

původní práce

Využití dGEMRIC techniky při zobrazení chrupavky, srovnání výsledků s použitím kontrastní látky Gd-DTPA²⁻ (Magnevist) a Gd-DOTA⁻ (Dotarem)

dGEMRIC technique in cartilage imaging, comparison of results using contrast media Gd-DTPA²⁻ (Magnevist) and Gd-DOTA⁻ (Dotarem)

Andrea Šprláková-Puková¹, Eva Koriťáková², Alena Štouračová¹, Martin Repko³, Petr Vališ³, Tomáš Otaševič³, Jaroslav Tintěra⁴

¹Klinika radiologie a nukleární medicíny LF MU a FN, Brno

²Institut biostatistiky a analýz LF MU, Brno

³Ortopedická klinika LF MU a FN, Brno

⁴Základna radiodiagnostiky a intervenční radiologie IKEM, Praha

Hlavní stanovisko práce

Autoři prezentují biochemické zobrazení hyalinní chrupavky pomocí delayed gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging of cartilage (dGEMRIC) s použitím Gd-DOTA⁻ (Dotarem).

SOUHRN

Šprláková-Puková A, Koriťáková E, Štouračová A, Repko M, Vališ P, Otaševič T, Tintěra J. Využití dGEMRIC techniky při zobrazení chrupavky, srovnání výsledků s použitím kontrastní látky Gd-DTPA²⁻ (Magnevist) a Gd-DOTA⁻ (Dotarem)

Cíl: Cílem práce je ověřit, zda je možné použít Gd-DOTA⁻ (Dotarem) pro zobrazení hyalinní chrupavky pomocí delayed gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging of cartilage (dGEMRIC), a nahradit tak Gd-DTPA²⁻ (Magnevist).

Metodika: Projekt byl součástí studie zabývající se pooperačními změnami chrupavky kolenního kloubu, MR vyšetření bylo provedeno na přístroji Philips Ingenia 3T, s použitím kolenní cívk (dS knee coil, 8 kanálů), metodou dGEMRIC se sekvencí 3D IR-GRE s rozdílným TI (100, 200, 400, 800 a 1600 ms), voxel: 0,5 × 0,5 × 3 mm³, FOV 160 mm, počet vrstev 40, TR 1800 ms, TE 2 ms, sklápěcí úhel 8°, SENSE faktor 2. Vyšetření bylo provedeno před operací (M0), po 6 měsících (M6) a následně ve 12 (M12) a 18 (M18) měsících od operace. Srovnání bylo provedeno v těchto skupinách pacientů: jedenáct pacientů s Magnevistem při vstupním

Major statement

Authors present biochemical imaging of hyaline cartilage using delayed gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging of cartilage (dGEMRIC) using Gd-DOTA⁻ (Dotarem).

SUMMARY

Šprláková-Puková A, Koriťáková E, Štouračová A, Repko M, Vališ P, Otaševič T, Tintěra J. dGEMRIC technique in cartilage imaging, comparison of results using contrast media Gd-DTPA²⁻ (Magnevist) and Gd-DOTA⁻ (Dotarem)

Aim: The aim of this project is to assess the feasibility Gd-DOTA⁻ (Dotarem) for imaging of hyaline cartilage using delayed gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging of cartilage (dGEMRIC) to replace Gd-DTPA²⁻ (Magnevist).

Methods: The project was a part of a study of postoperative cartilage changes. MR examination was performed on a Philips Ingenia 3T using a 8-channels dS knee coil, dGEMRIC 3D IR-GRE sequence with five different inversion times (100, 200, 400, 800 and 1600 ms), voxel: 0.5 × 0.5 × 3 mm³, FOV 160 mm, 40 slices, TR 1800 ms, TE 2 ms, 8° flip angle, SENSE factor 2. The baseline examination was performed before surgery (M0), 6 months (M6), 12 (M12) and 18 (M18) months after surgery. Comparisons were made in these groups of patients: 11 patients with Magnevist at initial examination M0 and M6, 8 patients with Magnevist at M0

Přijato: 1. 8. 2020

Korespondenční adresa:

doc. Ing. Jaroslav Tintěra, CSc.
Základna radiodiagnostiky a intervenční radiologie IKEM
Václavská 1958, 140 21 Praha 4
e-mail: jati@ikem.cz

Konflikt zájmů: žádný.

Práce byla podpořena
MZ ČR – RVO (FNBr, 16-30833A)
a MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705).

vyšetření M0 a M6, osm pacientů s Magnevistem v M0 a Dotarem v M6 a šest pacientů s Dotarem v M0 a rovněž M6 vyšetření.

Výsledky: Mediánové hodnoty změny indexu byly podobné ve skupině Magnevist-Magnevist a Dotarem-Dotarem (2,7, resp. 2,4; $p = 0,961$ před korekcí a 1,000 po korekci na mnohonásobné porovnání). Medián změny indexu ve skupině Magnevist-Dotarem byl vyšší (4,8) ve srovnání se dvěma dalšími skupinami, ale rozdíl nebyl statisticky významný ($p = 0,351$ a $p = 0,662$ před korekcí; 1,000 v obou případech po korekci).

Závěr: dGEMRIC je možné provést i s využitím Gd-DOTA⁻ (Dotarem), statisticky významný rozdíl ve změně indexu podle kontrastních látek ($p = 0,637$) nebyl prokázán.

Klíčová slova: magnetická rezonance, kontrastní látka, hyalinní chrupavka.

and Dotarem in M6, and finally 6 patients with Dotarem at M0 and also M6 examination.

Results: The median values of the index change were similar in the Magnevist-Magnevist and Dotarem-Dotarem groups (2.7 and 2.4, respectively, $p = 0.961$ before correction and 1.000 after correction for multiple comparisons). The median index change in the Magnevist-Dotarem group was higher (4.8) compared to the two other groups, but the difference was not statistically significant ($p = 0.351$ and $p = 0.662$ before correction; 1.000 in both cases after correction).

Conclusion: dGEMRIC is feasible using Gd-DOTA⁻ (Dotarem), there was no statistically significant difference ($p = 0.637$) between the two types of contrast media.

Key words: magnetic resonance imaging, contrast agent, hyaline cartilage.

ÚVOD

Zobrazování chrupavky magnetickou rezonancí patří dnes mezi standardní indikace při vyšetření muskuloskeletálního aparátu. Při běžném vyšetření se hodnocení týká především změn morfologických – homogenita a výška chrupavky, šíře defektu a změny subchondrální, např. cysty či edém. K tomuto jsou dostačující v mnoha případech 2D sekvence v T2 váženém či PD obraze s potlačením signálu tuku, velmi vhodná je kombinace s 3 D sekvencí ideálně s izotropním zobrazením. Pokud bychom však chtěli provést hodnocení chrupavky nejen z pohledu kvantity, ale i kvality, je nutné vyšetření rozšířit o další sekvence. Mezi tento způsob zobrazení patří technika dGEMRIC (delayed gadolinium-enhanced MRI of cartilage) (1, 2).

dGEMRIC je neinvazivní metoda zobrazení chrupavky založená na konceptu detekce obsahu glykosaminoglykanových komplexů. Glykosaminoglykanové komplexy (GAG) jsou součástí extracelulární hmoty hyalinní chrupavky, mají záporný náboj vzhledem k sulfátovým a karboxylovým skupinám, a tím je dána jejich schopnost vázat vodu. Ve zdravé chrupavce je obsah těchto GAG komplexů vyšší než v chrupavce poškozené. GAG komplexy vytvářejí shluky a jsou pevnou součástí buněčné matrix. V literatuře se pro tento stav používá termín

fixed density charge, fixní náboj chrupavky. Kromě pevně vázaných komplexů jsou v extracelulární hmotě chrupavky přítomné i mobilní ionty (např. sodík či chlor). Aby byla zachována elektro-neutralita chrupavky (podle Donnanovy teorie), musí být koncentrace mobilních iontů v extracelulární tekutině (Cl^- , Na^+) a fixního náboje chrupavky v rovnováze. Pokud je chrupavka poškozená, rovnováha mezi jednotlivými ionty je narušená (3).

Principem techniky dGEMRIC je vpravení negativně nabitých molekul kontrastní látky do blízkosti chrupavky, jejíž elektroneutralita je vzhledem k poklesu koncentrace negativně nabitých GAG komplexů změněná. V místě poškození chrupavky se sníženou koncentrací GAG dochází k relativnímu navýšení negativně nabitých částic kontrastní látky (které se jinak elektricky odpuzují s molekulami GAG), a tak dojde ke zkrácení T1 relaxačního času. Jinými slovy, čím nižší koncentrace GAG v chrupavce, tím vyšší koncentrace kontrastní látky, a tedy také tím nižší T1 (4).

Změny v relaxačním času lze pomocí T1 vážené sekvence detekovat vizuálně a rovněž ji přesně kvantifikovat měřením T1. Za účelem měření T1 relaxačního času lze použít sekvenci gradientního echa (GRE) s přípravným inverzním RF pulzem (IR-GRE) a několika různými inverzními časy TI (čas mezi přípravným RF pulzem a náběrem středových

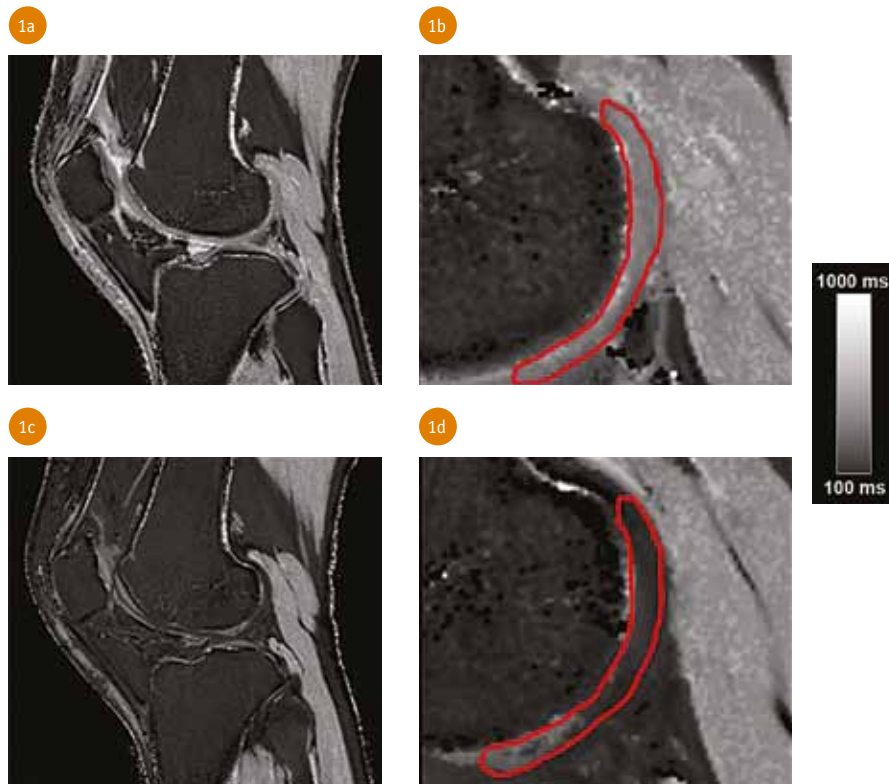
řádků k-prostoru), nebo je možné použít měření sekvencí GRE s několika různými sklápěcími úhly (5). Zvolená metoda měření T1 většinou závisí na dostupnosti konkrétní sekvence v softwaru skeneru MR. Pro výpočet map T1 relaxačního času v případě IR-GRE je použita aproximace signálu v každém voxelu série naměřených obrazů s různými TI (tříparametrová fitace exponenciální křivkou) a poté je ještě provedena korekce vlivu akvizitních parametrů sekvence GRE (za předpokladu nízkého použitého sklápěcího úhlu). Přes maximální snahu o standardizaci metody je zřejmé, že finální hodnoty T1 mohou do určité míry záviset na konkrétní metodice a konkrétním MR skeneru. Proto pro přesnější měření a stanovení indexu (dGi) se provádí vyšetření před aplikací kontrastní látky a po aplikaci kontrastní látky. Obě hodnoty T1 jsou pak využity pro výpočet indexu.

Kontrastní látka je aplikována pomocí intravenózní injekce s opožděným snímáním od aplikace k zajištění dostatečné distribuce kontrastní látky do synoviální tekutiny. V době mezi nativním a opožděným snímáním je vhodné zatížení rozvíčováním vyšetřované oblasti, např. chůzí před vyšetřením kolenního kloubu. Doba odstupe není dána zcela jednotně, liší se mezi autory a rovněž je doporučován odlišný odstup při vyšetření různých anatomických lokalit (6).

V současné době je největším úskalím této techniky použití kontrastní látky Gd-DTPA²⁻ (Magnevist), která byla dlouhodobě při tomto vyšetření považována jako optimální z důvodu dvou negativních nábojů (7). Tato kontrastní látka se však již nedoporučuje k intravenóznímu podání, patří k tzv. kontrastním látkám s lineárním řetězcem s nižší časovou stabilitou, a tedy se snažíme uvolňováním gadolinia (8). Jinou použitelnou kontrastní látkou s negativním nábojem je Gd-DOTA⁻ (Dotarem), avšak tato molekula má pouze jeden negativní náboj, a tedy lze logicky předpokládat, že bude poskytovat i nižší citlivost metody.

METODIKA

Srovnání metody dGEMRIC s použitím odlišné kontrastní látky bylo součástí projektu hodnocení změn chrupavky kolenního kloubu v pooperačním průběhu. Srovnávali jsme dva typy



1 Umístění oblasti zájmu (ROI) v nepoškozené, nezářezové oblasti chrupavky femorálního kondylu: (a) prekontrastní T1 mapa, (b) zvětšená část se zakreslením ROI, (c) postkontrastní T1 mapa, (d) zvětšení oblasti se zakreslením ROI

Placement of the region of interest (ROI) within an undamaged area, non-load-bearing zone of cartilage of femoral condyle: (a) Pre-contrast T1 map (T1n), (b) magnified part of the T1n with ROI selection, (c) post-contrast T1 map (T1Gd), (d) magnified part of the T1Gd with ROI selection

kontrastní látky: Gd-DTPA²⁻ (Magnevist) v koncentraci 0,2 mmol/kg a Gd-DOTA⁻ (Dotarem), jejichž množství jsme zvýšili na 1,5násobek, abychom kompenzovali její menší efekt.

Všichni pacienti zařazení do studie měli normální renální funkce.

Data pro vyhodnocení T1 relaxační doby chrupavky metodou dGEMRIC byla nabrána před a po aplikaci kontrastní látky, a to sekvencí 3D gradientního echa s přípravným inverzním RF pulzem (IR-GRE) a s pěti různými inverzními časy (TI): TI = 100, 200, 400, 800 a 1600 ms. Odstup mezi nativním a postkontrastním vyšetřením byl 90 minut. Další parametry této sekvence byly: velikost voxelu 0,5 × 0,5 × 3 mm³, FOV = 160 mm, počet vrstev = 40, TR = 1800 ms, TE = 2 ms, sklápěcí úhel = 8°, PAT-SENSE faktor = 2. Celková délka všech pěti měření byla 25 minut.

Vyhodnocení T1 relaxačních časů a dGEMRIC indexu (dGi)

Mapy T1 relaxační doby byly v každém voxelu vypočteny aproximací mono-exponenciální závislosti signálu na T1 v obrazech s různým inverzním časem TI (3parameter mono-exponential fit). Metodika výpočtu T1 včetně korekce zohledňující způsob akvizice obrazů sekvencí IR GRE byla přejata z práce Williams et al. (9). Vyhodnocení T1 relaxačních časů bylo prováděno paralelně na pre- a postkontrastních T1 mapách, a to vždy na vrstvě s maximální možnou shodou. Ideální by bylo použít koregistraci pre- a postkontrastních T1 map, avšak kvůli prostorové anizotropii (voxel 0,5 × 0,5 × 3 mm) a také značně rozdílným hodnotám T1 nebylo možno tuto koregistraci úspěšně použít. Proto také hodnoty T1 byly vždy průměrem ze tří manuálně vybraných ROI na třech sousedních vrstvách, aby chyba, způsobená posunem vrstev mezi pre- a postkontrastním obrazem menším, než je samotná tloušťka vrstvy (3 mm),

Tab. 1. Počet subjektů, věk a rozložení dle pohlaví v jednotlivých skupinách

Table 1. Number of subjects, age and gender distribution per group

	N	Věk (v letech)		Pohlaví – muži; N (%)
		průměr ± SD	medián (min.; max.)	
Magnevist-Magnevist	11	36,7 ± 8,8	38 (20; 47)	8 (72,7%)
Magnevist-Dotarem	8	35,0 ± 8,1	35 (23; 46)	7 (87,5%)
Dotarem-Dotarem	6	36,5 ± 8,9	38 (24; 45)	5 (83,3%)

N – počet subjektů/number of subjects, SD – směrodatná odchylka/standard deviation

byla statisticky minimální. Všechny manuálně ohraničené ROI byly vybírány s respektem na anatomii konkrétní vyhodnocované oblasti a také s ohledem na maximálně možnou shodu ve velikosti a uložení ROI mezi pre- a postkontrastním vyšetřením. Výsledný dGI byl pak vypočten ze vztahu:

$$dGi = (R1_{post} - R1_{pre}).C = (1/T1_{post} - 1/T1_{pre}).C,$$

kde $C = 10\,000$ je pouze škálovacím faktorem.

Hodnoty dGi pro srovnání výsledků s odlišnou kontrastní látkou byly získány z místa nepoškozené chrupavky – v nezáťažové zóně kondylu femuru (obr. 1).

Tato oblast byla manuálně označena ve stejném rozsahu a identickém místě na všech čtyřech vyšetřeních u každého pacienta. Ve všech třech lokalitách byla stanovena jednak T1 hodnota v ms, a také dGEMRIC index (dGi). Srovnáno bylo celkem 25 pacientů ve třech skupinách (tab. 1).

Statistická analýza

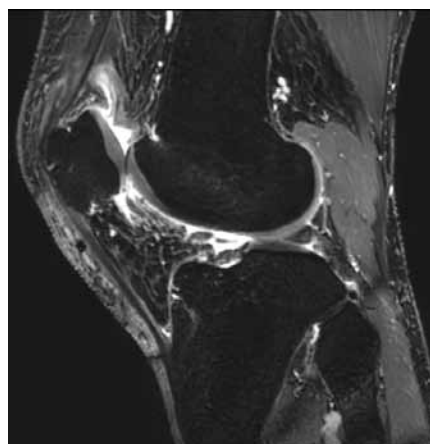
Popisná sumarizace hodnot indexu byla provedena pomocí průměru, směrodatné odchylky (SD), mediánu, minima a maxima. Rozdíly ve změně indexu podle kontrastních látek byly testovány pomocí Kruskalova-Wallisova testu a série Mannových-Whitneyových testů

s Bonferroniho korekcí na mnohonásobné porovnání. Hladina významnosti pro statistické testy byla nastavena na $p < 0,05$. Statistické analýzy byly provedeny pomocí softwaru IBM SPSS Statistics (verze 25) a Statistica (verze 13).

VÝSLEDKY

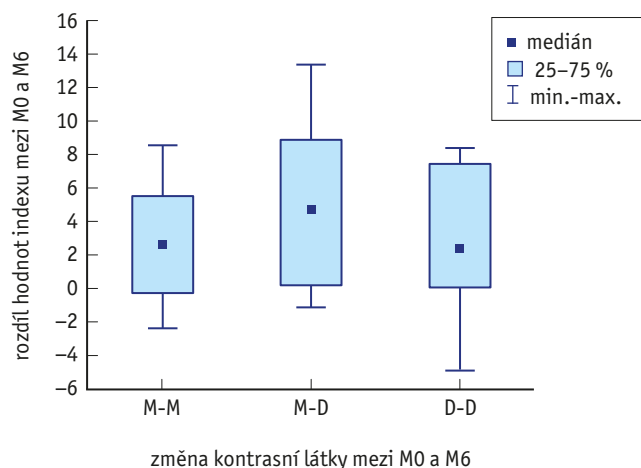
Příklad standardního zobrazení nepoškozené chrupavky v kondylu femoru sekvenčí bFFE ukazuje obrázek 2. Prekontrastní a postkontrastní T1 mapu v barevné škále pak ukazuje příklad na obrázku 3.

Ke zjištění, zda lze použít kontrastní látku Gd-DOTA⁻ (Dotarem) místo Gd-DTPA²⁻ (Magnevist), bylo provedeno srovnání změny indexu mezi vyšetřeními před operací (M0) a 6 měsíců po operaci (M6) podle typu použité kontrastní látky za účelem vyhodnocení účinku při nahrazení kontrastní látky Magnevist Dotaremem (tab. 2, graf 1). Srovnáno bylo jedenáct pacientů s Magnevistem při vstupním vyšetření M0 a M6, osm pacientů s Magnevistem v M0 a Dotaremem v M6 a šest pacientů s Dotaremem



2 Příklad zobrazení nepoškozené chrupavky v nezátěžové zóně kondylu femoru sekvencí bFFE

The example of the imaging of undamaged cartilage, non-load-bearing zone of femoral condyle with bFFE sequence



Graf 1. Srovnání změny indexu mezi vyšetřením v M0 a M6 podle typu kontrastní látky

Graph 1. Comparison of index change between M0 and M6 according to contrast agents

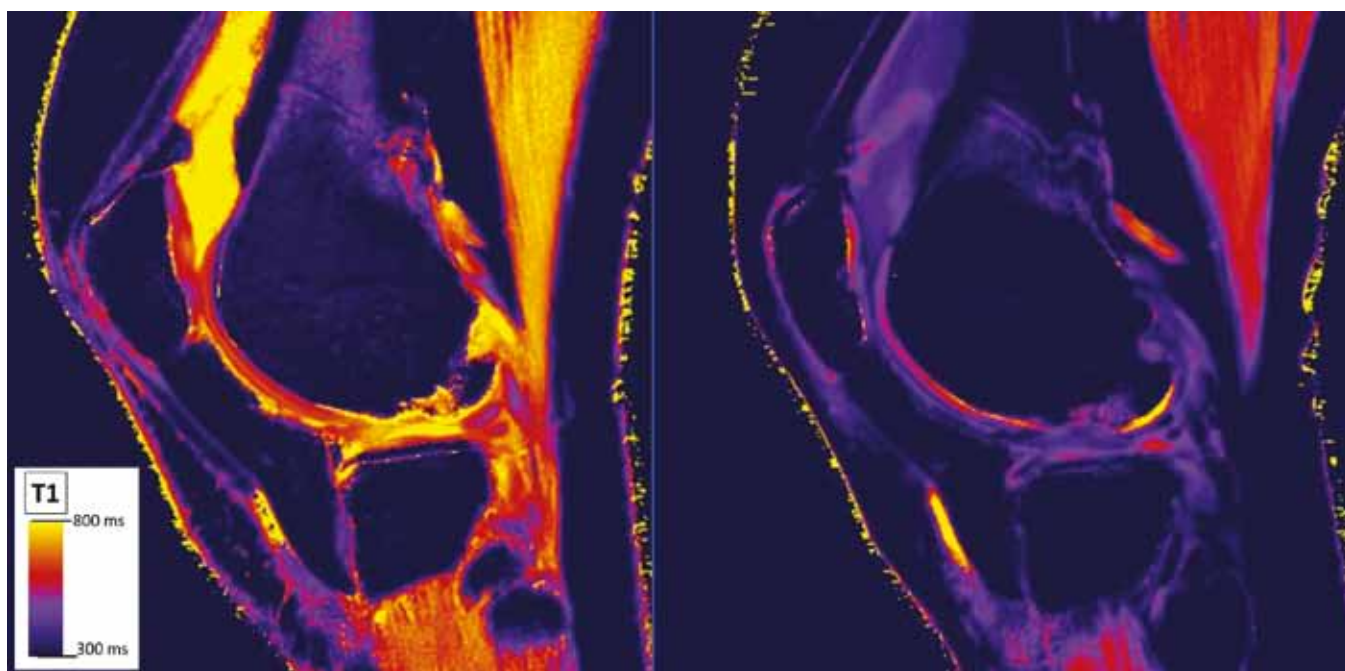
(M-M: Magnevist-Magnevist, M-D: Magnevist-Dotarem, D-D: Dotarem-Dotarem)

Tab. 2. Shrnutí změny indexu mezi vyšetřeními v M0 a M6 podle kontrastních látek

Table 2. Summary of index change between examination M0 and M6 according contrast agents

	N	Průměr ± SD	Medián (min.; max.)	p
Magnevist-Magnevist	11	2,7 ± 3,4	2,7 (-2,4; 8,5)	0,637
Magnevist-Dotarem	8	5,0 ± 5,3	4,8 (-1,2; 13,4)	
Dotarem-Dotarem	6	2,6 ± 4,9	2,4 (-4,8; 8,4)	

N – počet subjektů/number of subjects, SD – směrodatná odchylka/standard deviation



3 dGEMRIC zobrazení T1 map v barevné škále, prekontrastní a postkontrastní zobrazení
dGEMRIC T1 maps in color scale, pre-contrast and post-contrast imaging

v M0 a rovněž M6 vyšetření. Celkově nebyl statisticky významný rozdíl ve změně indexu podle kontrastních látek ($p = 0,637$). Mediánové hodnoty změny indexu byly podobné ve skupině Magnevist-Magnevist a Dotarem-Dotarem (2,7, resp. 2,4; $p = 0,961$ před korekcí a 1,000 po korekci na mnohonásobné porovnání). Medián změny indexu ve skupině Magnevist-Dotarem byl vyšší (4,8) ve srovnání se dvěma dalšími skupinami, ale rozdíl nebyl statisticky významný ($p = 0,351$ a $p = 0,662$ před korekcí; 1,000 v obou případech po korekci).

DISKUSE

Práce se zabývá možností použití kontrastní látky Gd-DOTA⁻ (Dotarem) při dGEMRIC zobrazení; aplikace gadoliniové kontrastní látky s negativním nábojem je nezbytnou součástí tohoto způsobu zobrazení.

V literatuře existuje řada prací, která tuto techniku publikují jako spolehlivou metodu biochemického zobrazení chrupavky, např. na stránkách PubMed databáze obsahuje 291 prací. Většina těchto prací používá jako kontrastní látku Gd-DTPA²⁻ (Magnevist).

V dostupných pracích pouze dvě využívají Multihance-Rehnhitz et al. (10),

Kang et al. (ovšem jako jednu z možných kontrastních látek na prasečích modelech) (11). Tato kontrastní látka však není vhodná jako náhrada Gd-DTPA²⁻ (Magnevist), patří mezi lineární kontrastní látky, a nelze ji tedy použít.

V dalších pěti vědeckých textech je použita kontrastní látka Gd-DOTA⁻ (Dotarem), z nichž jedna srovnává vyšetření kloubní chrupavky mezi dvěma kontrastními látkami Gd-DTPA²⁻ (Magnevist) a Gd-DOTA⁻ (Dotarem) na větším souboru pacientů s ekvimolární dávkou kontrastní látky. Závěrem této práce jsou srovnatelné výsledky při použití uvedených kontrastních látek (12–16).

Na základě faktů uvedených v práci Martha L. Gray et al. se jeví jako nejméně vhodnou k použití neionická kontrastní látka (3).

Z možných makrocyclických ionických kontrastních látek je látka Gd-DOTA⁻ (Dotarem) jedinou vhodnou kontrastní látkou, kterou lze bezpečně použít.

Otázkou zůstává koncentrace použité kontrastní látky: V naší práci jsme po úvaze zvýšili množství kontrastní látky tak, abychom substituovali pouze jeden záporný náboj oproti dvěma při použití Gd-DTPA²⁻ (Magnevist). Vzhledem k výsledku v práci Rehnhitz et al. (13) a rovněž k publikovaným pracím Hangaarda et al. (17), které publikují

srovnatelné výsledky s Gd-DTPA²⁻ (Magnevist) při single i double dose, je otázkou, zda není zvyšování množství kontrastní látky zbytečné.

Slabou stránkou tohoto našeho souboru je malé množství subjektů s aplikací obou kontrastních látek. Tato skutečnost byla způsobena restriktivními opatřeními SÚKL během probíhajícího projektu, nutností zaměnit Gd-DTPA²⁻ (Magnevist) za Gd-DOTA⁻ (Dotarem) během iniciačních fází projektu – v předoperačním vyšetření a v 6. měsíci po operaci. V tomto časovém intervalu jsme měli k dispozici dané počty subjektů. Při následném vyšetření ve 12. měsíci (M12) byl již Gd-DTPA²⁻ (Magnevist) aplikován pouze ve třech případech, v měsíci 18 již nebyl aplikován, v tomto časovém bodě tedy nelze již mezi jednotlivými subjekty srovnávat. Navíc vzhledem k charakteru projektu, který byl primárně zaměřen na sledování změny chrupavky po chirurgickém zákroku, jsme projekt o další subjekty s aplikací Gd-DTPA²⁻ (Magnevist), s nutnou změnou v informovaném souhlasu, nerozšiřovali.

ZÁVĚR

Metoda dGEMRIC je standardně užívaný způsob biochemického zobrazení

hyalinní chrupavky. Vzhledem k legislativním opatřením je v současné době největším problémem aplikovaná kontrastní látka. Ověřená kontrastní látka Gd-DTPA²⁻ (Magnevist) již není vhodná k aplikaci s ohledem na její pozastavení opatřením SÚKL. Na malém souboru jsme v této práci ověřili, že náhradou by mohla být kontrastní

látka Gd-DOTA⁻ (Dotarem). Statistickým zpracováním skupin pacientů s aplikací odlišné k.l. jsme ověřili, že i při použití k.l. Dotarem je možné spolehlivě změny v koncentraci GAG pomocí dGEMRIC zobrazit, a to prakticky se stejnou senzitivitou. Do budoucna by však bylo vhodné provést srovnání na větším souboru pacientů. ●

LITERATURA

1. **Crema MD, Roemer FW, Marra MD, et al.** Articular Cartilage in the Knee: Current MR Imaging. Techniques and Applications in Clinical Practice and Research *RadioGraphics* 2011; 31: 37–62.
2. **Braun JH, Gold G.** Advanced MRI of articular cartilage. *Imaging Med* 2011; 3(5): 541–555. doi:10.2217/iim.11.43
3. **Gray ML, Burstein D, Kim YJ, Maroudas A.** Magnetic Resonance Imaging of Cartilage Glycosaminoglycan: Basic Principles Imaging Technique, and Clinical Applications Published online 17 September 2007 in Wiley InterScience (www.interscience.wiley.com). doi: 10.1002/jor.20482
4. **Tiderius CJ, Svensson J, Leander P, Ola T, Dahlberg L.** dGEMRIC (delayed gadolinium-enhanced MRI of cartilage) indicates adaptive capacity of human knee cartilage. *Magn Reson Med* 2004; 51(2): 286–290.
5. **Mamisch TC, Dudda M, Hughes T, Burstein D, Kim YJ.** Comparison of delayed gadolinium enhanced MRI of cartilage (dGEMRIC) using inversion recovery and fast T1 mapping sequences. *Magn Reson Med* 2008; 60(4): 768–773. doi: 10.1002/mrm.21726
6. **Guermazi A, Alizai H, Crema MD, Trattinig S, Regatte RR, Roemer FW.** Compositional MRI techniques for evaluation of cartilage degeneration in osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage* 2015; 23(10): 1639–1653.
7. **Burstein D, Velyvis J, Scott TK, et al.** Protocol issues for delayed Gd(DTPA)²⁻-enhanced MRI (dGEMRIC) for clinical evaluation of articular cartilage. *Magn Reson Med* 2001; 45(1): 36–41.
8. **Vymazal J, Šustek P.** Vyjádření k současné situaci s kontrastními látkami pro magnetickou rezonanci na bázi chelátů gadolinia. *Ces Radiol* 2017; 71(4): 260–264.
9. **Williams A, Mikulis B, Krishnan N, Gray M, McKenzie C, Burstein D.** Suitability of T1Gd as the “dGEMRIC Index” at 1.5T and 3.0T. *Magn Reson Med* 2007; 58: 834.
10. **Rehnitz C, Do T, Klaan B, et al.** Feasibility of using half-dose Gd-BOPTA for delayed gadolinium-enhanced MRI of cartilage (dGEMRIC) at the knee, compared with standard-dose Gd-DTPA. *J Magn Reson Imaging* 2020; 51(1): 144–154.
11. **Kang Y, Choi JY, Yoo HJ, Hong SH, Kang HS.** Delayed Gadolinium-enhanced MR Imaging of Cartilage: A Comparative Analysis of Different Gadolinium-based Contrast Agents in an ex Vivo Porcine Model. *Radiology* 2017; 282(3): 734–742.
12. **Koy T, Zange J, Rittweger J, et al.** Assessment of lumbar intervertebral disc glycosaminoglycan content by gadolinium-enhanced MRI before and after 21-days of head-down-tilt bedrest. *PLoS One* 2014; 9(11): e112104.
13. **Rehnitz C, Klaan B, Do T, Barié A, Kauczor HU, Weber MA.** Feasibility of gadoteric acid for delayed gadolinium-enhanced MRI of cartilage (dGEMRIC) at the wrist and knee and comparison with Gd-DTPA. *J Magn Reson Imaging* 2017; 46(5): 1433–1440.
14. **Zilkens C, Miese F, Kim YJ, et al.** Direct comparison of intra-articular versus intravenous delayed gadolinium-enhanced MRI of hip joint cartilage. *J Magn Reson Imaging* 2014; 39(1): 94–102.
15. **Zilkens C, Miese F, Herten M, et al.** Validity of gradient-echo three-dimensional delayed gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging of hip joint cartilage: a histologically controlled study. *Eur J Radiol* 2013; 82(2): e81–e86.
16. **Burstein D, Velyvis J, Scott KT, et al.** Protocol issues for delayed Gd(DTPA)(2-)-enhanced MRI (dGEMRIC) for clinical evaluation of articular cartilage. *Magn Reson Med* 2001; 45(1): 36–41.
17. **Hangaard S, Gade JS, Hansen P, et al.** Single- vs. double-dose gadolinium contrast in delayed gadolinium-enhanced MRI of cartilage (dGEMRIC) in knee osteoarthritis: is dose reduction possible on 3-T MRI? *Acta Radiol* 2019; 60(6): 749–754. doi:10.1177/0284185118796694 [Epub 2018 Aug 24].