

Capitolo 16

PATOLOGIA

CARTILAGINEA

FORTUNATO SORRENTINO, RAFFAELLO SUTERA, ANGELO IOVANE

La cartilagine è il tessuto articolare dalle caratteristiche biomeccaniche maggiormente specializzate in quanto deve consentire la trasmissione e l'ammortizzazione delle sollecitazioni articolari (forze compressive e rotazionali). La funzione principale della cartilagine articolare è la distribuzione delle forze di carico su una superficie più vasta; infatti, da sola questa attenua l'1-3% delle suddette forze mentre la maggior parte di queste è scaricata dall'osso subcondrale (30%). Nonostante la cartilagine sia un tessuto veramente resistente, essendo sottoposta a milioni di cicli di carico nell'arco della vita, numerosi sono gli eventi (patologie degenerative, infiammatorie, infettive, neoplastiche e traumatiche) che possono condurre ad una sua lesione con perdita di tessuto e compromissione della funzionalità articolare. La cartilagine, se da un lato rappresenta la struttura più importante per la mobilità, dall'altro, punto di vista metabolico, è l'anello debole delle strutture che compongono l'articolazione, in quanto la sua vitalità dipende totalmente dalla membrana e dal liquido sinoviale. I condrociti inoltre sono caratterizzati da un'attività di sintesi molto specializzata e di conseguenza scarsamente adattabile.

Nella pratica ortopedica la patologia della cartilagine articolare è molto comune. L'incidenza delle lesioni cartilaginee evidenziata all'artroscopia del ginocchio è discretamente alta.

La cartilagine ialina che ricopre la superficie articolare si presenta tipicamente come un tessuto di pochi millimetri di spessore, liscio, lucente, colore avorio o azzurino, stratificato a ridosso dell'osso subcondrale. Microscopicamente è costituita da cellule sferiche o ellissoidali (condrociti) disperse in una matrice extracellulare ad alto grado di organizzazione, costituita da 66-78% di acqua che contiene gas disciolti, elettroliti, piccole proteine e macromolecole (collagene e proteoglicani idrofilati). La particolare anatomia di questo tessuto riflette le sue specifiche funzioni, ma ci fa capire anche la difficoltà nell'affrontarne eventuali lesioni. Come già detto, la cartilagine tra i tessuti connettivi è unica in considerazione dell'assenza di nervi e vasi sanguigni, ricevendo i nutrienti esclusivamente tramite diffusione dall'osso subcondrale e dal liquido sinoviale. L'assenza di supporto ematico, linfatico e nervoso, indispensabili per la riparazione tissutale, oltreché la sproporzione tra matrice e componente cellulare, giustifica le sue limitate capacità di riparazione intrinseca; solo piccole perdite di sostanza vengono riempite di tessuto fibrocartilagineo, peraltro di scarsa qualità e durata, mentre ciò non avviene per lesioni di maggiori dimensioni.

La cartilagine articolare può essere suddivisa in 4 zone (secondo alcuni autori 3): superficiale, di transizione, radiale (o profonda) e calcifica. La transizione tra le prime tre zone è grossomodo arbitraria, ma tra la profonda e

la calcifica è netta e queste sono separate da un fronte di mineralizzazione (tidemark, tipico della cartilagine articolare). Ad eccezione della cartilagine calcifica, nelle regioni profonde il contenuto di acqua decresce e si ha un aumento del contenuto dei proteoglicani. La differente composizione della matrice nelle 4 zone della cartilagine è responsabile delle relative proprietà meccaniche con funzione di cuscinetto degli strati superficiali, resistenza alle forze radiali ("shear forces") dei movimenti articolari alla superficie, e resistenza alla compressione dello strato profondo.

La cartilagine è uno dei più importanti biomarker nella patologia degenerativa (artrosi) e traumatica delle articolazioni.

L'artrosi è una patologia cronica dell'anziano con alta incidenza mondiale e rappresenta la maggiore causa di dolore e disabilità esitando in una significativa morbidità, con danno stimato in un anno negli Stati Uniti da riduzione del tempo produttivo di circa 7 bilioni di dollari, e una elevata spesa sanitaria. L'alterazione degenerativa artrosica è una patologia cronica non infiammatoria delle cartilagini articolari con caratteristico squilibrio tra sintesi e degradazione cui consegue la distruzione dell'articolazione, con interessamento secondario di osso, sinovia e capsula articolare. Una descrizione sintetica del processo degenerativo prevede che la superficie della cartilagine articolare mostra interruzioni e fessurazioni, che conducono alla perdita della stessa con esposizione del sottostante osso sub condrale.

Nella sequenza degli eventi del processo degenerativo artrosico possono identificarsi due fasi, una biochimica con alterazione della composizione della matrice e del condrocita (sia a livello cellulare che molecolare), l'altra morfologica. Nella fase biochimica, le alterazioni della matrice sono rappresentate dalla degradazione del collagene di tipo II da parte delle metalloproteinasi della matrice, sintetizzate dal condrocita, e dalla riduzione della concentrazione dei proteoglicani. La con-

centrazione e il peso molecolare dell'acido ialuronico nel liquido sinoviale nelle articolazioni affette da artrosi sonoridotti aumentando la suscettibilità agli stress meccanici- Le alterazioni biochimiche che rappresentano le manifestazioni precoci del processo degenerativo sono evidenziate dalle nuove tecniche di risonanza magnetica (RM), come la mappa del tempo di rilassamento T2, il T1rho, il dGEMRIC (l'assunzione del mezzo di contrasto paramagnetico in fase tardiva), la Magnetization Transfer (MT, trasferimento di magnetizzazione) e l'imaging al sodio, di cui parleremo in seguito.

La fase successiva, quella morfologica, consiste in alcuni momenti, il primo in cui inizia la fibrillazione degli strati cartilaginei più superficiali, segue il successivo momento con le incisure che interessano a tutto spessore la cartilagine con la comparsa di erosioni di grado variabile che possono estendersi all'osso subcondrale (regressione); infine, occorre l'adattamento funzionale al danno cartilagineo nelle sedi non sottoposte a carico (riparazione) con la formazione degli osteofiti. Le modificazioni dell'osso subcondrale conseguono alle alterazioni degenerative e consistono nella sclerosi, nell'eburnizzazione, nella formazione di pseudocisti subcondralie di corpi liberi, questi ultimi si formano dalla calcificazione dei frammenti osteocondrali distaccati. Il coinvolgimento della membrana sinoviale è secondario al danno cartilagineo e osseo e consiste in un ispessimento reattivo. La cartilagine articolare è avascolare e aneurale ma presenta il ruolo cardine nella fisiopatologia dell'osteoartrosi sintomatica giacché le sue alterazioni sono direttamente associate a quelle degli altri tessuti (osso, membrana sinoviale, etc.) presenti nelle articolazioni che sono dotate di nocicettori e quindi capaci di trasmettere la sensazione dolorosa.

La diagnostica per immagini nello studio della patologia cartilaginea deve confermare in modo non invasivo o a volte mini-invasivo la presenza della patologia della cartilagine

articolare, stabilire il grado delle alterazioni, consentendo la corretta pianificazione della terapia (conservativa o chirurgica), e infine deve verificare il risultato di questa a distanza di tempo.

La radiologia convenzionale (RC) è la tecnica più elementare ed economica della diagnostica per immagini ed è utilizzata come indagine di primo livello nella diagnosi della patologia degenerativa e nella valutazione della progressione delle alterazioni. Questa tecnica consente la stima indiretta dello spessore cartilagineo, valutando l'ampiezza dello spazio articolare ossia misurando la distanza tra le superfici ossee, e la visualizzazione diretta delle modificazioni dell'osso (osteofitosi marginale, sclerosi sub condrale e cisti subcondrali) (Fig. 16.1). La sede di maggiore incidenza dell'alterazione degenerativa artrosica è il ginocchio, con localizzazione preferenziale nel comparto femoro-tibiale mediale; pertanto è la più studiata e la maggior parte dei riferimenti che faremo saranno rivolti a questa articolazione. Le altre articolazioni più frequentemente coinvolte dal processo degenerativo artrosico sono l'anca, le articolazioni del rachide e le piccole articolazioni, come le interfalangee della mano; meno frequentemente coinvolte dall'artrosi primaria e maggiormente dalla secondaria, cioè insorgenti in seguito a condizioni aggravanti come l'usura (lavorative, sportive, post-traumatiche, etc.) o le alterazioni anatomiche, sono le articolazioni della spalla, del gomito, del polso e della caviglia.

La proiezione tradizionalmente utilizzata per la valutazione della cartilagine dello spazio femoro-tibiale è quella antero-posteriore (AP) sotto carico in estensione completa di entrambe le ginocchia. Alcune condizioni possono influenzare l'attendibilità della misurazione della riduzione dello spazio articolare tra queste ricordiamo la variazione della distanza tra il ginocchio e la cassetta radiografica, che può alterare il grado della magnificazione radiografica dell'immagine, e la ri-



Figura 16.1 • Immagine radiografica convenzionale dell'anca che mostra le caratteristiche salienti dell'artrosi.

soluzione del sintomo dolore possibile causa di variazione della misurazione dello spazio articolare in controlli successivi con incremento dello stesso. Utilizzando la RM come gold standard per la detezione della perdita di cartilagine Amin et coll. hanno evidenziato come la specificità della RC nel comparto femoro-tibiale mediale è del 91% ma la sua sensibilità solo del 23%.

Per migliorare l'attendibilità della valutazione radiografica sono state utilizzate alcune proiezioni come quelle di Lyon-Schuss e quella in flessione fissata. La severità dell'OA alla RC può essere stimata in modo semi-quantitativo con i sistemi di gradazione come quelli modificati di Kellgren-Lawrance e quella dell'OARSI (Osteoarthritis Research Society International); entrambe sono applicate in modo estensivo nei trials clinici e negli studi epidemiologici. La valutazione quantitativa dello spazio articolare eseguita mediante software appositi è più rapida e precisa della semiquantitativa. Al momento la valutazione radiografica della riduzione dello spazio articolare è l'unico end-point accettato dagli organi internazionali di regolamentazione del Farmaco negli USA (FDA) e in Europa (European Medicines Agency) per

valutare l'efficacia dei farmaci per l'OA nei trials clinici in III fase.

Importante è sottolineare di contro come la RC fornendo solo una valutazione indiretta della progressione della riduzione dell'ampiezza dello spazio articolare non tiene conto degli altri possibili cambiamenti intra-articolari come la degenerazione e l'estrusione meniscale. Meno del 50% della popolazione con evidenza di artrosi alla RC ha sintomi correlati a questi reperti.

L'ecografia è una metodica altrettanto semplice ed economica che consente limitatamente alle porzioni esplorabili, in posizione di riposo o con particolari manovre (flessione forzata del ginocchio per lo studio della cartilagine della troclea) lo studio della cartilagine di alcune articolazioni (Fig. 16.2). I vantaggi dell'ecografia sono la valutazione in tempo reale e l'assenza di utilizzo delle radiazioni ionizzanti. Nello studio delle patologie reumatologiche questa metodica si rivela utile nella detezione dell'interessamento osteocartilagineo, secondario a quello sinoviale. Il rilievo ecografico dell'assottigliamento della cartilagine e delle erosioni dell'osso subcondrale in sede marginale rappresentano alcune delle manifestazioni precoci, se associate all'i-

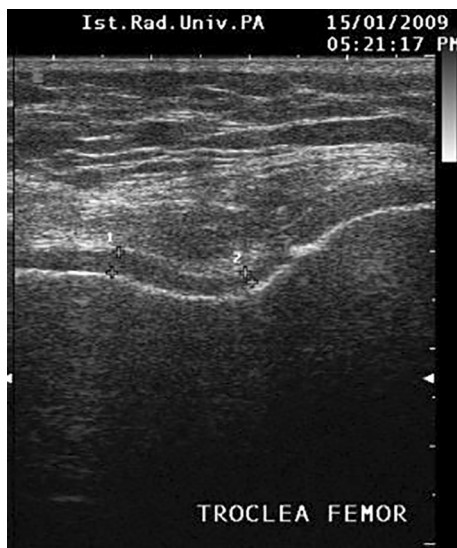


Figura 16.2 • Immagine ecografica della gola trocleare del ginocchio che mette in evidenza la cartilagine trocleare (cursori).

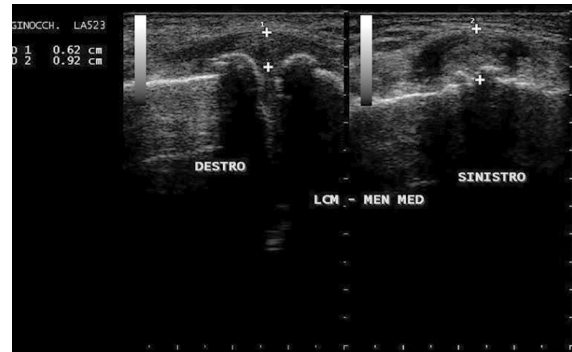


Figura 16.3 • Immagine ecografica del ginocchio a livello dell'articolazione femoro-tibiale che mostra una riduzione dello spazio articolare e la presenza di osteofiti e di protrusione meniscale.

perplasia sinoviale e alla tenosinovite, dell'artrite reumatoide, definita "early arthritis". L'ecografia nella patologia artrosica è limitata nello studio delle alterazioni cartilaginee, evidenziando nel ginocchio, solo nelle porzioni marginali degli spazi femoro-tibiali la riduzione dello spessore della cartilagine articolare (Fig. 16.3). Questa tecnica di contro si mostra molto utile nella dimostrazione di alterazioni associate come il versamento endoarticolare e l'iperplasia sinoviale e nell'identificazione di alcune cause con cartilaginee di riduzione dell'ampiezza dello spazio articolare come la degenerazione e l'estrusione meniscale.

La medicina nucleare nello studio delle alterazioni scheletriche si avvale della scintigrafia e della PET (tomografia ad emissione di positroni). Queste metodiche non valutano in modo diretto (valutazione indiretta) le alterazioni della cartilagine articolare ma soltanto le alterazioni del metabolismo osseo rilevandone le variazioni. In uno studio prospettico è stato dimostrato il valore della scintigrafia come buon predittore della progressione di malattia nell'artrosi di ginocchio. Nella valutazione della patologia cartilaginea il ruolo di queste metodiche, che forniscono solo informazioni indirette e utilizzano radiazioni ionizzanti, è assolutamente marginale.

La tomografia computerizzata (TC) nella valutazione della cartilagine a causa della sua

bassa risoluzione di contrasto ha una scarsa sensibilità nella detezione delle lesioni cartilaginee potendo rilevare la riduzione dell'ampiezza dello spazio articolare (come la RC) e in modo approssimativo nelle grandi articolazioni (come il ginocchio) l'effettiva riduzione dello spessore della cartilagine. Questa metodica consente comunque rispetto alla RC la visualizzazione diretta dei tessuti molli limitrofi e quindi la valutazione del ruolo dell'estrusione meniscale nella riduzione dell'ampiezza dello spazio articolare; oltre che la dimostrazione diretta del versamento endoarticolare. Nei gradi avanzati di artrosi con coinvolgimento dell'osso subcondrale delle superfici articolari consente inoltre la visualizzazione diretta delle alterazioni erosive in tutte le sedi interessate, anche grazie alla possibilità di utilizzare software come l'MPR (riformattazione multiplanare) che permettono lo studio sui differenti piani anatomici. L'introduzione intra-articolare di mezzo di contrasto (mdc) iodato con esecuzione di artrografia TC consente la valutazione diretta delle lesioni della superficie cartilaginea grazie alla penetrazione del mdc nei difetti superficiali. La buona quantizzazione del grado

delle lesioni è da attribuire all'alta risoluzione spaziale della metodica e all'alta differenza di attenuazione (differenza di contrasto) tra la cartilagine e il mdc all'interno dell'articolazione (Fig. 16.4). La tecnica è limitata nella definizione delle alterazioni cartilaginee profondesenza alterazioni del profilo superficiale, in assenza di penetrazione all'interno di un difetto della superficie. L'artrografia TC è una tecnica che può svolgere un ruolo nei pazienti in cui è presente una controindicazione alla RM (come la claustrofobia o la presenza nel corpo del soggetto in esame di un pace-maker o di altri dispositivi medici ferromagnetici, come i distrattori della colonna, o di schegge metalliche) o non è disponibile un'apparecchiatura RM. I limiti del suo utilizzo sono legati all'invasività dell'introduzione intra-articolare del mdc, con le possibili complicanze legate alla puntura (sanguinamenti/ematomi, infezioni) e alla somministrazione del mdc iodato (possibile causa di reazioni allergiche, con manifestazioni variabili dalla reazione cutanea urticarioide allo shock cardio-circolatorio), e l'utilizzo di radiazioni ionizzanti.

La RM è la metodica che consente lo studio morfologico, con visualizzazione diretta della cartilagine e delle lesioni del suo profilo, e quello fisiologico (strutturale o biochimico), che valuta la composizione della cartilagine e la variazione delle sue componenti (collagene e glicosaminoglicani).

Nella pratica clinica la valutazione RM della cartilagine articolare del ginocchio si avvale sicuramente delle sequenze FSE (fast spin-echo) bidimensionali (2D) (Fig. 16.5). I loro vantaggi sono la buona risoluzione spaziale e la capacità di valutare oltre alla cartilagine articolare anche tutte le altre strutture articolari (menischi, legamenti e osso) mentre i loro svantaggi sono legati alla relativa sensibilità nel riconoscimento delle piccole lesioni cartilaginee, dovuto ai parametri di acquisizione (spessore e intervallo relativamente spessi), e il ridotto contrasto tra cartilagine e osso subcondrale, che rende difficile l'identificazione

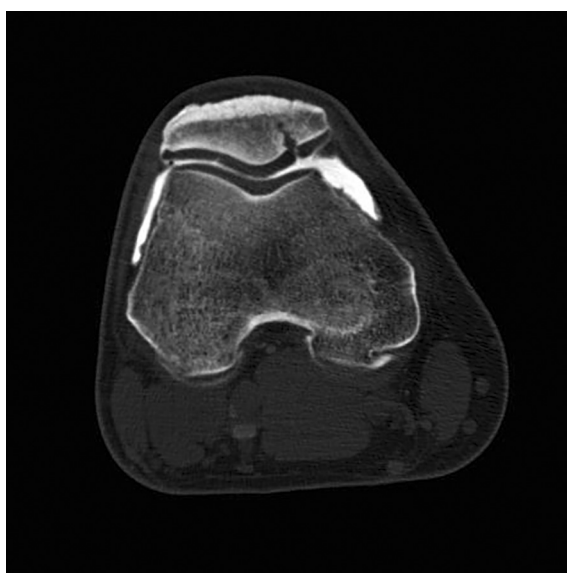


Figura 16.4 • Immagine artro-TC assiale del ginocchio che evidenzia un severo quadro di condropatia.



Figura 16.5 • Immagine TC assiale TSE-T2 pesata con evidenza di una fissurazione condrale a tutto spessore che raggiunge l'osso subcondrale.

degli assottigliamenti diffusi e la stima dell'esatta profondità delle lesioni cartilaginee. Nello studio della cartilagine articolare del gi-

nocchio sono state utilizzate anche le sequenze tridimensionali (3D) (Fig. 16.6); l'utilizzo della soppressione del grasso è abitualmente addizionata a queste sequenze per ottimizzare il range dinamico del contrasto dell'immagine (riduzione dell'artefatto da chemical shift). Queste sequenze, attraverso la riformattazione multiplanare (MPR) ottenendo immagini su differenti piani anatomici, consentono, eseguendo una singola acquisizione, la valutazione della cartilagine con diverse prospettive visuali; purtroppo, comportano lunghi tempi di acquisizione, con conseguente suscettibilità agli artefatti da movimento, e inferiore risoluzione di contrasto rispetto alle sequenze FSE 2D nella valutazione delle altre strutture articolari, legamenti e menischi.

La detezione delle lesioni cartilaginee ai fini terapeutici è di fondamentale importanza. La classificazione più frequentemente utilizzata nell'uso clinico è quella di Outerbridge che contempla 4 stadi che comparano l'artrosopia con la RM.

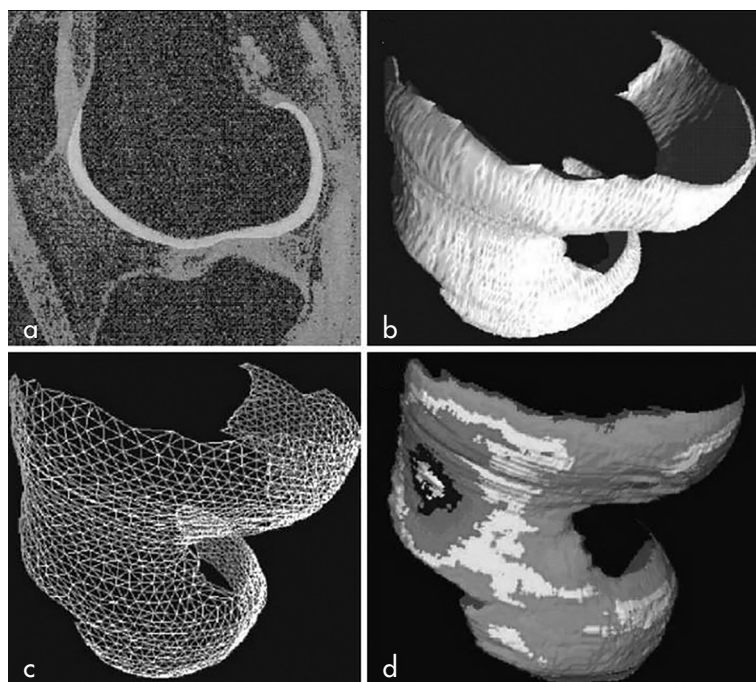


Figura 16.6 • a: Immagine RM sagittale 3D di ginocchio, con segmentazione della cartilagine articolare; b: ricostruzione 3D della cartilagine articolare del ginocchio; c: ricostruzione 3D della matrice cartilaginea; d: mappa colorimetrica della consistenza della cartilagine articolare.

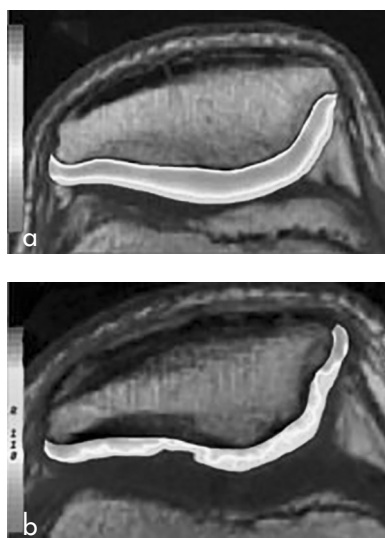


Figura 16.7 • a: Esempio di immagine RM assiale del ginocchio elaborata con T2-mapping (in rosso: cartilagine sana); b: esempio di immagine RM assiale del ginocchio elaborata con T2-mapping (in verde-blu: cartilagine patologica) con evidenza, sul versante laterale, di un'ampia fissurazione condrale non a tutto spessore.

Lo studio strutturale della cartilagine articolare si avvale di tecniche avanzate come la mappa del tempo di rilassamento T2 (Fig. 16.7), il T1 rho, la MT, il dGEMRIC, e l'imaging al sodio. Tutte queste tecniche, eseguibili con apparecchiature RM da 1,5 Tesla beneficiano dell'incremento del rapporto segnale rumore delle apparecchiature da 3 Tesla.

Molto importante è il ruolo delle tecniche di imaging oltre che nella diagnosi della patologia cartilaginea nella rivalutazione dei risultati della sua terapia medica o chirurgica.

Le terapie mediche mirate al mantenimento dello spessore cartilagineo includono varie tipologie di farmaci i quali importanti sono quelli a somministrazione orale come i farmaci a base di collagene idrolizzato, condroitin solfato e di glucosamina, questi ultimi assunti separatamente o come integrazione sinergica (che offre i migliori risultati), e le somministrazioni intra-articolari di acido ialuronico, nelle differenti formulazioni mono e polisomministrazione (tra 3 e 5, una alla settimana).

Alcuni metodi semiquantitativi di valutazione dell'artrosi abitualmente utilizzati nella ricerca clinica sono il WORMS (whole-organ MR imaging score), il BLOKS (Boston-Leeds osteoarthritis knee score) e il KOSS (knee osteoarthritis scoring system). In questi sistemi di gradazione le caratteristiche morfologiche della cartilagine articolare sono valutate in congiunzione con le altre strutture articolari (menischi, legamenti, osso e membrana sinoviale) considerando anche le loro alterazioni per stabilire i fattori morfologici di rischio per il dolore e la progressione della malattia nei pazienti con ginocchio artrosico.

Le tecniche chirurgiche più frequentemente utilizzate sono le tecniche di stimolazione del midollo osseo (con le fessurazioni, le abrasioni e le microfratture), l'autotrapianto osteocondrale (unica tecnica che attualmente è riconosciuto ripristini il rivestimento cartilagineo ialino) e il trapianto di condrociti autologhi, con la tecnica classica o con l'utilizzo associato di biomatrici.

La RM è molto utile nella valutazione post-operatoria consentendo nel follow-up iniziale a 3-6 mesi di valutare il volume cartilagineo e la corretta integrazione del tessuto di riparazione mentre a distanza di 1 anno consente la valutazione della maturazione del tessuto trapiantato e l'identificazione di alcune complicanze. Alcuni autori ritengono sufficiente la valutazione RM senza introduzione intra-articolare del mdc mentre altri ne affermano la necessità.

Bibliografia essenziale

- 1) Vestraete KL, Huysse WCJ. Disturbi del ginocchio: alterazioni cartilaginee e osteocondrali. In Pope TL Jr, Bloem HL, Beltran J, Morrison WB, Wilson DJ: Diagnostica per immagini in traumatologia muscoloscheletrica, pagg 666-689.
- 2) Trattnig S, Millington SA, Szomolanyi P, Marlovits S. MR imaging of osteochondral grafts and autologous chondrocyte implantation. Eur Radiol (2007) 17: 103-118.

- 3) Horvoi A. Anatomy and histology of cartilage. In Link TM: Cartilage Imaging, Cap 1 pagg 1-10.
- 4) Link TM, Stahl R, Woertler K. Cartilage imaging: motivation, techniques, current and future significance. *Eur Radiol* (2007) 17: 1135-1146.
- 5) Choi JA, Gold G. MR Imaging of Articular Cartilage Physiology. *Magn Reson Imaging Clin N Am* (2011) 19: 249-282.
- 6) Javaid MK, Lynch JA, Tolstykh I et coll. Pre-radiographic MRI findings area associated with onset of knee symptoms: the most study. *Osteoarthritis cartilage* (2010) 18: 323-328.
- 7) Wang Y, Hall S, Hanna f et coll. Effects of Hylan G-F 20 supplementation on cartilage preservation detected by magnetic resonance imaging in osteoarthritis of the knee: a two-years single-blind clinical trial. *BMC Musculoskeletal Disorder* (2011) 12: 195-203.
- 8) von Engelhardt LV, Lahner M, Klussmann A et coll. Arthroscopy vs. MRI for detailed assessment of cartilage disease in osteoarthritis: diagnostic value of MRI in clinical practice. *BMC Musculoskeletal Disorder* (2010) 11: 75-72.
- 9) Solarino M, Cova M, Andreula C et coll. Patologia degenerativa delle articolazioni. In Faletti C, Masciocchi C: *Trattato di Diagnostica per immagini nella patologia muscolo scheletrica*. Vol 2, pagg 161-252.
- 10) Gold GE, Chen CA, Koo S et al. Recent Advances in MRI of Articular Cartilage. *AJR* (2009) 193: 628-638.
- 11) Wang Y-X, Griffith JF, Ahuja AT. Non-invasive MRI assessment of the articular cartilage in clinical studies and experimental settings. *World J Radiol* (2010) 28: 44-54.
- 12) Hayashi D, Duryea J, Roemer FW. Conventional Radiography as an Indirect Measure for Cartilage Pathology. In Link TM: *Cartilage Imaging*, Cap 4 pagg 27-36.
- 13) Duryea J, Neumann G, Niu J et coll. Comparison of radiographic joint space width to MRI cartilage morphometry: analysis of longitudinal data from the Osteoarthritis Initiative (OAI). *Arthritis Care Res (Hoboken)* (2010) 62: 932-937.
- 14) Hunter DJ, Zhan W, Conaghan PG et coll. Systematic review of the concurrent and predictive validity of MRI biomarker in OA. *Osteoarthritis Cartilage* (2011) 19: 557-588.
- 15) Valle M, Zamorani MP. Bone and Joint. In Bianchi S, Martinoli C: *Ultrasound of the Musculoskeletal System*, Cap 5 pagg 137-185.
- 16) Garlaschi G, Silvestri E, Falchi M et coll. Artrite Reumatoide. *Imaging e stadio Early*. In Garlaschi G, Martino F: *Artrite reumatoide e spondiloentesoartriti*, Cap 3 pagg 17-40.
- 17) Martinoli C, Bianchi S. Knee. In Bianchi S, Martinoli C: *Ultrasound of the Musculoskeletal System*, Cap 14 pagg 637-744.
- 18) Guerhazi A, Hayashi D, Crema MD et coll. Current Trends in Osteoarthritis Imaging- An Update from a Radiological Viewpoint. *European Musculoskeletal Review* (2010) 5: 30-35.
- 19) Siebelt M, van Tiel J, Waarsing JH et coll. Clinically applied arthrography to measure the sulphated glycosaminoglycan content of cartilage. *Osteoarthritis cartilage* (2011) 19: 1183-1189.
- 20) Kokkonen HT, Aula AS, Kroger H et coll. Delayed Computed Tomography arthrography of Human Knee Cartilage *In Vivo*. *Cartilage* (2012) 3: 334-341.
- 21) Riel KA, Reinisch M, Kersting-Sommerhoff B et coll. 0.2-Tesla magnetic resonance imaging of internal lesions of the knee joint: a prospective arthroscopically controlled clinical study. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* (1999) 7: 37-41.
- 22) Kijowski R. Clinical Cartilage Imaging of the Knee and Hip Joints. *AJR* (2010) 195: 618-628.
- 23) Taylor C, Carbillido-Gamio J, Majumdar S et coll. Comparison of quantitative imaging of cartilage for osteoarthritis: T2, T1ρ, dGEMRIC, and contrast-enhanced CT. *Magn Reson Imaging* (2009) 27: 779-784.
- 24) Crema MD, Roemer FW, Marra MD et coll. Articular cartilage in the Knee: Current MR Imaging Techniques and Applications in Clinical Practice and Research. *RadioGraphics* (2011) 31: 37-62.
- 25) Borthakur A, Ravider R. Imaging Cartilage Physiology. *Top Magn Reson Imaging* (2010) 21: 291-296.
- 26) Trattnig S, Domayer S, Welsch GW et coll. MR imaging of cartilage and its repair in the knee – a review. *Eur Radiol* (2009) 19: 1582-1594.
- 27) Choi YS, Potter HG, Chun TJ. MR Imaging of Cartilage Repair in the Knee and Ankle. *RadioGraphics* (2008) 28: 1043-1059.