



МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ: МЕТОДЫ КОЛИЧЕСТВЕННОЙ ОЦЕНКИ СОСТОЯНИЯ СУСТАВНОГО ХРЯЩА У БОЛЬНЫХ ОСТЕОАРТРОЗОМ

Тошев Ф.Н.

Пирназаров М.М

Бухарский Государственный медицинский институт

В последние годы постоянно возрастает клинический интерес к ранней диагностике остеоартроза (ОА), продиктованный появлением таргетного хирургического и медикаментозного лечения. Магнитно-резонансная томография (МРТ)-наиболее эффективный неинвазивный метод визуализации и мониторинга повреждений суставного хряща коленного сустава. В этой статье изложены количественные МРТ техники визуализации суставного хряща, такие как: компьютерное моделирование толщины и объема хряща, измерение времен релаксации (P1и T2), отсроченное МР-контрастирование суставного хряща препаратами гадолиния, диффузионная МРТ и перенос намагниченности. Многочисленные исследования, основанные на вышеуказанных методах, показали многообещающие результаты в выявлении структурных изменений суставного хряща и диагностике ОА.

Ключевые слова: количественная МРТ, T2-картирование, отсроченное МР-контрастирование суставного хряща препаратами гадолиния, dGEMRIC, T1 - картирование, диффузионная МРТ суставного хряща, метод переноса намагниченности в диагностике состояния суставного хряща.

MAGNETIC RESONANCE TOMOGRAPHY: QUANTITATIVE ASSESSMENTMETHODS IN ARTICULAR CARTILAGE STRUCTURE ANALYSIS OF IN PATIENTS WITH OSTEOARTROSIS

Toshev F.N. Pirnazarov M.M.

Progressive development of the target surgical and medicament treatment clinical interest in the early detection of osteoarthritis is increasing. MRI is the most effective noninvasive method of the knee articular cartilage injury visualization and monitoring. We present quantitative MRI articular cartilage visualization technique, such as computer modeling of the cartilage thickness and volume, T1 and T2-relaxation time measurement, postpone MR-contrast using gadolinium-based preparation, diffusion-weighted MRI and magnetization transfer. Numerous studies, based on the aforesaid methods, showed promising results in the articular cartilage structural alteration detection as well as in the osteoporosis diagnosis.



Key words: *quantitative MRI; T2-mapping; postpone MR-contrast using gadolinium-based preparation, dGEMRIC, T_ρ-mapping, diffusion-weighted MRI of the articular cartilage, magnetization transfer method in cartilage structure assessment*

Остеоартроз (ОА) - гетерогенное многофакторное заболевание, заключающееся в дисбалансе процессов синтеза и резорбции хрящевой ткани и характеризующееся постепенным прогрессирующим истончением гиалинового суставного хряща [1]. Помимо другим мезенхимальным тканям, гиалиновый хрящ состоит из клеток и внеклеточного матрикса. В нормальном гиалиновом хряще имеется только один тип клеток — это высокоспециализированные хондроциты, составляющие около 1% от объема всей ткани. Хондроциты синтезируют такие макромолекулы, как коллагены (коллаген II типа составляет 90—95%), протеогликаны и неколлагеновые белки, собирая и организуя их затем в высокоупорядоченную трехмерную структуру — матрикс. В гиалиновом хряще протеогликаны сжаты коллагеновым каркасом и гидратированы лишь частично, тем не менее, вода составляет от 60% до 80% от массы нативной ткани. Это определяет механические свойства хряща-прочность и эластичность. По мере старения организма, пролиферативная и метаболическая активность хондроцитов снижается, что на фоне физических нагрузок и травматизации коленного сустава приводит к повреждению, дегенеративно-дистрофическим изменениям хрящевой ткани с развитием ОА. Для оценки степени тяжести острых и хронических повреждений суставного хряща коленного сустава разработаны многочисленные классификации. Наибольшее распространение в клинической практике из-за своей простоты получила система, предложенная Outerbridge в 1961 г., который описал четыре степени повреждения хряща:

1-степень — локальный отек и размягчение хряща;



2-степень — поверхностное разволокнение, фрагментация и растрескивание хряща на участке диаметром не более 1,25 см;

3-степень — неполнослойная фибрилляция, фрагментация и растрескивание хряща диаметром более 1,25 см;

4-степень — дефект хряща с обнажением субхондральной кости.

При описании состояния суставного хряща, кроме вида и глубины повреждения, принято отмечать его размеры, а также функциональную (нагружаемые и ненагружаемые области) и анатомическую локализацию (International Cartilage Repair Society, 2000).

На сегодняшний день для пациентов с ОА коленного сустава существует большой выбор лечебных процедур: нестероидные противовоспалительные средства, инъекции гиалуроновой кислоты и факторов роста, трансплантация хряща и остеохондральных комплексов, использование техники микропереломов и коррегирующей остеотомии, и, наконец, частичное и полное эндопротезирование. Имея в арсенале такой широкий спектр лечебных манипуляций, первостепенное значение приобретает качественная оценка состояния хрящевой ткани для выбора адекватного медикаментозного или хирургического пособия.

Материалы и методы:

Рентгенография часто применяется как базовый метод диагностики ОА. С его помощью можно определить сужение суставной щели, субхондральную перестройку костной ткани, оценить суставные поверхности и наличие остеофитов, что клинически соответствует поздним стадиям заболевания. Непосредственная оценка суставного хряща рентгенологическим методом затруднительна. Это подтверждается исследованием Rogers [2], согласно которому сужение суставной щели при рентгенографии не соответствует степени его истончения. Кроме того, рентгенологически не удастся выявить локальные зоны хондромалиции, соответствующие 1-2 степени повреждения по Outerbridge, а при вальгусной или варусной деформации коленного сустава охарактеризовать суставной хрящ дегенеративно расширенной суставной щели вообще не представляется возможным [3].

Высокоинформативным методом оценки состояния хряща коленного сустава является магнитно-резонансная томография (МРТ). Учитывая разницу в инвазивном артроскопическом и неинвазивном лучевом восприятии проявлений ОА, применительно к МРТ классификация Outerbridge может быть представлена в следующем виде:

1-степень - повышение интенсивности МР- сигнала от суставного хряща на T2- и протонно-взвешенных (PD) изображениях;

2-степень - истончение хряща менее 50% толщины;

3-степень - истончение хряща более 50% толщины;

4-степень - локальный или распространенный дефект хряща с обнажением субхондральной кости.

Многочисленные работы, посвященные возможностям МРТ в диагностике ОА, характеризуются неоднородностью полученных данных. Так, в ряде исследований результаты МРТ трактовались как наличие или отсутствие ОА без учета степени истончения суставного хряща [4,5]. Такое «упрощение» не удовлетворяет современным требованиям травматологов-ортопедов, заинтересованных в точной предоперационной диагностике, и, соответственно, адекватной терапии. Другая группа авторов [6,10] выполнила МР-стадирование дегенеративных изменений суставного хряща с последующей артроскопической верификацией. Blackburn и соавторы продемонстрировали "умеренную" зависимость между МРТ и артроскопией в стадировании хондромалации [7], в то время как в работе Drape сила корреляции была очень высокой [8]. По данным ряда исследований чувствительность МРТ варьировала от 31% до 100% [6,9,10]. Наилучшие результаты были представлены Kawahara - чувствительность МРТ для 1 степени составила 32%, для 2 - 72%, 3 - 94%, 4- 100% [9].

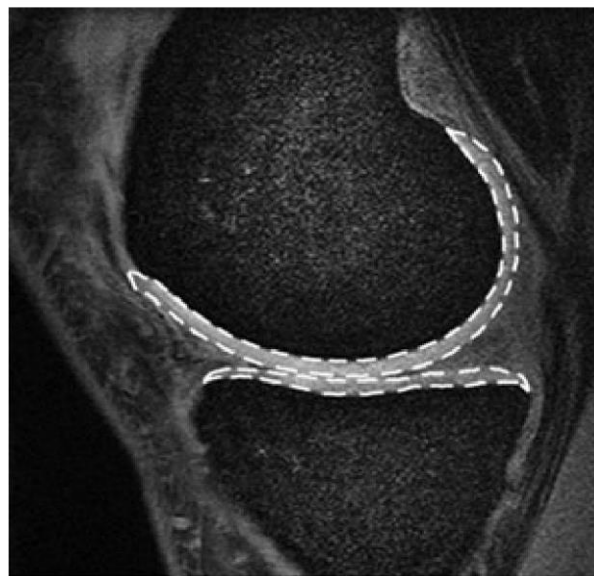


Рис. 1. Количественное измерение толщины и объема суставного хряща.

На левом изображении представлен фрагмент МР-исследования коленного сустава в сагиттальной плоскости, демонстрирующий технику полуавтоматической сегментации суставного хряща мыщелков бедренной и большеберцовой кости. На правом изображении - цветовая карта для оценки толщины суставного хряща бедренной кости, резюмирующая весь объем данных, полученных при сегментации (G Blumenkrantz, 2007).

Стандартное МР-исследование коленного сустава с акцентом на суставной хрящ включает в себя T2 и PD быстрые спин-эхо (FSE) последовательности с



использованием программ жироподавления, а также T1-взвешенные градиентные последовательности (например SPGR). Использование такого протокола оказывается недостаточным для достоверной оценки начальных изменений хрящевого матрикса, особенно на этапе биохимической трансформации.

Начальные проявления деградациии суставного хряща включает в себя изменение структуры и концентрации его ключевых компонентов - протеогликанов, межклеточной жидкости, коллагена [11]. Выявление вышеуказанных изменений является обязательным условием ранней диагностики остеоартроза до формирования макроскопических изменений.

На сегодняшний день существует несколько МРТ методик, позволяющих проводить количественную оценку состояния суставного хряща и его матрикса на биохимическом уровне. Наиболее популярными техниками являются: картирование суставного хряща T2 и T₁ количественное измерение толщины и объема суставного хряща, отсроченное МР-контрастирование суставного хряща препаратами гадолиния (dGEMRIC).

Количественное измерение толщины и объема суставного хряща.

МРТ с высоким разрешением активно используется для количественной оценки толщины и объема суставного хряща при ОА. Тем не менее, на текущем момент не существует полностью автоматических программ количественного анализа хряща, что главным образом связано с его низкой контрастностью от окружающих тканей. Количественный анализ и картирование суставного хряща осуществляется посрезово с использованием полуколичественных техник, основанных на определении формы и моделировании наружных краев (рисунок 1).

В работе Lindsey была продемонстрирована зависимость между выраженностью болевого синдрома и объемом сохраненного суставного хряща [12]. Таким образом, количественный анализ толщины и объема суставного хряща при МРТ коррелирует не только с тяжестью ОА, но и с сопутствующими дегенеративными изменениями других структур коленного сустава.

Отсроченное контрастирование суставного хряща гадолинием (dGEMRIC).

dGEMRIC - метод ранней МРТ диагностики ОА на микроскопическом уровне, основанный на оценке потери гликозаминогликанов (ГАГ). Молекулы ГАГ состоят из повторяющихся звеньев уроновых кислот (D-глюкуроновой или L-идуруновой), а также сульфатированных и ацетилированных аминсахаров. Из-за избытка сульфатных и карбоксильных групп в ГАГ протеогликаны аккумулируют высокий отрицательный заряд, определяющий прочность тканевого матрикса. Наличие отрицательного заряда у ГАГ приводит к тому, что свободные ионы, расположенные вблизи суставного хряща, будут



диффундировать и распределяться в хряще в зависимости от концентрации молекул ГАГ [13].

Для того, чтобы с помощью МРТ удалось выявить концентрацию ГАГ, необходимо использовать парамагнитное контрастное вещество, обладающее зарядом - например, Gd- DTPA2-. Так как молекулы ГАГ и Gd-DTPA имеют отрицательные заряды, распределение контрастного препарата в суставном хряще будет происходить обратно пропорционально концентрации ГАГ - в областях с наибольшим содержанием ГАГ концентрация ионов Gd-DTPA2- будет наименьшей. Эта техника получила название dGEMRIC (delayed Gadolinium Enhanced MRI of Cartilage - отсроченное МР- контрастирование суставного хряща препаратами гадолиния).

Методически dGEMRIC представляет собой постконтрастные 2D FSE или 3D градиентные T1-взвешенные последовательности. После внутривенного введения препаратов гадолиния необходима физическая активизация коленного сустава для полноценного проникновения препарата в суставной хрящ. Отсрочка между внутривенным введением препаратов гадолиния и последующим сканированием должна составлять 2-5 часов [14].

Для клинической интерпретации результатов dGEMRIC используется специальный индекс, как правило, обозначаемый T1Gd, т.е. время T1 релаксации суставного хряща после введения контрастного препарата. Возрастает интерес к хондральной трансплантации при лечении локальных хрящевых дефектов. С помощью dGEMRIC существует возможность оценить накопление ГАГ в месте имплантации и, соответственно, эффективность процедуры. В эксперименте трансплантаты со сроком менее 6 месяцев с момента пересадки имеют меньшую концентрацию ГАГ, чем окружающие ткани, в то время как в трансплантатах более 1 года уровень ГАГ идентичен окружающему хрящевому матриксу [15].

T2-картирование суставного хряща.

Количественная оценка времени T2 релаксации является неинвазивным маркером дегенерации суставного хряща, так как этот параметр зависит от степени гидратации ткани и ее биохимического состава. Вода суставного хряща находится в связанном состоянии с окружающими макромолекулами, что обуславливает его низкую интенсивность МР-сигнала в последовательностях с длинным временем эхо (TE), т.е. на T2-взвешенных изображениях. T2 релаксация отражает способность молекул водорода к перемещению и межмолекулярному энергетическому взаимодействию в хрящевом матриксе и напрямую зависит от микроскопической подвижности системы. Повреждение протеогликан-коллагенового комплекса у пациентов с хондромалицией приводит к уменьшению микровязкости и, соответственно, увеличению содержания свободной жидкости, что в свою очередь сопровождается увеличением времени T2 релаксации. Фокусы повышения МР-сигнала

соответствуют зонам измененного хряща при ОА, что совпадает с данными артроскопии [16].

Методика картирования хряща включает в себя выполнение исследования с последующей реконструкцией и построением цветных T2 карт.

В исследованиях *in vitro* была продемонстрирована зависимость времени T2 релаксации от биохимической структуры суставного хряща. В большинстве работ было установлено, что на интенсивность МР-сигнала при определении времени T2 влияет хондральная дегидратация и нарушение структуры коллагена, в то время как зависимость T2 от изменения структуры протеогликанов сомнительна. Mosher определил время T2 релаксации суставного хряща у здоровых пациентов и больных ОА и выявил достоверное увеличение значений T2 в группе больных ОА [17].

Продолжается изучение вопроса о корреляции механических свойств суставного хряща и времени T2 релаксации. В исследованиях было показано статистически достоверное уменьшение времени T2 от поверхностных отделов суставного хряща бедренной кости после 30 минут бега [18].

Таким образом, время релаксации T2 - это параметр, характеризующий гидрофильность ткани суставного хряща и анизотропию распределения коллагена. Его значения могут существенно варьировать у здоровых пациентов, зависят от напряженности поля томографа и типа импульсной последовательности, поэтому при оценке участков измененной структуры суставного хряща в качестве референсных значений необходимо использовать интактные отделы хряща у того же пациента. Время T2 релаксации увеличивается по мере прогрессирования ОА (рисунок 2).

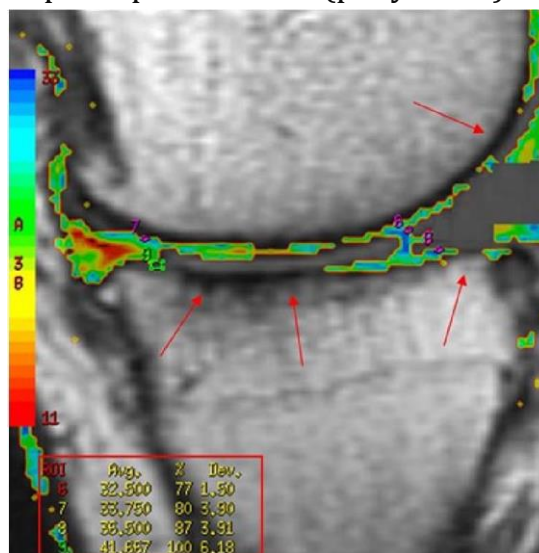


Рис. 2. МРТ. T2-картирование .У пациента с ОА при выполнении МРТ в режиме T2 картирования суставного хряща отмечается выраженное его истончение в области медиальных мыщелков бедренной и большеберцовой кости. Выявляются хрящевые дефекты (указаны стрелками), отмечается увеличение значений T2 от визуализируемой сохраненной хрящевой ткани до



35- 40мс (обозначены цифрами 6-9), что соответствует ее биохимической перестройке.

T2-картирование суставного хряща может легко выполняться в клинической практике, не требует введения контрастного препарата, увеличивает общее время исследования сустава не более чем на 6-8 минут.

T2-картирование суставного хряща позволяет также проводить неинвазивное динамическое наблюдение за состоянием хрящевой ткани на фоне лечения. Требуется дальнейшего изучения вопроса о корреляции степени механической компрессии хрящевой ткани и времени T2 релаксации - изменение времени T2 при физических нагрузках может позволить сформировать более рациональные режимы тренировок спортсменов для предотвращения появления и прогрессирования ОА.

T1ρ -картирование суставного хряща.

Время (Tρ T1ρ) релаксации является другим возможным параметром для оценки биохимических изменений суставного хряща [19]. Оно характеризует взаимодействие малой силы между малоподвижными водными молекулами и окружающим макромолекулярным окружением. Основным компонентом суставного хряща, оказывающим влияние на подвижность молекул воды является межклеточное вещество. Таким образом, изменения в экстрацеллюлярном матриксе, такие как потеря протеогликанов, и соответственно уменьшение концентрации крупных малоподвижных молекул, могут изменять значение параметра T1ρ.

In vivo исследования показывают увеличение значений T1ρ у пациентов с ОА по сравнению с контрольной группой, что отражает потенциальную способность метода диагностировать дегенеративные изменения хрящевой ткани. Была продемонстрирована эффективность измерения T1ρ в участках хряща, прилегающих к зонам контузионного отека костного мозга. В данных зонах определялось статистически достоверное увеличение параметра T1ρ по сравнению с окружающим хрящом ($51,8 \pm 10,8$ мс и $43,0 \pm 8,3$ мс соответственно, $p = 0,032$).

Активно дискутируется вопрос о различиях T2 и T1ρ. Несмотря на то, что оба параметра основываются на изменении положения и энергии молекул воды, в их основе заложены разные механизмы релаксации. Menezes показал, что параметры T2 и T1ρ взаимно дополняют друг друга и могут быть использованы для комбинированной оценки микроструктурных изменений суставного хряща. T1ρ имеет большую динамическую амплитуду значений, чем T2, что потенциально может означать его более высокую чувствительность в ранней диагностике дегенеративных изменений суставного хряща.

Majumdar исследовал разницу в значениях T2 и T1ρ у здоровых пациентов и больных ОА. Средние значения T1ρ у больных ОА (52мс) были на 19,1% больше, чем в контрольной

**Таблица №1. Количественные МРТ методы оценки суставного хряща**

Методика	Характеризуемый компонент хряща	Инвазивность	Показания
T2 картирование	коллаген, вода	нет	ранняя диагностика ОА, динамический контроль
T1ρ	коллаген+ГАГ	нет	ранняя диагностика ОА, динамический контроль
dGEMRIC	ГАГ	да	постоперационная оценка репарации и жизнеспособности хрящевой
Перенос намагниченности	коллаген	нет	не определены
Диффузионная МРТ	вода, коллаген	нет	не определены
Количественное измерение толщины и	из-гидратация+концентрация	нет	диагностика ОА, тесты с нагрузкой

группе (44мс) . Средние значения T2 (38мс) у пациентов с ОА только на 9,6% превышали величины здоровых обследуемых (35мс). У больных ОА статистически достоверным оказалось только изменение параметра Tρ, но не время T2.

Таким образом, в исследованиях была показана слабая связь между изменениями структуры протеогликанов и временем T2 релаксации. T2 значительно лучше, чем T1ρ характеризует структуру и пространственную ориентацию коллагена, и количество окружающей воды . С учетом того, что пусковым фактором ОА является лизис протеогликанов, а не повреждение коллагена или изменение его структуры, измерение значений T2 может быть менее эффективным способом оценки ОА по сравнению с T1ρ и другими методами. В дополнении к этому, существует зависимость T2 от направления магнитного поля томографа, что делает сложным определение «эталонных» значений времени T2.

Метод переноса намагниченности и диффузионная МРТ в диагностике повреждения суставного хряща.

Техника переноса намагниченности (Magnetization Transfer) основывается на разном времени релаксации протонов в составе молекул воды и макромолекул хрящевого матрикса. С помощью частотного преднасыщения можно элиминировать макромолекулярный компонент намагниченности и получить изолированный уменьшенный МР-сигнал от протонов воды. Техника



переноса намагниченности может быть актуальна для определения состояния коллагена нового компонента в макромолекулярном окружении.

С помощью диффузионных свойств молекул воды в составе хрящевого матрикса можно охарактеризовать его структуру. Было показано, что скорость диффузионного движения молекул воды в суставном хряще на 40% меньше, чем в свободной жидкости. Скорость диффузии увеличивается при увеличении гидратации суставного хряща и уменьшается при его компрессии. Такая зависимость означает, что рост коэффициента диффузии воды "ограничивают" другие компоненты суставного хряща, протеогликаны и коллаген. Потенциальная возможность диффузионной МРТ определять анизотропию коллагена не нашла подтверждения в работе Gray, проведенной на препаратах бычьего хряща - распределение значений диффузии не зависело от направления сбора данных, т.е. диффузия молекул воды происходила изотропно. Требуются дополнительные исследования для определения практической составляющей эффекта переноса намагниченности и диффузионной МРТ в диагностике ОА.

Заключение.

Ключевым моментом лучевой диагностики у больных ОА остается выявление заболевания на начальной биохимической стадии до формирования грубых морфологических изменений, значительно усложняющих процесс лечения. Количественные методы оценки суставного хряща (измерение толщины и объема суставного хряща, T1ρ, T2, dGEMRIC и др.) существенно повысили эффективность МРТ в диагностике ОА. Каждый из методов характеризуется своим физическим принципом и мишенью в составе хрящевой ткани, что в совокупности позволяет выявить минимальные проявления заболевания. Можно считать доказанной взаимосвязь вышеописанных МР-параметров с биохимической структурой хряща, нагрузками, экспрессией генов и белков, клиническими проявлениями и стадией ОА. Необходимы дальнейшие разработки в этой области для совершенствования и стандартизации количественных методов, определения клинических показаний с последующим внедрением в алгоритмы диагностики ОА.

ИСПОЛЬЗОВАННЫЕ ЛИТЕРАТУРЫ:

- 1.Brandt, KD.; Doherty, M.; Lohmander, LS.: Osteoarthritis. New York. Oxford University Press Inc; 1998.
- 2.Rogers J, Watt Dieppe P.: A comparison of the visual and radiographic detection of bony changes at the knee joint. BMJ 1990;300:367-368.
- 3.Chan WP, Lang P, Stevens MP, Sack K, Majumdar S, Stoller DW, et al.: Osteoarthritis of the knee: comparison of radiography, CT, and MR imaging to assess extent and severity. AJR Am J Roentgenol 1991;157(4):799-806.
- 5.Disler DG, McCauley TR, Kelman CG, Fuchs MD, Ratner LM, Wirth CR, Hospodar



PP: Fat-suppressed threedimensional spoiled gradient-echo MR imaging of hyaline cartilage defects in the knee: comparison with standard MR imaging and arthroscopy. *Am J Roentgenol* 1996, 167:127-132.

6.Potter HG, Linklater JM, Allen AA, Hannafin JA, Haas SB: Magnetic resonance imaging of articular cartilage in the knee. An evaluation with use of fast spin-echo imaging. *J Bone Joint Surg Am* 1998, 80:1276-1284.

7.Bachmann GF, Basad E, Rauber K, Damian MS, Rau WS: Degenerative joint disease on MRI and physical activity: a clinical study of the knee joint in 320 patients. *Eur Radiol* 1999, 9:145-152.

8.Blackburn WD Jr, Bernreuter WK, Rominger M, Loose LL: Arthroscopic evaluation of knee articular cartilage: a comparison with plain radiographs and magnetic resonance imaging. *J Rheumatol* 1994, 21:675-679.

9.Drape JL, Pessis E, Auleley GR, Chevrot A, Dougados M, Ayrat X: Quantitative MR imaging evaluation of chondropathy in osteoarthritic knees. *Radiology* 1998, 208:49-55.

10.Regatte RR, Akella SV, Wheaton AJ, Lech G, Borthakur A, Kneeland JB, et al.: 3D-T1rho relaxation mapping of articular cartilage: in vivo assessment of early degenerative changes in symptomatic osteoarthritic subjects. *Acad Radiol* 2004;11(7):741-749.

11.Menezes NM, Gray ML, Hartke JR, Burstein D: T2 and T1rho MRI in articular cartilage systems. *Magn Reson Med* 51(2004): 503-509.

12.Majumdar S, Li X, Blumenkrantz G, Saldanha K, Ma CB, Kim H, Lozano J, Link T.: MR imaging and early cartilage degeneration and strategies for monitoring regeneration. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 6 (2006): 382-384.

13.Gray ML, Burstein D, Lesperance LM, Gehrke L.: Magnetization transfer in cartilage and its constituent macromolecules. *Magn Reson Med.* 1995 Sep;34(3):319-25.

14.Kawahara Y, Uetani M, Nakahara N, Doiguchi Y, Nishiguchi M, Futagawa S, Kinoshita Y, Hayashi K: Fast spin-echo MR of the articular cartilage in the osteoarthrotic knee. Correlation of MR and arthroscopic findings. *Acta Radiol* 1998, 39:120-125.

15.von Engelhardt LV, Schmitz A, Burián B, Pennekamp PH, Schild HH, Kraft CN, von Falkenhausen M: 3-Tesla MRI vs. arthroscopy for diagnostics of degenerative knee cartilage diseases: preliminary clinical results. *Orthopade* 2008, 37:916-922.

16.Eckstein F, Burstein D, Link TM.: Quantitative MRI of cartilage and bone: degenerative changes in osteoarthritis. *NMR Biomed.* 2006 Nov;19(7):822-54. Review.

17.Lindsey CT, Narasimhan A, Adolfo JM, Jin H, Steinbach LS, Link T, Ries M, Majumdar S.: Magnetic resonance evaluation of the interrelationship between articular cartilage and trabecular bone of the osteoarthritic knee. *Osteoarthritis Cartilage.* 2004 Feb;12(2):86-96.

18.Alice Maroudas (*Biophys J* 8:575595, 1968; *Connect Tissue Res* 1: 69-77,



1972; Biochim Biophys Acta 177: 492500, 1969; Biochim Biophys Acta 215: 214-216, 1970)

19. Burstein D, Velyvis JH, Scott KT, Stock KW, Kim YJ, Jaramillo D, Boutin RD, Gray ML.: Protocol issues for delayed Gd(DTPA)₂- enhanced MR imaging (dGEMRIC) for clinical evaluation of cartilage. Magn Reson Med 2001; 45:36-41.