과 197개의 수지관절에서 관찰되는 컬러도플러 신호의 반정량적 및 정량적(quantitative) 평가를 조영증강-MRI와 비교하였다. 이 연구에서 MRI에서 관찰된 증강된 활막의 두께와 관심영역(region of interest)의 총 픽셀(pixels)에 대한 컬러픽셀의 비율로 정의되는 컬러분율(color fraction) 사이에는 서로 연관관계가 있었다[20]. 또한 5명의 RA 환자와 15명의 건선성 관절염 환자를 대상으로 시행한 Weil 등[21]의 연구에서도, 수지와 족지(toe) 관절 활막염 및 염증성 병변의 검출에 활막비후, 파워도플러

양성 등의 초음파 소견과 MRI는 약 73-100%의 좋은 일치율을 보였다. 더욱이 파워도플러에서 관찰되는 활막의 충혈(hyperemia)은 조직학적 검사로 관찰되는 활막의 혈관분포(vascularity)와 서로 일치한다. 즉, 고관절과 슬관절관절치환술을 받기 전 도플러초음파로 평가된 활막의 정량적 충혈은 절개된 관절활막 검체를 조직학적으로 평가한 활막 혈관분포와 서로 연관 관계가 있었다[22,23].

RA 치료 후 치료반응 평가에 또한 도플러가 사용될 수 있다. Methotrexate (MTX)와 infliximab 복합요법으로 치료한 RA 환자를 54주간 추적관찰한 Taylor 등[24]의 연구에서, 회색도로 측정된 활막두께 감소와 도플러로 측정된 혈류분포의 감소가 MTX와 위약을 투여한 군과 비교하여 치료 18주 후부터 의미 있게 나타났다. 또한 중앙괴사인자(tumor necrosis factor, TNF) α 차단제로 치료한 367명의 RA 환자를 1년간 추적관찰한 Naredo 등[25]의 연구에서, 반정량적으로 평가된 파워도플러 충혈의 호전은 disease activity score (DAS) 28의 호전과 서로 일치하였고, 파워도플러는 TNF α 차단제 치료효과 추적관찰에 타당한 도구임을 보여주었다.

임상적 관해(clinical remission)

RA 치료에서 생물학적 제제를 비롯한 새로운 치료제의 출현과 이에 따른 치료전략의 변화로 인해, 관해는 도달될 수 있는 일차적인 치료 목표가 되었다[26]. 실제로 관해는 많은 환자에서 도달될 수 있다[27]. 낮은 질병활성도(low disease activity)는 관절손상의 진행과 이에 따른 기능손상이 최소화된 상태로, 장기간의 이환, 동반질환, 환자 또는 약제적인 요인 등에 의해 관해에 도달될 수 없는 환자에서 관해를 대체할 수 있는 전략적 치료목표이다.

관해는 “활막염의 완전소실”로 정의될 수 있다. RA 환자에서 활성도 평가는, 신체검진으로 측정된 압통관절과 부종관절 수를 기본으로 하여 평가하는 DAS [28], DAS 28 joints (DAS 28) [29], simplified disease activity index (SDAI) 및 clinical disease activity index (CDAI)와 같은 측정도구들을 이용한다. 이들 도구들은 각각 측정하는 내용 및 평가 기준수치(cut-off level) 등에서 서로 차이가 있으며, 관해의 기준이 되는 수치를 각각 제시하고 있다. 이를 이용한 관해기준에 충족되었다 하더라도, 진성(true) 관해에 도달되었다고 간주될 수는 없다. 왜냐하면 이들 측정도구들은 모두 신체진찰로 평가하는 압통과 부종관절 수를 포함하고 있으며, 이는 RA 진단에 가장 중요한 소견이지만 관찰자간(interobserver) 신뢰도 차이가 항시 내재해있기 때문이다. 더욱이, 변형된 관절에서 활성도가 없

는 섬유화 조직이 있는 경우에는 진찰만으로 활성적 부종과 감별이 되지 않을 수 있다. 관해에 대한 새로운 정의의 필요성으로 인해 2011년 ACR/EULAR가 제시한 관해기준은 압통 관절 수, 부종관절 수, C-reactive protein (CRP) level (mg/dL) 그리고 patient global assessment (0-10 scale)이 모두 < 1 또는 SDAI < 3.3이다. 그러나 이 기준도 여전히 압통 및 부종관절 수에 기초를 하고 있다. 더욱이 CRP 등과 같은 염증 표지자는 RA 활성도와 관련 없이 비특이적으로 증가될 수 있다. 이러한 요소들은 결국 RA 활성도 측정결과의 부정확성으로 귀결된다. 따라서 이들 기준에 의한 관해도달은 진정한 관해를 의미한다기 보다는 전반적인 낮은 RA 활성도를 의미한다[30].

영상학적 관해(imaging remission)

RA 활성도 측정도구를 이용한 임상적 관해보다는, MRI나 초음파에서 관찰되는 영상학적 관해가 진정한 관해를 반영해 줄 수 있다는 새로운 개념이 대두되고 있다. 이것은 2006년 Brown 등[31]에 의해 처음 제시되었다. 이들 연구에서, DAS 28과 ACR 관해기준을 충족한 107명의 RA 환자 중 약 25-50%에서 초음파에서 활막비후 및 도플러 신호양성, MRI에서 조영증강 소견 등의 잔유하고 있는 활성적 활막염이 관찰되었다. 따라서 이들은 관해기준을 충족한 RA 환자는 진찰 및 검사실 소견에서 정상을 보일 수 있지만, 진성관해 유무와 보다 정확한 RA 상태평가를 위해서는 영상학적 평가가 필수적임을 제시하였다.

더욱이 임상적 관해에 도달된 RA 환자에서 관찰되는 회색도와 도플러초음파 활막염은 심한 질병활성도와 나쁜 예후와 연관되어 있다는 것이 보고되어 왔다. TNF α 차단제와 MTX 병합요법이 조기 투여된 그룹과 지연 투여된 그룹에서 DAS 28 관해에 도달된 환자의 초음파 소견을 비교한 Saleem 등[32]의 연구에서, 조기 투여된 그룹에서 회색도초음파에서 관찰되는 활막비후가 의미 있게 적었다. Peluso 등[33]은 조기 RA 환자와 긴 유병기간을 가지고 있는 RA 환자에서 얼마나 많은 환자가 파워도플러 관해에 도달될 수 있는지를 비교하였다. 조기 RA 환자에서는 약 43.7%에서 파워도플러 관해에 도달하였으나, 긴 유병기간을 가진 RA 환자에서는 오직 17.4%에서만 도달하였다.

예측

Boyesen 등[34]은 회색도초음파에서 관찰되는 활막증식 소견은 MRI에서 관찰되는 미란의 독립적 예측인자가 될 수 있다고 하였다. 하지만 도플러는 회색도에 비교하여 더 정밀한

예측 능력을 가지고 있다. 파워도플러 신호양성 소견은 장기(long standing) RA에서뿐만 아니라 조기 RA에서도 미란, 관절과피 등과 같은 방사선학적 진행의 예측인자가 될 수 있다[34,35]. 또한 파워도플러는 임상적 관해에 있는 환자에서 재발의 예측인자가 될 수 있다. 관해에 도달한 환자에서 6개월 이내 재발을 예측할 수 있는 인자로 DAS, 부종관절 수, 스테로이드 치료 등을 비교한 Scire 등[36]의 연구에서, 파워도플러 신호는 재발을 예측할 수 있는 유일한 인자였다.

결 론

RA 환자에서 회색도초음파를 통해 영상학적인 새로운 질 환특성들을 관찰할 수 있다. 또한 도플러초음파를 통해 조기 활막염을 민감하게 검출해 낼 수 있고, 임상경과를 모니터링 할 수 있으며 치료효과를 판정할 수 있다. 도플러초음파로 관찰되는 관절강내 혈관신생의 중증도를 반정량적 또는 정량적으로 수치화함에 의해 RA 질환 활성도를 측정할 수 있다. 임상적 관해에 도달한 환자에서 검출되는 도플러 신호양성은 RA 재발의 예측인자가 될 수 있다. 결론적으로, 류마티스내과에서 RA 환자에 대한 초음파의 활용은 치료성과를 획기적으로 향상시킬 수 있다.

중심 단어: 초음파; 도플러; 류마티스관절염; 활막염

REFERENCES

1. Kang T, Emery P, Wakefield RJ. A brief history of ultrasound in rheumatology: where we are now. Clin Exp Rheumatol 2014;32(1 Suppl 80):S7-S11.
2. Cooperberg PL, Tsang I, Truelove L, Knickerbocker WJ. Gray scale ultrasound in the evaluation of rheumatoid arthritis of the knee. Radiology 1978;126:759-763.
3. Wakefield RJ, Balint PV, Szkudlarek M, et al. Musculoskeletal ultrasound including definitions for ultrasonographic pathology. J Rheumatol 2005;32:2485-2487.
4. Grassi W. Clinical evaluation versus ultrasonography: who is the winner? J Rheumatol 2003;30:908-909.
5. 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;30:966-971.
6. Szkudlarek M, Narvestad E, Klarlund M, Court-Payen M, Thomsen HS, Østergaard M. Ultrasonography of the metatarsophalangeal joints in rheumatoid arthritis: comparison with magnetic resonance imaging, conventional radiography,

- and clinical examination. *Arthritis Rheum* 2004;50:2103-2112.
7. Backhaus M, Kamradt T, Sandrock D, et al. Arthritis of the finger joints: a comprehensive approach comparing conventional radiography, scintigraphy, ultrasound, and contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum* 1999; 42:1232-1245.
 8. Kay J, Upchurch KS. ACR/EULAR 2010 rheumatoid arthritis classification criteria. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51 Suppl 6:vi5-vi9.
 9. Tan AL, Tanner SF, Conaghan PG, et al. Role of metacarpophalangeal joint anatomic factors in the distribution of synovitis and bone erosion in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;48:1214-1222.
 10. Conaghan PG, O'Connor P, McGonagle D, et al. Elucidation of the relationship between synovitis and bone damage: a randomized magnetic resonance imaging study of individual joints in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;48:64-71.
 11. Wakefield RJ. Detection of bone erosions. In: Wakefield RJ, D'Agostino MA, eds. *Essential Applications of Musculoskeletal Ultrasound in Rheumatology*. 1st ed. Philadelphia: Elsevier, 2010:79-89.
 12. Wakefield RJ, Gibbon WW, Conaghan PG, et al. The value of sonography in the detection of bone erosions in patients with rheumatoid arthritis: a comparison with conventional radiography. *Arthritis Rheum* 2000;43:2762-2770.
 13. Weidekamm C, Köller M, Weber M, Kainberger F. Diagnostic value of high-resolution B-mode and doppler sonography for imaging of hand and finger joints in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;48:325-333.
 14. Hoving JL, Buchbinder R, Hall S, et al. A comparison of magnetic resonance imaging, sonography, and radiography of the hand in patients with early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2004;31:663-675.
 15. Dohn UM, Ejbjerg BJ, Court-Payen M, et al. Are bone erosions detected by magnetic resonance imaging and ultrasonography true erosions? A comparison with computed tomography in rheumatoid arthritis metacarpophalangeal joints. *Arthritis Res Ther* 2006;8:R110.
 16. Szkudlarek M, Court-Payen M, Jacobsen S, Klarlund M, Thomsen HS, Østergaard M. Interobserver agreement in ultrasonography of the finger and toe joints in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;48:955-962.
 17. Ellegaard K, Torp-Pedersen S, Holm CC, Danneskiold-Samsøe B, Bliddal H. Ultrasound in finger joints: findings in normal subjects and pitfalls in the diagnosis of synovial disease. *Ultraschall Med* 2007;28:401-408.
 18. Szkudlarek M, Court-Payen M, Strandberg C, Klarlund M, Klausen T, Østergaard M. Power Doppler ultrasonography for assessment of synovitis in the metacarpophalangeal joints of patients with rheumatoid arthritis: a comparison with dynamic magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum* 2001; 44:2018-2023.
 19. Stone M, Bergin D, Whelan B, Maher M, Murray J, McCarthy C. Power Doppler ultrasound assessment of rheumatoid hand synovitis. *J Rheumatol* 2001;28:1979-1982.
 20. Terslev L, Torp-Pedersen S, Savnik A, et al. Doppler ultrasound and magnetic resonance imaging of synovial inflammation of the hand in rheumatoid arthritis: a comparative study. *Arthritis Rheum* 2003;48:2434-2441.
 21. Wiell C, Szkudlarek M, Hasselquist M, et al. Ultrasonography, magnetic resonance imaging, radiography, and clinical assessment of inflammatory and destructive changes in fingers and toes of patients with psoriatic arthritis. *Arthritis Res Ther* 2007;9:R119.
 22. Walther M, Harms H, Krenn V, Radke S, Kirschner S, Gohlke F. Synovial tissue of the hip at power Doppler US: correlation between vascularity and power Doppler US signal. *Radiology* 2002;225:225-231.
 23. Walther M, Harms H, Krenn V, Radke S, Faehndrich TP, Gohlke F. Correlation of power Doppler sonography with vascularity of the synovial tissue of the knee joint in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2001;44:331-338.
 24. Taylor PC, Steuer A, Gruber J, et al. Comparison of ultrasonographic assessment of synovitis and joint vascularity with radiographic evaluation in a randomized, placebo-controlled study of infliximab therapy in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004;50:1107-1116.
 25. Naredo E, Moller I, Cruz A, Carmona L, Garrido J. Power Doppler ultrasonographic monitoring of response to anti-tumor necrosis factor therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008;58:2248-2256.
 26. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2010;69:631-637.
 27. Radner H, Smolen JS, Aletaha D. Remission in rheumatoid arthritis: benefit over low disease activity in patient-reported outcomes and costs. *Arthritis Res Ther* 2014;16:R56.
 28. van der Heijde DM, van't Hof MA, van Riel PL, et al. Judging disease activity in clinical practice in rheumatoid arthritis: first step in the development of a disease activity score. *Ann Rheum Dis* 1990;49:916-920.
 29. Prevoo ML, van't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38:44-48.
 30. Wakefield RJ, D'Agostino MA, Naredo E, et al. After treat-to-target: can a targeted ultrasound initiative improve RA

- outcomes? *Ann Rheum Dis* 2012;71:799-803.
31. Brown AK, Quinn MA, Karim Z, et al. Presence of significant synovitis in rheumatoid arthritis patients with disease-modifying antirheumatic drug-induced clinical remission: evidence from an imaging study may explain structural progression. *Arthritis Rheum* 2006;54:3761-3773.
 32. Saleem B, Brown AK, Keen H, et al. Disease remission state in patients treated with the combination of tumor necrosis factor blockade and methotrexate or with disease-modifying antirheumatic drugs: a clinical and imaging comparative study. *Arthritis Rheum* 2009;60:1915-1922.
 33. Peluso G, Michelutti A, Bosello S, Gremese E, Tolusso B, Ferraccioli G. Clinical and ultrasonographic remission determines different chances of relapse in early and long standing rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:172-175.
 34. Bøyesen P, Haavardsholm EA, van der Heijde D, et al. Prediction of MRI erosive progression: a comparison of modern imaging modalities in early rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis* 2011;70:176-179.
 35. Sreerangaiah D, Grayer M, Fisher BA, Ho M, Abraham S, Taylor PC. Quantitative power Doppler ultrasound measures of peripheral joint synovitis in poor prognosis early rheumatoid arthritis predict radiographic progression. *Rheumatology (Oxford)* 2015 Aug 27. [Epub ahead of print]
 36. Scirè CA, Montecucco C, Codullo V, Epis O, Todoerti M, Caporali R. Ultrasonographic evaluation of joint involvement in early rheumatoid arthritis in clinical remission: power Doppler signal predicts short-term relapse. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:1092-1097.