



Магнитно-резонансная томография в диагностике ревматических заболеваний кисти

Завадовская В.Д.¹, Жогина Т.В.¹, Траудт А.К.¹, Никитин Н.А.¹, Дугаров Ж.Б.-Д.^{1,2}

¹ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия

²ООО «МРТ-Эксперт Томск», Томск, Россия

Magnetic Resonance Imaging in the Diagnosis of Rheumatic Diseases of the Hand

Zavadovskaya V.D.¹, Zhogina T.V.¹, Traudt A.K.¹, Nikitin N.A.¹, Dugarov Zh.B.-D.^{1,2}

¹Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

²MRT-ExpertTomsk, Tomsk, Russia

Суставы кистей являются органами-мишенями при различных нозологических формах ревматических заболеваний. Характер патологических изменений, их локализация и распространенность обеспечивают дифференциальную диагностику между различными формами ревматических заболеваний. Рентгенография, являясь стандартизированным методом исследования в ревматологии, обладает низкой чувствительностью в выявлении ранних дэрозивных проявлений.

Магнитно-резонансная томография обладает преимуществом по сравнению с рентгенографией в одновременном определении состояния мягкотканых и костных внутрисуставных структур, включая наличие или отсутствие костных эрозий на более ранних этапах развития заболевания.

В статье представлены основные признаки наиболее распространенных ревматических заболеваний, которые могут быть выявлены при магнитно-резонансной томографии кисти.

Ключевые слова: ревматические заболевания, ревматоидный артрит, псориатический артрит, подагрический артрит, остеоартроз, болезнь де Кервена, кисть, лучевая диагностика, магнитно-резонансная томография.

Joints of the hands are the target organs for different nosologic forms of rheumatic diseases. The nature of lesions, their localization and prevalence, provide a differential diagnosis between the various forms of rheumatic diseases. Radiography, as a standardized method of visualization in rheumatic diseases has low sensitivity in detecting early to erosive manifestations.

Magnetic resonance imaging has the advantage in comparison with the X-ray in the simultaneous determination of the state of bone and soft tissue intra-articular structures including the presence or absence of bone erosions in the earlier stages of the disease.

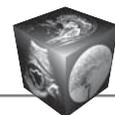
The article presents the main features of the most common rheumatic diseases that can be detected by magnetic resonance tomography of the hand.

Key words: rheumatic diseases, rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, gouty arthritis, osteoarthritis, de Quervain's tenosynovitis, hand, X-ray diagnostics, magnetic resonance imaging.

Введение

В структуре заболеваемости населения России болезни костно-мышечной системы (БКМС), вызванные поражением структур опорно-двигательного аппарата воспалительного и метаболического генеза, сохраняют важное место. Об этом свидетельствуют данные ежегодных официальных отчетов Министерства здравоохранения Российской Федерации (МЗ РФ) о заболеваемости населения. Общее число взрослых больных с данной патологией в 2013 г. составило 16 547 тыс. (14 205,5 на 100 тыс. населения), из них впервые заболевших – 3624 тыс. Ревматические заболевания (РЗ) составляют 27,3% от всех случаев БКМС и являются одной из главных причин потери трудоспособности, в том числе у лиц молодого и среднего возраста [1].

РЗ включают более 200 различных нозологических форм – от разных типов артрита до остеопороза и системных заболеваний соединительной ткани. Деструктивные поражения суставов (эрозии, остеолиз) при РЗ относятся к тяжелым прогрессирующим патологическим состояниям скелета, что значительно снижает качество жизни,



приводит к выраженным функциональным нарушениям суставов и инвалидизации больных [2].

Суставы кистей являются органами-мишенями при многих системных воспалительных заболеваниях. Характер патологических изменений, их локализация и распространенность, закономерности вовлечения различных групп суставов обеспечивают дифференциальную диагностику между различными формами РЗ.

Основные заболевания, сопровождающиеся вовлечением суставов кистей, включают: ревматоидный артрит (РА), псориатический артрит, реактивные артриты, кристаллические артропатии (подагра, кальций-пирофосфатные артриты), остеоартроз, грибковые поражения, болезнь Де Кервена, склеродермия, системная красная волчанка.

В настоящее время большими когортными исследованиями показано, что ранняя диагностика и адекватная терапия многих РЗ значительно улучшают качество жизни больных и прогноз заболевания в целом [3].

Рентгенография суставов кистей сохраняет свои ведущие позиции для диагностики системных воспалительных заболеваний и входит в состав диагностических критериев РА Американской коллегии ревматологов 1987 г. [4].

Однако, несмотря на то что рентгенография является стандартизированным методом исследования в ревматологии, очевидны пределы метода в выявлении ранних доэрозивных проявлений, поскольку физические основы данной модальности позволяют оценить лишь костные структуры, в то время как патологический процесс начинается в синовиальной оболочке. Так, чувствительность рентгенографии в развернутой стадии РА составляет 77,2%, а чувствительность рентгенографии в первый год РА снижается до 20–30% [5].

В связи с этим возникает потребность внедрения в диагностический процесс более чувстви-

тельных методов визуализации, направленных на выявление изменений, предшествующих формированию костных эрозий.

В 1977 г. была выполнена первая магнитно-резонансная томография (МРТ) тела человека [6]. Тридцать лет спустя данная модальность произвела революцию во многих областях медицины, в том числе и в ревматологии [7].

В отличие от классической рентгенографии МРТ имеет значительные преимущества в одновременном определении состояния таких составляющих сустава, как синовиальная оболочка, суставной гиалиновый хрящ, сухожильно-связочный аппарат, костный мозг, в установлении наличия или отсутствия костных эрозий на более ранних этапах развития заболевания [8].

Результаты последних исследований показали преимущество МРТ перед стандартным клиническим и рентгенологическим обследованием в отношении идентификации воспалительного и деструктивного процесса в суставах при РА [8]. Кроме того, большой объем информации, полученный с помощью МРТ, послужил основой для создания полуколичественной балльной оценки воспалительных и деструктивных изменений внутрисуставных структур кисти по данным МРТ, как локализации, наиболее часто вовлекающейся в процесс у взрослых больных РА, с целью установления стадии и оценки прогрессирования заболевания [9]. Подсчет баллов включает в себя оценку количества эрозий, объема отека костного мозга и объема утолщенной синовиальной оболочки в лучезапястных, лучелоктевых, межзапястных, пястно-запястных и пястно-фаланговых суставах.

Общие принципы МРТ кистей включают получение изображений в коронарной и аксиальной плоскостях с использованием в коронарной плоскости импульсных последовательностей T1ВИ, STIR/FSat, T2*GE и в аксиальной плоскости – T2ВИ

Для корреспонденции: Завадовская Вера Дмитриевна – 634050 Томск, Московский тракт, 2, Сибирский государственный медицинский университет. Тел.: +7-906-948-41-77. E-mail: wdzav@mail.ru

Завадовская Вера Дмитриевна – доктор мед. наук, профессор, заведующий кафедрой лучевой диагностики и лучевой терапии ГБОУ ВПО СибГМУ МЗ РФ, Томск; **Жоги́на Татьяна Владимировна** – канд. мед. наук, доцент кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии ГБОУ ВПО СибГМУ МЗ РФ, Томск; **Траудт Алина Константиновна** – канд. мед. наук, ассистент кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии ГБОУ ВПО СибГМУ МЗ РФ, Томск; **Никитин Никита Александрович** – ординатор кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии ГБОУ ВПО СибГМУ МЗ РФ, Томск; **Дугаров Жаргал Баян-Дылгырович** – главный врач ООО “МРТ-Эксперт Томск”, ассистент кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии ГБОУ ВПО СибГМУ МЗ РФ, Томск.

Contact: Zavadvovskaya Vera Dmitrievna – 2 Moskovsky trakt, Tomsk, 634055, Siberian State Medical University. Phone: +7-906-948-41-77. E-mail: wdzav@mail.ru

Zavadovskaya Vera Dmitrievna – doct. of med. sci., professor, head of division of radiology and radiotherapy of the Siberian State Medical University, Tomsk; **Zhogina Tatyana Vladimirovna** – cand. of med. sci., associate professor of division of radiology and radiotherapy of the Siberian State Medical University, Tomsk; **Traudt Alina Konstantinovna** – cand. of med. sci., assistant of division of radiology and radiotherapy of the Siberian State Medical University, Tomsk; **Nikitin Nikita Alexandrovich** – resident of division of radiology and radiotherapy of the Siberian State Medical University, Tomsk; **Dugarov Zhargal Bayan-Dylgyrovich** – head of “MRT-Expert Tomsk”, assistant of division of radiology and radiotherapy of the Siberian State Medical University, Tomsk.

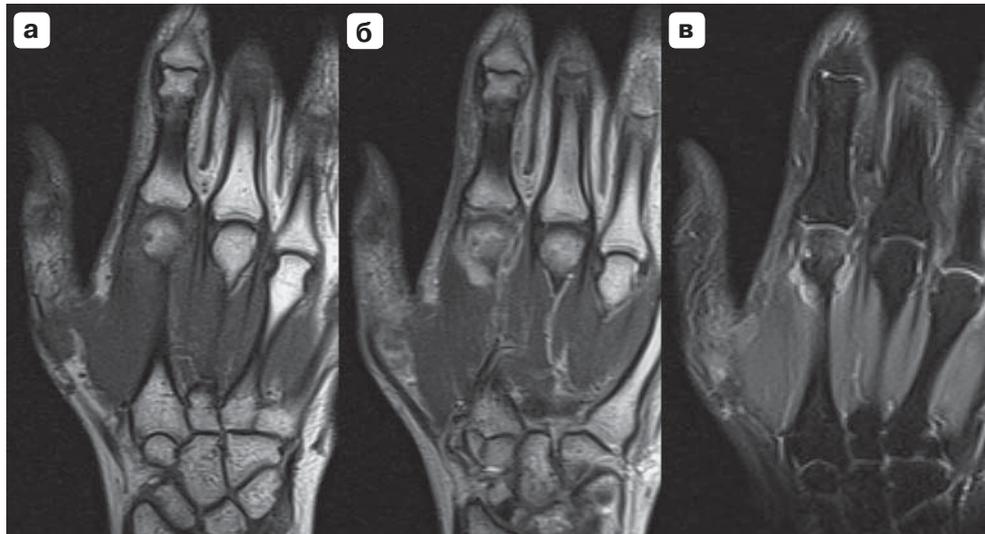


Рис. 1. Синовиальная оболочка изо- и гиперинтенсивная на нативных (а) и постконтрастных (б) коронарных МР-изображениях в Т1ВИ. Гиперинтенсивная синовиальная оболочка на нативном МР-изображении в FSat (в).

с/без FSat при толщине среза 3 мм. МРТ кистей осуществляется с применением поверхностной катушки и катушки для кисти. Для исследования с контрастным усилением используется импульсная последовательность Т1ВИ [10].

Представляем данные МРТ при наиболее распространенных поражениях кисти.

РА – аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся прогрессирующей деструкцией симметричных синовиальных суставов с деградацией хряща и кости, повреждением связок и сухожилий, что приводит к снижению функциональной способности и качества жизни пациентов [11].

Одними из первых локализаций, которые вовлекаются при РА, являются суставы периферического скелета – запястные, пястно-фаланговые, проксимальные межфаланговые суставы [11].

В настоящее время диагноз РА базируется, прежде всего, на клинических, лабораторных и рентгенологических данных, однако до 70% пациентов с ранним РА не имеют видимых изменений на рентгенограммах [12].

Пролиферирующая синовиальная оболочка (ревматоидный паннус) является ранним патологическим субстратом при РА и приводит к повреждению суставного хряща и кости с развитием эрозий. Прогрессирование эрозивного процесса в суставе с отсутствием клинических признаков синовита объясняется субклинически протекающим синовитом, признаки которого можно обнаружить при МРТ [13].

В норме синовиальная оболочка не визуализируется на нативных изображениях, после контрастирования ее толщина не превышает 1 мм. Для

балльной оценки толщины синовиальной оболочки необходима ее визуализация как структуры, накапливающей контрастное вещество и превышающей толщину суставной капсулы после контрастирования (рис. 1). Изменения синовиальной оболочки оцениваются по шкале OMERACT RAMRIS от 0 до 3 баллов [9].

Костные эрозии являются обязательной составляющей изменений костей при РА. Они возникают в результате воздействия синовиальной оболочки на подлежащую кость и являются одним из показателей тяжести и прогноза развития заболевания. МРТ обладает преимуществом по сравнению с рентгенографией в выявлении и установлении субстрата эрозий. При МРТ костные эрозии определяются как четко очерченные участки потери костной ткани, определяемые в 2 плоскостях, с прерыванием кортикального слоя кости. Костные эрозии выполнены как жидкостным содержимым (низкоинтенсивными в Т1ВИ и высокоинтенсивными в Т2ВИ и FSat), так и синовиальной оболочкой (рис. 2, 3). Интенсивность сигнала синовиальной оболочки при постконтрастном усилении будет определяться степенью васкуляризации или фибротизации ревматоидного паннуса. Костные эрозии оцениваются по шкале от 0 до 10, основанной на отношении объема эрозии к объему кости [9].

Отек костного мозга является показателем активности РА и может предшествовать развитию эрозий. Отек костного мозга, как правило, обнаруживается в субхондральных отделах кости, однако в костях запястья отек может располагаться в центре кости и окружать эрозию. В Т1ВИ отек костного мозга имеет низкоинтенсивный сигнал,

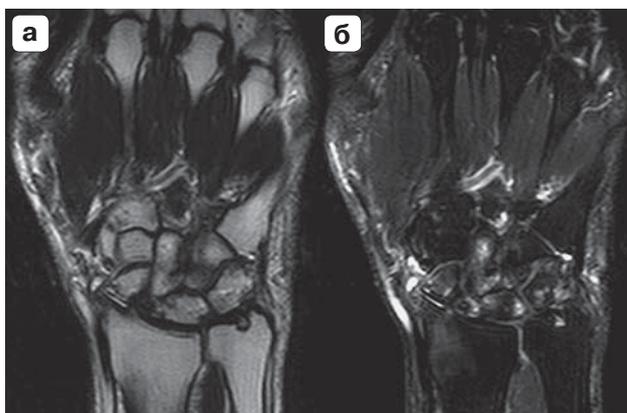
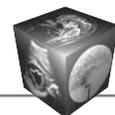


Рис. 2. Эрозии костей запястья на коронарных МР-изображениях в T1ВИ (а) и в FSat (б).



Рис. 3. Эрозии костей запястья, выполненные пролиферирующей синовиальной оболочкой на нативных (а) и постконтрастных (б) коронарных МР-изображениях в T1ВИ.

в T2ВИ – изо- или высокоинтенсивный сигнал, в FSat – отчетливо высокоинтенсивный сигнал (рис. 4). Характерно повышение сигнала после контрастного усиления. Отек костного мозга оценивается по шкале OMERACT RAMRIS от 0 до 3 баллов как отношение объема отека костного мозга к объему кости [9].

Теносиновит – важный симптом ранней формы РА, который возникает в результате воспалительной реакции по ходу синовиальной оболочки сухожильного влагалища. Теносиновит визуализируется



Рис. 4. Отек костного мозга проксимального ряда костей запястья, головчатой кости, эпифизов локтевой и лучевой кости на коронарном МР-изображении в FSat.



Рис. 5. Теносиновит III пальца кисти в виде локализованного скопления жидкости по ходу сухожильного влагалища сгибателя на уровне пястной кости на коронарном МР-изображении в T1ВИ FSat.

в T2ВИ и в FSat в виде жидкостной структуры по ходу сухожильного влагалища (рис. 5). Именно теносиновит сгибателей является более специфичным для РА по сравнению с другими заболеваниями и наблюдается у 60% больных РА в течение первого

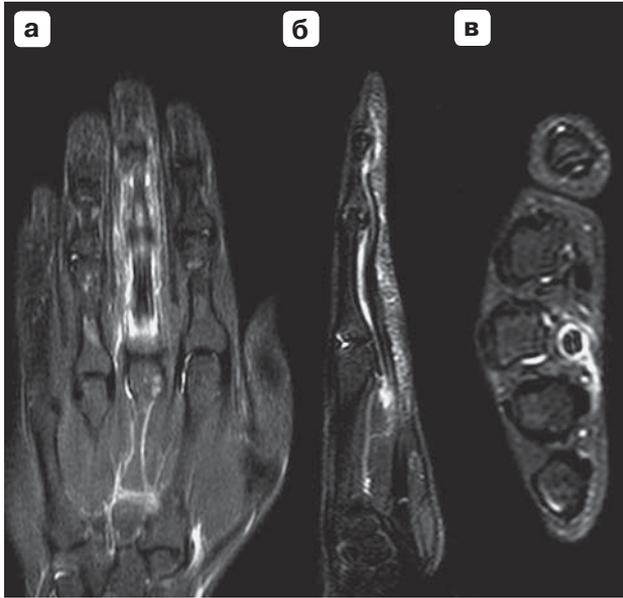


Рис. 6. Отек костного мозга средней и ногтевой фаланг, деформация замыкательных пластинок, внутрисуставная жидкость с умеренным растяжением суставной сумки, жидкость по ходу сухожильного влагалища сгибателя, отек окружающих мягких тканей III пальца на коронарном (а), сагитальном (б) и аксиальном (в) МР-изображениях в FSat.

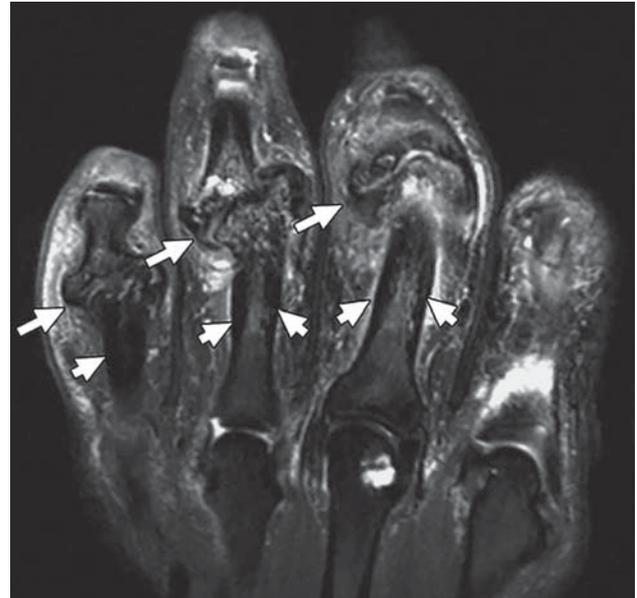


Рис. 7. Распространенный остеолит суставных поверхностей, пролиферация синовиальной оболочки, утолщение суставной капсулы (длинные стрелки) и костная пролиферация (короткие стрелки) на коронарном МР-изображении в FSat (приведено по Ejbjerg B. и соавт., 2005 [9]).

года болезни [14]. Тем не менее в балльной системе OMERACT RAMRIS теносиновит не оценивается.

Псориатический артрит (ПсА) – хроническое воспалительное заболевание суставов периферического и аксиального скелета, ассоциированное с псориазом и относящееся к группе серонегативных спондилоартропатий. Появление кожных изменений предшествует возникновению суставного синдрома в 75% случаев, оба процесса начинаются практически одновременно в 10% случаев, поражение суставов предшествует появлению псориаза в 15% случаев. Выделяют следующие клинические формы ПсА: асимметричный олигоартрит, артрит дистальных межфаланговых суставов, симметричный ревматоидноподобный артрит, мутилирующий артрит, псориатический спондилит [11].

Особенностью ПсА мелких суставов является осевой артрит (дактилит), основу которого составляет тендовагинит сухожилий мышц сгибателей суставов пальцев, чаще дистального межфалангового и проксимального межфалангового суставов (симптом “сосиски”) при отсутствии или небольшой болезненности при пальпации [15].

На МР-томограммах дактилит проявляется внутрисуставной жидкостью с умеренным растяжением суставной сумки, жидкостью по ходу сухожильного влагалища сгибателя, а также отеком окружающих мягких тканей (рис. 6) [16].

Для мутилирующего артрита характерны резорбция и остеолит концевых фаланг суставных концов дистальных, проксимальных межфаланговых суставов с разнонаправленными подвывихами (рис. 7) [11, 15].

Подагрический артрит (ПА) относится к кристаллическим артропатиям, характеризуется депонированием уратных кристаллов (тофусы) во внутрисуставных и околоуставных структурах, приводящих к формированию эрозий. Клиническая картина подагрических атак характеризуется болью, гиперемией, отеком (напоминает рожистое воспаление). Наряду с типичной локализацией тофусов на уровне плюснефалангового и предплюснеплюсневых суставов I пальца стопы имеет место поражение и других суставов аксиального и периферического скелета, включая суставы кисти. Тофус, как кристаллическая структура, образует на МР-томограммах гетерогенный, преимущественно гипоинтенсивный сигнал в T2ВИ и в FSat (рис. 8). Развитие окружающей фиброваскулярной ткани приводит к контрастному усилению в зоне поражения при наличии воспалительного процесса [17].

Болезнь Де Кервена впервые была описана швейцарским хирургом Де Кервеном в 1895 г. и представляет собой форму хронического тендовагинита сухожилий короткого разгибателя и длинной отводящей мышцы большого пальца кисти.

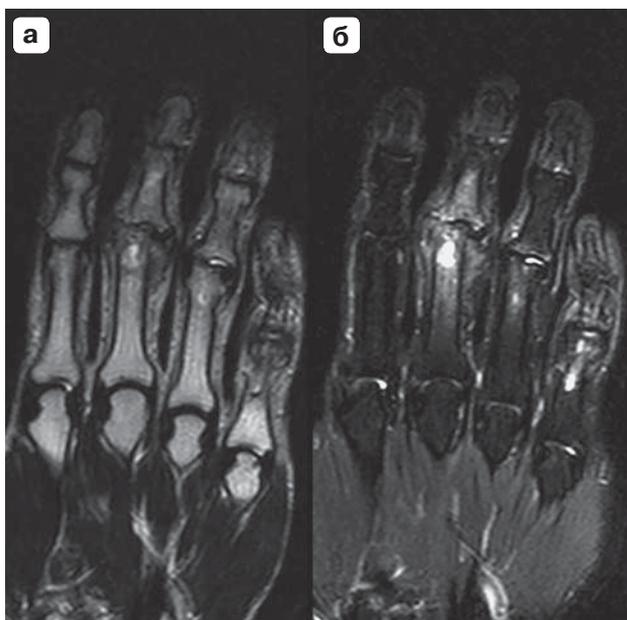
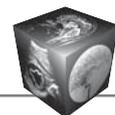


Рис. 8. Параартикулярные подагрические тофусы проксимального межфалангового сустава III пальца, эрозии суставных поверхностей проксимальных межфаланговых суставов III и IV пальцев, утолщение и растяжение суставной капсулы суставов на коронарных МР-изображениях кисти в T1ВИ (а) и FSat (б).

В качестве характерного этиологического фактора рассматриваются часто повторяющиеся движения большого пальца, связанные с профессиональной деятельностью пациента, в том числе работа с “мышью” персонального компьютера [11].

На МР-томограммах выявляются отек мягких тканей на уровне шиловидного отростка лучевой кости, жидкость по ходу сухожильного влагалища короткого разгибателя и длинной отводящей мышцы большого пальца, утолщение сухожилия, возможно утолщение синовиальной оболочки, которое будет накапливать контрастное вещество (рис. 9) [18].

Остеоартроз (ОА) представляет собой гетерогенную группу заболеваний различной этиологии, в основе которых лежит поражение всех компонентов сустава, в первую очередь хряща, а также субхондральной кости, синовиальной оболочки, связок, капсулы, околосуставных мышц. Основную роль в развитии вторичного ОА наряду с травматическими повреждениями, диспластическими процессами, аваскулярным некрозом играют воспалительные заболевания суставов различной этиологии [11].

Болезнь Крейна является формой первичного остеоартроза мелких суставов кистей, возникающая преимущественно у женщин в возрасте старше 50 лет. Поражаются дистальные и проксимальные межфаланговые суставы, первые пястно-запястные

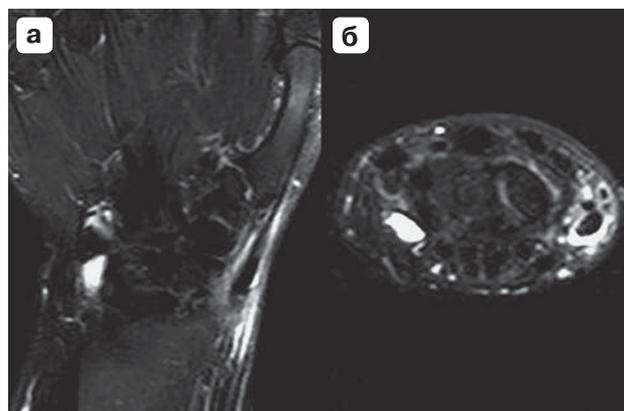


Рис. 9. Жидкость по ходу сухожильного влагалища короткого разгибателя и длинной отводящей мышцы большого пальца на коронарном (а) и аксиальном (б) МР-изображениях в FSat. Отек мягких тканей на уровне шиловидного отростка лучевой кости.

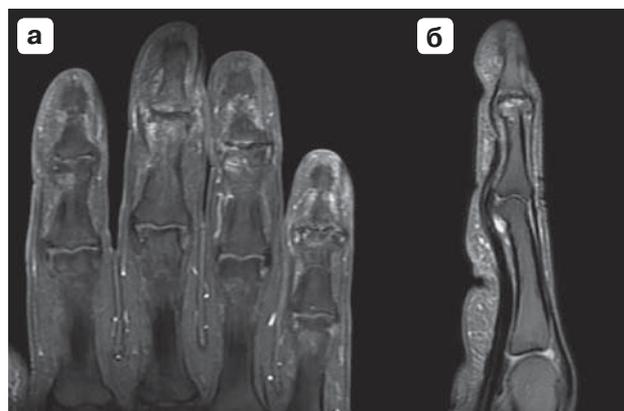


Рис. 10. Истончение гиалинового хряща, деформация суставных поверхностей костей дистальных межфаланговых суставов, краевые остеофиты на коронарном (а) и сагиттальном (б) МР-изображениях кисти в FSat.

суставы кисти и первые плюснефаланговые суставы стопы. Симптомы воспаления суставов преобладают над дегенеративными изменениями [19].

МРТ кисти при ОА позволяет визуализировать выпот в полости сустава, внутрикостные кисты перестроенного характера с жидкостным содержанием суставных концов костей, образующих сустав, а также дистрофические изменения суставного хряща, приводящие к сужению суставной щели (рис. 10). Оссифицированные остеофиты суставных поверхностей также отчетливо визуализируются при МРТ [19].

Заключение

МРТ в силу высокого тканевого разрешения обеспечивает визуализацию (разнообразного) морфологического субстрата внутрисуставных изменений при различных РЗ. Исходя из этого, целе-



сообразность включения МРТ в алгоритм исследования кисти у больных РЗ обоснована возможностью выявления ранних структурных изменений в суставах, дифференциальной диагностики различных РЗ, понимания патогенеза конкретной нозологической формы заболевания, формулирования правильного диагноза, оценки активности заболевания и определения методов адекватной терапии и оценки ответа на проводимую терапию.

Список литературы / References

1. Балабанова Р.М., Эрдес Ш.Ф. Распространенность ревматических заболеваний в России в 2012–2013 гг. Научно-практическая ревматология. 2015; 53 (2): 120–124.
Balabanova R.M., Erdes S.F. The incidence and prevalence of rheumatic diseases in Russia in 2012–2013. *Rheumatology Science and Practice*. 2015; 53 (2): 120–124. (In Russian)
2. Смирнов А.В. Дифференциальная рентгенологическая диагностика поражения суставов кисти при ревматических заболеваниях. *Consilium medicum*. 2005; 7 (2): 75–82.
Smirnov A.V. Differential radiographic diagnosis of hand joints lesions in rheumatic diseases. *Consilium medicum*. 2005; 7 (2): 75–82. (In Russian)
3. Ranganath V.K., Strand V., Peterfy C.G. et al. Review: the utility of magnetic resonance imaging for assessing structural damage in randomized controlled trial in rheumatoid arthritis. *Arthr. and Rheum.* 2013; 65 (10): 2513–2523.
4. Arnett F.C., Edworthy S.M., Bloch D.A. et al. The American rheumatism association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthr. and Rheum.* 1988; 3 (31): 315–324.
5. Devauchelle-Pensec V., Berthelot J.M., Jousse S. et al. Performance of hand radiographs in predicting the diagnosis in patients with early arthritis. *J. Rheum.* 2006; 33 (8): 1511–1515.
6. Damadian R., Goldsmith M., Minkoff L. NMR in cancer: XVI. Fonar image of the live human body. *Physiol. Chem. Phys.* 1977; 9 (1): 97–100, 108.
7. Траудт А.К., Завадовская В.Д., Жогина Т.В., Фёдорова Е.И. Магнитно-резонансная томография в диагностике ювенильного идиопатического артрита. *Бюллетень сибирской медицины*. 2015; 14 (1): 110–119.
Traudt A.K., Zavadovskaya V.D., Zhogina T.V., Fedorova Ye.I. Magnetic resonance imaging in the diagnosis of juvenile idiopathic arthritis. *Bull. Sib. Med. Acad.* 2015; 14 (1): 110–119. (In Russian)
8. Ranganath V.K., Strand V., Peterfy C.G. et al. Review: the utility of magnetic resonance imaging for assessing structural damage in randomized controlled trials in rheumatoid arthritis. *Arthr. and Rheum.* 2013; 65 (10): 2513–2523.
9. Ejlertsen B., McQueen F., Lassere M. et al. The EULAR-OMERACT rheumatoid arthritis MRI reference image atlas: the wrist joint. *Ann. Rheum. Dis.* 2005; 64 Suppl. 1: 23–47.
10. Breitenseher M. *Der MR-Trainer. Obere Extremität*. Auflage: 1.G. Thieme Verlag, 2005. 252 c.
11. Ревматология: Национальное руководство; Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 720 с.
Rheumatology: national guidelines. Eds Ye.L. Nasonov, V.A. Nasonova. M.: GEOTAR-Media, 2010. 720 p. (In Russian)
12. Коваленко В.Н., Рекалов Д.Г. Ранняя диагностика ревматоидного артрита: значение инструментальных и лабораторных методов исследования. *Украинский ревматологический журнал*. 2009; 35 (1): 53–55.
Kovalenko V.N., Rekalov D.G. Early diagnosis of rheumatoid arthritis: the importance of instrumental and laboratory studies. *Ukrainskiy revmatologicheskii zhurnal*. 2009; 35 (1): 53–55. (In Russian)
13. Benton N., Stewart N., Crabbe J. et al. MRI of the wrist in early rheumatoid arthritis can be used to predict functional outcome at 6 years. *Ann. Rheum. Dis.* 2004; 63 (5): 555–561.
14. Eshed I., Feist E., Althoff C.E. et al. Tenosynovitis of the flexor tendons of the hand detected by MRI: an early indicator of rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2009; 48 (8): 887–891.
15. Молочков В.А. Псориаз и псориатический артрит. М.: Товарищество научных изданий. КМК, 2007. 300 с.
Molochkov V.A. Psoriasis and psoriatic arthritis. M.: Scientific Partnership. ed. KMK, 2007. 300 p. (In Russian)
16. Spira D., Kötter I., Henes J. MRI Findings in Psoriatic Arthritis of the Hands. *Am. J. Roentgenol.* 2010. 195 (5): 1187–1193.
17. McQueen F.M., Doyle A., Reeves Q. et al. Bone erosions in patients with chronic gouty arthropathy are associated with tophi but not bone oedema or synovitis: new insights from a 3 T MRI study. *Rheumatology*. 2014. 53 (1): 95–103.
18. Glajchen N., Schweitzer M. MRI features in de Quervain's tenosynovitis of the wrist. *Skeletal. Radiol.* 1996; 25 (1): 63–65.
19. Haugen I.K., Bøyesen P. Imaging modalities in hand osteoarthritis – status and perspectives of conventional radiography, magnetic resonance imaging, and ultrasonography. *Arthr. Res. Ther.* 2011; 13 (6): 248.