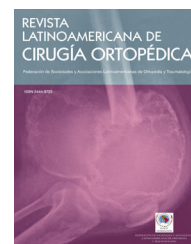




Revista latinoamericana de cirugía ortopédica

www.elsevier.es/rslaot



Original

Valoración del proceso degenerativo articular de la rodilla mediante resonancia magnética



Joaquín Moya-Angeler^a, Javier Vaquero^b y Francisco Forriol^{c,*}

^a Department of Orthopedics and Rehabilitation, The Pennsylvania State University, Hershey, Pennsylvania, Estados Unidos

^b Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

^c Facultad de Medicina, Universidad CEU-San Pablo, Campus de Montepríncipe, Boadilla del Monte, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 10 de febrero de 2017

Aceptado el 14 de febrero de 2017

On-line el 17 de marzo de 2017

Palabras clave:

Artrosis

Diagnóstico por la imagen

Resonancia magnética

Evaluación

dGEMRIC

R E S U M E N

La artrosis es una patología que afecta a toda la articulación con unos signos claros pero con un inicio asintomático difícil de diagnosticar. La radiografía simple ha sido el método de diagnóstico más utilizado, aunque durante mucho tiempo es silente y luego se valora por signos indirectos como es la disminución del espacio articular. La resonancia magnética es un método de diagnóstico más temprano, aunque más costoso y lento. También los sistemas cuantitativos presentan un gran potencial para la detección de lesiones iniciales del cartilago articular, sin embargo son más costosos y lentos y requieren una cantidad importante de tiempo y de personal para su realización. Por su parte, los sistemas composicionales presentan un futuro prometedor al ser capaces de detectar lesiones pre-morfológicas relacionadas con los cambios bioquímicos iniciales en el proceso degenerativo articular. Sin olvidar la introducción de biomarcadores para analizar el líquido sinovial, que puede ser una alternativa sencilla para valorar las alteraciones iniciales de la artrosis.

© 2017 Federación de Sociedades y Asociaciones Latinoamericanas de Ortopedia y Traumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Valuation of the degenerative process joint of the knee by magnetic resonance imaging

A B S T R A C T

Osteoarthritis (OA) is a disease of the whole joint that presents obvious signs at advanced stages preceded by a long asymptomatic period difficult to identify. Conventional X-ray is still the most common utilized method for diagnosis, however, it remains silent during most of the degenerative process and it presents late indirect signs of degeneration, such as joint space narrowing and osteophytes. Despite its cost, MR has demonstrated to be a really effective method to evaluate initial degenerative changes in OA. Quantitative MRI has been

Keywords:

Osteoarthritis

Image diagnosis

Magnetic resonance

Assessment

dGEMRIC

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: fforriol@mac.com, fforriol@gmail.com (F. Forriol).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rslaot.2017.02.002>

2444-9725/© 2017 Federación de Sociedades y Asociaciones Latinoamericanas de Ortopedia y Traumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

shown to be able to detect some of the initial changes at early stages of OA, however, this technique requires highly specialized technicians and an elevated cost. In addition, compositional MR is one of the most promising techniques for the visualization and quantification of pre-morphologic cartilage changes by analyzing the biomechanical properties that take place at the early onset of the disease. Likewise, synovial fluid analysis and the presence of certain biomarkers constitute an additional method for the evaluation of early degenerative changes in OA.

© 2017 Federación de Sociedades y Asociaciones Latinoamericanas de Ortopedia y Traumatología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La osteoartritis (OA) es una enfermedad heterogénea que se caracteriza por la insuficiencia del órgano de la articulación sinovial¹. La enfermedad se produce cuando el equilibrio dinámico entre los fenómenos de degradación y reparación tisular se altera, a menudo en una situación en la que las cargas mecánicas aplicadas superan el nivel tolerado por los tejidos de las articulaciones². La artrosis se caracteriza por la pérdida progresiva de cartílago articular, la remodelación ósea subcondral, la formación de osteófitos y la inflamación sinovial, acompañado de dolor articular y una discapacidad funcional. Sin embargo, mientras que el fracaso progresivo de la articulación puede causar dolor y discapacidad³, muchas personas con cambios estructurales acordes con fenómenos artrósicos están asintomáticos durante mucho tiempo⁴.

La edad es el primer factor de riesgo para la artrosis, y la mayoría de personas mayores de 70 años muestran algún signo artrósico. La causa no es bien conocida, pero se cree que la senescencia celular puede contribuir a la patología^{5,6}. Cuando se comparan personas mayores con y sin OA, se ha observado que los que no tienen signos degenerativos muestran una reducción de IL-1b e IL-6. Esta resistencia al estrés inflamatorio podría ser un protector frente a la OA⁷. Otro factor de riesgo evidente es la obesidad, que puede ir acompañada de alteraciones en el patrón de carga, como valgo o varo de rodilla acentuados u otras desalineaciones. Sin embargo, las desalineaciones por sí mismas no explican el proceso artrósico generalizado en una articulación⁶. La obesidad aumenta el riesgo de OA también en las articulaciones que no son de carga. El tejido adiposo es una fuente de factores inflamatorios que se engloban dentro de las adipocinas. Muchas de estas adipocinas que están aumentadas en los obesos y en el síndrome metabólico se ha observado que median la inflamación del tejido sinovial y sobreexpresan la síntesis de matriz de cartílago y su degradación^{8,9}. La leptina, por su parte, es una hormona secretada por los adipocitos que funciona como una señal aferente al hipotálamo para regular la masa de tejido adiposo y el peso corporal⁶.

Uno de los principales obstáculos en la progresión clínica hacia la solución de la OA es la ausencia de la comprensión de los mecanismos que inician y desencadenan la progresión de la enfermedad. Mientras que la degradación del cartílago se ha considerado el sello distintivo de la enfermedad, hay que considerar «la articulación como un órgano», concepto que está actualmente reconocido como un principio fundamental¹⁰⁻¹².

Entre los diversos componentes no cartilaginosos de la articulación, el hueso subcondral está implicado, como una pieza clave, en la iniciación y progresión de la OA¹²⁻¹⁵. Las lesiones de la médula ósea subcondral son una de las señales de identidad de la valoración por resonancia magnética (RM) de la artrosis de rodilla y vienen determinadas por áreas no quísticas mal definidas en la región subcondral con aumento de la intensidad señal en secuencias T2 ponderada, densidad protónica ponderada o *fast spin echo*¹⁶⁻¹⁸. La esclerosis del hueso subcondral contribuye a acelerar la degeneración articular por el aumento de las sollicitaciones mecánicas, al disminuir el efecto amortiguador, sobre el cartílago articular subyacente¹⁹. Las lesiones de la médula ósea se suelen observar conjuntamente con alteraciones del cartílago articular en la misma región²⁰⁻²². Los grados más avanzados de lesión del cartílago parecen guardar relación con una mayor prevalencia y un mayor volumen concomitante de las lesiones de la médula ósea²³.

Durante las últimas dos décadas, la RM se ha establecido como la modalidad de imagen principal en la evaluación de la patología articular, tanto en el entorno clínico como experimental, pues es capaz de evaluar de forma directa todos los tejidos de la articulación. Esto permite realizar una evaluación de la articulación como un órgano y proporciona una imagen mucho más detallada de los cambios asociados con la artrosis de lo que es posible con otras técnicas de imagen. Se han desarrollado y validado múltiples métodos para evaluar distintas características del cartílago articular mediante RM, incluyendo el análisis composicional y bioquímico (evaluación composicional por RM), la evaluación del espesor y el volumen (evaluación cuantitativa) así como el análisis semicuantitativo del mismo mediante diferentes escalas en diferentes planos (evaluación semicuantitativa). El objetivo de este artículo es proporcionar una visión global sobre los diferentes métodos de evaluación del cartílago articular por RM, así como sobre sus ventajas y limitaciones.

Resonancia magnética del proceso de degeneración articular

La evaluación por imagen de la OA ha recaído durante muchos años en la radiología convencional, y el estrechamiento del espacio articular continúa siendo el único parámetro de referencia estructural aprobado por la agencia europea del medicamento y la *Food and Drug Administration* (FDA) estadounidense para la valoración de la eficacia de los distintos



Figura 1 – A-C: RM de una rodilla con signos óseos y de partes blandas de artrosis. La RM puede ser un buen instrumento de valoración en el tiempo.

fármacos modificadores de la enfermedad²⁴. Dadas las múltiples limitaciones de la radiología convencional, no es de extrañar que algunos investigadores le achaquen el fracaso del descubrimiento de fármacos modificadores de la enfermedad²⁵.

La RM permite la visualización de múltiples estructuras involucradas en el proceso degenerativo articular, incluyendo el cartílago articular, los meniscos, el tejido sinovial y las lesiones de la médula ósea, los cuales, en ocasiones, pueden presentar características patológicas en pacientes asintomáticos, careciendo por tanto de relevancia clínica²⁶ (fig. 1). No obstante, se continúa utilizando la RM para la evaluación estructural articular en estudios de OA clínicos y epidemiológicos. La evaluación por imagen de la OA se puede clasificar, de una forma amplia, como morfológica o composicional. El primer término incluye la valoración semicuantitativa²⁵ y cuantitativa²⁷, mientras que el segundo implica nuevas técnicas de imagen que incluyen el dGEMRIC (fig. 2), el mapeo en T2, la T1 rho o imágenes de sodio y de difusión²⁸.

Evaluación semicuantitativa por resonancia magnética

La evaluación semicuantitativa, por RM, del proceso de OA es un método excelente para la evaluación inicial y para el seguimiento de las múltiples estructuras involucradas utilizando técnicas y secuencias convencionales de RM. Estos sistemas evalúan de forma semicuantitativa una serie de estructuras consideradas relevantes para la integridad funcional de la rodilla potencialmente implicadas en la fisiopatología de la degeneración articular. Se han publicado múltiples escalas semicuantitativas, incluyendo las más utilizadas, la *Whole-Organ Magnetic Resonance Imaging Score* (WORMS)¹² y la *Boston Leeds Osteoarthritis Knee Score* (BLOKS)²⁹, y más recientemente la *MRI Arthrosis Knee Score* (MOAKS)³⁰. Estas escalas surgieron por la necesidad de evaluar múltiples estructuras involucradas en el proceso de degeneración articular mediante RM. La mayoría de ellas incluyen la evaluación en diferentes regiones de la rodilla del cartílago articular, la médula ósea subcondral, el tejido sinovial, los quistes subcondrales, el derrame articular, los osteófitos y, también, los meniscos y ligamentos.

La escala WORMS fue de las primeras en surgir; sin embargo, presenta dificultades para caracterizar las lesiones del cartílago articular en pacientes durante los estadios iniciales. Fruto de estas limitaciones surgió la escala BLOKS²⁹. Ambas escalas han sido ampliamente utilizadas, aunque no se han hecho muchas comparaciones entre ellas²⁹. Una de las comparaciones se realizó utilizando datos del estudio epidemiológico *OsteoArthritis Initiative* (OAI)³⁰ con dos observadores, con amplia experiencia, independientes y que utilizaban secuencias bien establecidas. Los pacientes presentaban un grado de OA con disminución del espacio articular (avanzada), por lo que los resultados no se pudieron aplicar a situaciones de OA precoz ni tampoco grave. La conclusión fue que ambas escalas presentan un alto índice de fiabilidad, demostrando pocas diferencias entre ellas.

Tanto la escala WORMS como la BLOKS presentan limitaciones, pues en las escalas de valoración semicuantitativa por RM el investigador tendría que elegir entre diferentes medidas de las dos escalas. Por ejemplo, el método de evaluación del menisco con la escala WORMS mezcla muchos conceptos, mientras que para valorar las lesiones de la médula ósea la escala BLOKS resulta incómoda, compleja y en ocasiones redundante.

La valoración semicuantitativa por RM continúa proporcionando pistas importantes sobre la etiopatogenia de la degeneración articular, así como las relaciones entre la función y su estructura. En un intento de hacer evolucionar estas escalas semicuantitativas, y en base a sus limitaciones, integrando la opinión de expertos y teniendo en cuenta todos los instrumentos de medición y los resultados publicados, se desarrolló la MOAKS³⁰, que se caracteriza por un mayor refinamiento en la valoración de las lesiones de la médula ósea subcondral, delimitando por regiones y puntuando todas las regiones del cartílago articular con una evaluación subregional y, también, los elementos de la morfología meniscal. Además omite áreas redundantes como el segundo método de puntuación del cartílago de la escala BLOKS y evalúa el cartílago en regiones definidas por una sola imagen. Igualmente, la escala MOAKS ha sido validada para su aplicación en la evaluación del cartílago articular femorotibial en la rodilla de la oveja,

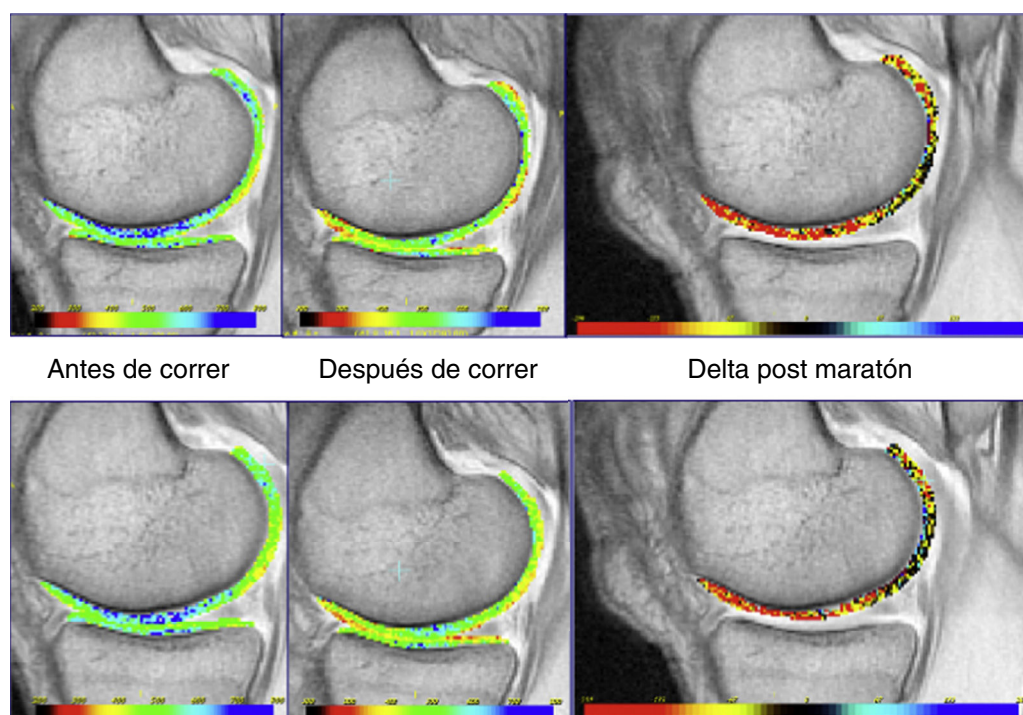


Figura 2 – Delayed Gadolinium Enhanced MRI Cartilage (dGEMRIC) para la medición de la concentración de glucosaminoglucanos y sus cambios. Ejemplo en un corredor de maratón antes y después de correr. Imagen cedida por el Dr. A. Restrepo, Canadá, por cortesía de VirtualScopics.

lo cual permite su aplicación en estudios de degeneración articular en animales²⁷.

El desarrollo de estas escalas y su aplicación nos han permitido avanzar de forma sustancial en el conocimiento del proceso degenerativo articular, especialmente en sus fases iniciales. Como consecuencia de ello, las lesiones de la médula ósea subcondral han cobrado especial atención en la etiopatogenia de la enfermedad y son varios los estudios que cuestionan la secuencia de aparición de fenómenos degenerativos. Crema et al.³¹ demostraron la asociación de lesiones prevalentes del cartílago articular y la progresión de las mismas con lesiones concomitantes de la médula ósea subcondral en los mismos compartimentos. Estos hallazgos apoyan la hipótesis de una estrecha relación de la unidad osteocondral en el proceso degenerativo articular³¹. Igualmente, se ha demostrado que los defectos focales del cartílago aumentan el riesgo a desarrollar OA de rodilla. Roemer et al.³² demostraron como la presencia de lesiones prevalentes del cartílago junto con patología no condral aumentan el riesgo de degeneración articular en esa misma subregión.

Para poder realizar una evaluación óptima por RM de las estructuras involucradas en el proceso de OA es imprescindible utilizar las secuencias adecuadas²⁵. Para la evaluación semicuantitativa del cartílago articular y la médula ósea subcondral las secuencias indicadas son la *Short-Tau Inversion Recovery* (STIR) o, alternativamente, una secuencia sensible al líquido (potenciada en T2, o densidad protónica) con tiempo de eco corto y saturación grasa³³⁻³⁵. Es conveniente que los evaluadores de las imágenes tengan una formación suficiente que les permita diferenciar entre verdaderos cambios de señal de estructuras patológicas y artefactos que parezcan cambios

de señal anómalos. Aunque la RM puede ser una herramienta potente, si no se utiliza correctamente puede generar datos inválidos o erróneos.

Evaluación cuantitativa por resonancia magnética

La medición cuantitativa de la articulación aprovecha la naturaleza tridimensional de los datos de RM para evaluar las dimensiones o señal del tejido (volumen, grosor u otros) como variables continuas. Estas imágenes de alta resolución por RM se han utilizado para cuantificar el volumen y el grosor del cartílago articular en el proceso degenerativo articular. Las ventajas de este método residen en que es menos dependiente del observador, es más objetivo y puede detectar cambios relativamente pequeños en la morfología del cartílago a lo largo del tiempo que ocurren en áreas más grandes, aunque no sean evidentes a simple vista. Los métodos cuantitativos tienen mayor capacidad que los semicuantitativos para detectar cambios en el cartílago articular en presencia de factores de riesgo de degeneración articular, como son la lesión meniscal y la desalineación de las extremidades o la sobrecarga³⁶. A su vez, las desventajas de los métodos cuantitativos son que requieren un programa de análisis especial y mayor tiempo de cálculo, ya que los límites de los tejidos son segmentados a través de cortes seriados por personal especializado. Además, las mediciones cuantitativas son menos sensibles a los cambios focales pequeños dentro de estructuras grandes, los cuales son más fácilmente detectables por lectores expertos. Por tanto, ambos métodos, el semicuantitativo, más dependiente del observador, y el cuantitativo, dependiente de un programa informático especial, tienen sus ventajas

y sus inconvenientes, pero pueden ser complementarios e idealmente deberían ser usados en combinación.

Las secuencias que mejor delimitan el cartílago articular del resto de estructuras circundantes, tales como *Spoiled Gradient Echo* (SPGR) con saturación grasa o secuencias con *fast Double Echo Steady State* (DESS) con excitación del líquido, se utilizan para la segmentación aunque no se ha establecido una técnica automática completa para la segmentación del cartílago debido al bajo contraste existente entre el cartílago y los tejidos circundantes²⁷. El cartílago es segmentado, corte por corte, empleando una técnica semiautomática: región de crecimiento²⁷, detección de borde³⁷ o moldeado de forma³⁸. El volumen del cartílago es calculado mediante la suma de píxeles en las regiones segmentadas, mientras que el grosor del cartílago se determina utilizando otros métodos, como la transformación de distancia euclidiana³⁹ o calculando un vector perpendicular a la superficie articular u ósea^{40,41}. Los mapas de espesor del cartílago articular que ilustran las variaciones regionales en el grosor del cartílago son útiles para visualizar las diferencias focales en el grosor del cartílago. La reproducibilidad inter e intraobservador de estas técnicas oscila aproximadamente entre el 1 y el 9%²⁶. Por tanto, la medición del volumen de cartílago articular utilizando métodos de medición cuantitativa por RM proporciona una referencia cuantitativa longitudinal para la evaluación de la pérdida de cartílago durante el proceso degenerativo articular y establece vínculos con otras estructuras implicadas en este proceso.

Evaluación composicional por resonancia magnética

La RM de composición permite la visualización del cartílago articular mediante la detección y el análisis de las propiedades bioquímicas del mismo. Por tanto, permite medir de manera específica y no invasiva la composición del cartílago, obteniendo una aproximación a su fisiología y ultraestructura, y puede ser sensible a los cambios pre-morfológicos tempranos no detectables mediante RM convencional. La imagen de composición del cartílago articular se puede realizar mediante el uso de técnicas avanzadas que incluyen imágenes de RM de realce tardío con gadolinio (dGEMRIC) y mapeo rho en T2 y T1. Dos de estas técnicas, dGEMRIC y t1RHO, se basan en la concentración de glucosaminoglucanos (GAG). Mediante el dGEMRIC y la T1 se generan mapas del cartílago articular tras la administración intravenosa de un medio de contraste basado en gadolinio aniónico. Dado que el cartílago está compuesto mayoritariamente por moléculas de GAG cargadas negativamente, estas repelen los iones cargados negativamente. Por ello, las concentraciones de gadolinio son mayores en las regiones condrales con menor concentración de GAG, reduciéndose el tiempo de relajación T1. Estas técnicas permiten evaluar zonas focales en los estadios precoces. Por el contrario, los tiempos de relajación en T2 se ven afectados por una combinación compleja que incluye la orientación del colágeno y la hidratación del mismo.

La técnica de composición del cartílago articular por RM no se utiliza de rutina en la práctica clínica habitual y es todavía considerada una herramienta en fase de investigación disponible únicamente en instituciones académicas. No obstante, se ha utilizado en ensayos clínicos y estudios observacionales con resultados alentadores.

Direcciones futuras

La OsteoArthritis Initiative (OAI) es un estudio reciente, patrocinado por instituciones públicas, como el Instituto Nacional de Salud (NIH), el Instituto Nacional de Artrosis, Enfermedades Musculoesqueléticas y Piel, y la industria farmacéutica, con casi 5.000 participantes: 1.500 con OA sintomática y radiológica y 3.500 con factores de riesgo, controlados por un periodo de 4 años, utilizando RM-3T (aproximadamente). Estos resultados y los provenientes de otros estudios epidemiológicos permitirán avanzar en el conocimiento y la comprensión de los factores de riesgo involucrados en la pérdida cuantitativa del cartílago y en los cambios óseos asociados. Lo que es más importante, permitirá determinar qué biomarcadores de imagen predicen mejor los resultados clínicos, de modo que estos puedan ser utilizados como medida sustantiva de la progresión de la enfermedad en ensayos de intervención terapéutica.

Los sistemas semicuantitativos presentan altos índices de fiabilidad intra e interobservador, y el hecho de que puedan aplicarse a las secuencias de RM actualmente utilizadas en la clínica hace que tengan una alta aplicabilidad tanto clínica como investigadora. Los sistemas cuantitativos presentan un gran potencial para la detección de lesiones iniciales del cartílago articular, sin embargo son más costosos y lentos y requieren una cantidad importante de tiempo y de personal para su realización. Los sistemas composicionales presentan un futuro prometedor al ser capaces de detectar lesiones pre-morfológicas relacionadas con los cambios bioquímicos iniciales en el proceso degenerativo articular. Sin olvidar la introducción de biomarcadores para analizar el líquido sinovial, que también puede ser una alternativa sencilla para valorar las alteraciones iniciales de la OA al entender el fluido intraarticular como un elemento de nutrición pero también de desecho y de eliminación de los elementos lógicos de las estructuras articulares⁴².

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. O'Connor DP, Laughlin MS, Woods GW. Factors related to additional knee injuries after anterior cruciate ligament injury. *Arthroscopy*. 2005;21:431-8.
2. Eyre DR. Collagens and cartilage matrix homeostasis. *Clin Orthop Rel Res*. 2004;427 Suppl:118-22.
3. Guccione AA, Felson DT, Anderson JJ, Anthony JM, Zhang Y, Wilson PW, et al. The effects of specific medical conditions on the functional limitations of elders in the Framingham study. *Am J Publ Health*. 1994;84:351-8.
4. Hannan MT, Felson DT, Pincus T. Analysis of the discordance between radiographic changes and knee pain in osteoarthritis of the knee. *J Rheum*. 2000;27:1513-7.
5. Loeser RF. Age-related changes in the musculoskeletal system and the development of osteoarthritis. *Clin Geriatr Med*. 2010;26:371-86.

6. Issa RI, Griffin TM. Pathobiology and osteoarthritis: Integrating biomechanics and inflammation. *Pathobiol Aging Age Relat Dis*. 2012;2:17470.
7. Goekoop RJ, Kloppenburg M, Kroon HM, Frolich M, Huizinga TW, Westendorp RG, et al. Low innate production of interleukin-1beta and interleukin-6 is associated with the absence of osteoarthritis in old age. *Osteoarthritis Cartilage*. 2011;19:265-71.
8. Gomez R, Conde J, Scotece M, Gomez-Reino JJ, Lago F, Gualillo O. What's new in our understanding of the role of adipokines in rheumatic diseases? *Nat Rev Rheumatol*. 2011;7:528-36.
9. Lago F, Dieguez C, Gomez-Reino J, Gualillo O. The emerging role of adipokines as mediators of inflammation and immune responses. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2007;18:313-25.
10. Conaghan PG, Felson D, Gold G, Lohmander S, Totterman S, Altman R. MRI and non-cartilaginous structures in knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2006;14 Suppl A:A87-94.
11. Felson DT, Lawrence RC, Dieppe PA, Hirsch R, Helmick CG, Jordan JM, et al. Osteoarthritis: New insights. Part 1: The disease and its risk factors. *Ann Intern Med*. 2000;133:635-46.
12. Peterfy CG, Guermazi A, Zaim S, Tirman PF, Miaux Y, White D, et al. Whole-Organ Magnetic Resonance Imaging Score (WORMS) of the knee in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2004;12:177-90.
13. Burr DB. The importance of subchondral bone in osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 1998;10:256-62.
14. Lajeunesse D, Reboul P. Subchondral bone in osteoarthritis: A biologic link with articular cartilage leading to abnormal remodeling. *Curr Opin Rheumatol*. 2003;15:628-33.
15. Madry H, van Dijk CN, Müller-Gerbl M. The basic science of the subchondral bone. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2010;18:419-33.
16. Bergman AG, Willen HK, Lindstrand AL, Pettersson HT. Osteoarthritis of the knee: Correlation of subchondral MR signal abnormalities with histopathologic and radiographic features. *Skeletal Radiol*. 1994;23:445-8.
17. Zamber RW, Teitz CC, McGuire DA, Frost JD, Hermanson BK. Articular cartilage lesions of the knee. *Arthroscopy*. 1989;5:258-68.
18. Zhang H, Vrahas MS, Baratta RV, Rosler DM. Damage to rabbit femoral articular cartilage following direct impacts of uniform stresses: An in vitro study. *Clin Biomech (Bristol, Avon)*. 1999;14:543-8.
19. Rahfoth B, Weisser J, Sternkopf F, Aigner T, von der Mark K, Brauer R. Transplantation of allograft chondrocytes embedded in agarose gel into cartilage defects of rabbits. *Osteoarthritis Cartilage*. 1998;6:50-65.
20. Baranyay FJ, Wang Y, Wluka AE, English DR, Giles GG, Sullivan RO, et al. Association of bone marrow lesions with knee structures and risk factors for bone marrow lesions in the knees of clinically healthy, community-based adults. *Semin Arthritis Rheum*. 2007;37:112-8.
21. Guymier E, Baranyay F, Wluka AE, Hanna F, Bell RJ, Davis SR, et al. A study of the prevalence and associations of subchondral bone marrow lesions in the knees of healthy, middle-aged women. *Osteoarthritis Cartilage*. 2007;15:1437-42.
22. Hunter D, Conaghan P, Peterfy C, Bloch D, Guermazi A, Woodworth T, et al. Responsiveness, effect size, and smallest detectable difference of magnetic resonance imaging in knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2006;14 Suppl 1:112-5.
23. Kijowski R, Blankenbaker DG, Stanton PT, Fine JP, de Smet AA. Arthroscopic validation of radiographic grading scales of osteoarthritis of the tibiofemoral joint. *AJR Am J Roentgenol*. 2006;187:794-9.
24. US Food and Drug Administration Guidance for Industry: Preparation of IDEs and INDs for Products Intended to Repair or Replace Knee Cartilage. Rockville, MD: US Food and Drug Administration, Center for Biologics Evaluation and Research; 2007.
25. Guermazi A, Hayashi D, Roemer FW, Felson DT. Osteoarthritis: a review of strengths and weaknesses of different imaging options. *Rheum Dis Clin North Am*. 2013;39:567-91.
26. Guermazi A, Niu J, Hayashi D, Roemer FW, Englund M, Neogi T, et al. Prevalence of abnormalities in knees detected by MRI in adults without knee osteoarthritis: Population based observational study (Framingham Osteoarthritis Study). *BMJ*. 2012;345:e5339.
27. Eckstein F, Cicuttini F, Raynauld JP, Waterton JC, Peterfy C. Magnetic Resonance Imaging (MRI) of articular cartilage in knee osteoarthritis (OA): Morphological assessment. *Osteoarthritis Cartilage*. 2006;14 Suppl A:46-75.
28. Crema MD, Guermazi A, Sayre EC, Roemer FW, Wong H, Thorne A, et al. The association of magnetic resonance imaging (MRI)-detected structural pathology of the knee with crepitus in a population-based cohort with knee pain: The MoDEKO study. *Osteoarthritis Cartilage*. 2011;19:1429-32.
29. Hunter DJ, Lo GH, Gale D, Grainger AJ, Guermazi A, Conaghan PG. The reliability of a new scoring system for knee osteoarthritis MRI and the validity of bone marrow lesion assessment: BLOKS (Boston Leeds Osteoarthritis Knee Score). *Ann Rheum Dis*. 2008;67:206-11.
30. Hunter DJ, Guermazi A, Lo GH, Grainger AJ, Conaghan PG, Boudreau RM, et al. Evolution of semi-quantitative whole joint assessment of knee OA: MOAKS (MRI Osteoarthritis Knee Score). *Osteoarthritis Cartilage*. 2011;19:990-1002.
31. Crema MD, Roemer FW, Li L, Alexander RC, Chessell IP, Dudley AD, et al. Comparison between semiquantitative and quantitative methods for the assessment of knee synovitis in osteoarthritis using non-enhanced and gadolinium-enhanced MRI. *Osteoarthritis Cartilage*. 2017;25:267-71.
32. Roemer FW, Guermazi A, Javadi MK, Lynch JA, Niu J, Zhang Y, et al., MOST Study investigators. Change in MRI-detected subchondral bone marrow lesions is associated with cartilage loss: The MOST Study. A longitudinal multicentre study of knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1461-5.
33. Roemer FW, Hunter DJ, Winterstein A, Li L, Kim YJ, Cibere J, et al. Hip Osteoarthritis MRI Scoring System (HOAMS): Reliability and associations with radiographic and clinical findings. *Osteoarthritis Cartilage*. 2011;19:946-62.
34. Hayashi D, Xu L, Guermazi A, Kwok CK, Hannon MJ, Jarraya M, et al. Prevalence of MRI-detected mediopatellar plica in subjects with knee pain and the association with MRI-detected patellofemoral cartilage damage and bone marrow lesions: Data from the Joints On Glucosamine study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2013;14:292.
35. Roemer FW, Guermazi A. Osteoarthritis year 2012 in review: Imaging. *Osteoarthritis Cartilage*. 2012;20:1440-6.
36. Peterfy CG. Scratching the surface: Articular cartilage disorders in the knee. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2000;8:409-30.
37. Kshirsagar AA, Watson PJ, Tyler JA, Hall LD. Measurement of localized cartilage volume and thickness of human knee joints by computer analysis of three-dimensional magnetic resonance images. *Invest Radiol*. 1998;33:289-99.
38. Solloway S, Hutchinson CE, Waterton JC, Taylor CJ. The use of active shape models for making thickness measurements of articular cartilage from MR images. *Magn Reson Med*. 1997;37:943-52.
39. Stammberger T, Hohe J, Englmeier KH, Reiser M, Eckstein F. Elastic registration of 3D cartilage surfaces from MR image data for detecting local changes in cartilage thickness. *Magn Reson Med*. 2000;44:592-601.
40. Cohen ZA, McCarthy DM, Kwak SD, Legrand P, Fogarasi F, Ciaccio EJ, et al. Knee cartilage topography, thickness, and

- contact areas from MRI: In-vitro calibration and in-vivo measurements. *Osteoarthritis Cartilage*. 1999;7:95-109.
41. Lösch A, Eckstein F, Haubner M, Englmeier KH. A non-invasive technique for 3-dimensional assessment of articular cartilage thickness based on MRI. Part 1: Development of a computational method. *Magn Reson Imaging*. 1997;15:795-804.
42. Bravo B, Argüello JM, Gortázar AR, Forriol F, Vaquero J. Modulation of gene expression in infrapatellar fat pad-derived mesenchymal stem cells in osteoarthritis. *Cartilage*. 2017, <http://dx.doi.org/10.1177/1947603516686144> (epub ahead of print).