

25 juni 2018

MULTIDISCIPLINAIRE OPDRACHT

OSTEOFYTVORMING NA KNIEDISTRACHTIE

HET METEN VAN OSTEOFYTVOLUMES NA KJD
MET BEHULP VAN 3D-CT

Auteurs:

N. F. B. Kampkuiper

I. D. Kolenbrander

J. Lobeek

W. W. Nieuwenhuys

Technisch begeleider instelling:

Dr. S.C. Mastbergen - UMCU, Utrecht

Technisch begeleider:

Prof. Dr. ir. C. H. Slump - Universiteit Twente, Enschede

Medisch begeleider:

Dr. W.E. van Spil - UMCU, Utrecht

Procesbegeleider:

Dhr. K. Semmelink - Universiteit Twente, Enschede



UMC Utrecht

UNIVERSITY OF TWENTE.

Voorwoord

Dit verslag is het resultaat van onze multidisciplinaire opdracht (MDO) voor de Bachelor Technische Geneeskunde aan de Universiteit Twente. Deze MDO is uitgevoerd in opdracht van de afdeling orthopedie van het Universitair Medisch Centrum Utrecht.

Wij willen graag onze begeleiders, Prof. Dr. Ir. C.H. Slump, Dr. S.C. Mastbergen en Dr. W.E. van Spil bedanken voor hun hulp en begeleiding gedurende de afgelopen tien weken. Verder willen wij ook onze directe begeleider Mylène Jansen bedanken voor alle bestede tijd en goede hulp omtrent deze MDO. Als laatste dank aan Kevin Semmelink voor de bewaking van het proces als tutor van onze groep.

Wij wensen u veel leesplezier toe.

Nick Kampkuiper
Iris Kolenbrander
Jaap Lobeek
Wessel Nieuwenhuys

Samenvatting

- Doel:** Artrose (OA) van de knie wordt gekenmerkt door progressieve schade aan het gewrichtskraakbeen, subchondrale botveranderingen en vorming van osteofyten. De gebruikelijke behandeling voor eindstadium OA is een totale of halve knieprothese. Jonge mensen (<65 jaar) met een prothese hebben een hoge kans op revisie.
Een veelbelovende behandeling om een knieprothese uit te stellen is kniedistractie (KJD). Er is echter nog geen onderzoek verricht naar de volumeverandering van osteofyten na KJD. Hiervoor is het noodzakelijk het volume van osteofyten te kunnen kwantificeren. In dit onderzoek zal worden bestudeerd of deze kwantificatie met behulp van 3D-CT mogelijk is. Daarom luidt de onderzoeksvraag: “Hoe groot is de verandering van het osteofytvolume bij patiënten met knie OA één en twee jaar na KJD vergeleken met voor KJD, berekend met behulp van 3D-CT scans?”
- Methode:** Met behulp van MATLAB zijn twee scripts ontwikkeld, een automatische en semiautomatische methode. De automatische methode berekent het totale botvolume van de knie op T0 (voor KJD) en T1 (één jaar na KJD). Het verschil tussen het botvolume tussen T0 en T1 is een benadering voor de verandering in osteofytvolume. De semiautomatische methode berekent het osteofytvolume waarbij de onderzoeker in elke CT-slice de osteofyten handmatig segmenteert op T0, T1 en T2 (twee jaar na KJD).
- Resultaten:** Met de automatische methode is een gemiddelde toename in osteofytvolume tussen T0 en T1 gevonden van $4,7 \text{ cm}^3$ ($p=0,174$). Met de semiautomatische methode is een gemiddelde toename van $0,449 \text{ cm}^3$ ($p=0,284$) tussen T0 en T1, tussen T1 en T2 een gemiddeld verschil van $0,654 \text{ cm}^3$ ($p=0,058$) en tussen T0 en T2 een verschil van $1,103 \text{ cm}^3$ ($p=0,051$). Met beide methoden is een trend tot toename van het osteofytvolume na KJD gevonden. Deze toename bleek echter niet statistisch significant.
- Conclusie:** De resultaten wijzen erop dat de twee ontwikkelde methoden goede manieren zijn om op 3D-CT scans osteofytvolume te bepalen. Met deze methoden zijn geen significante verschillen gevonden tussen osteofytvolumes op T0, T1 en T2, wel is er een trend tot toename van osteofytvolume na KJD. Echter, beide methoden zijn momenteel niet precies genoeg om osteofytvolume bij OA te kwantificeren. Wel lijken de methoden een goed startpunt om verder onderzoek te verrichten naar osteofytvorming.

Trefwoorden: Artrose, OA, osteofyten, osteofytvolume, kniedistractie, KJD, 3D-CT, MATLAB, segmentatie

Inhoudsopgave

Voorwoord	2
Samenvatting	3
Inhoudsopgave	4
1 Inleiding	5
1.1 Achtergrondinformatie	5
1.2 Doel van het onderzoek	10
2 Methode	11
2.1 Selectie CT-scans	11
2.2 Ontwikkelingsfase	14
2.3 Uitvoerende fase	17
3 Resultaten	18
3.1 Precisie semiautomatische methode	18
3.2 Checklist eisen	20
3.3. Osteofytvolume	21
4 Discussie	23
4.1 Analyse resultaten	23
4.2 Belemmerende aspecten	26
4.3 Vergelijking van beide methoden	28
4.4 Aanbevelingen	29
5 Conclusie	30
Referenties	31
Bijlagen	34
Bijlage A: Overzicht van klinische trials naar KJD.	34
Bijlage B: Overzicht alle CT-scans van patiënten die KJD ondergingen	36
Bijlage C: Stappenplan van het automatische script	39
Bijlage D: MATLAB-script automatische methode	41
Bijlage E: Stappenplan semiautomatische methode	45
Bijlage F: MATLAB-script semiautomatische methode	47
Bijlage G: Protocol meting automatische methode	52
Bijlage H: Protocol meting semiautomatische methode	53
Bijlage I: Resultaten semiautomatische methode per onderzoeker.	54

1 Inleiding

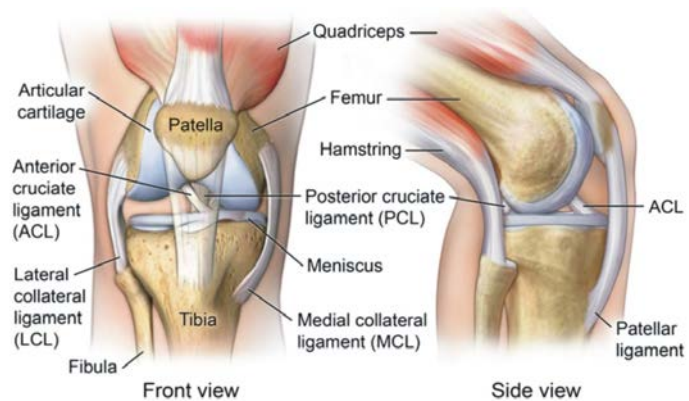
1.1 Achtergrondinformatie

Artrose (osteoartrose; OA) van de knie wordt gekenmerkt door progressieve schade aan het gewrichtskraakbeen, het vormen van osteofyten en subchondrale bot veranderingen. Dit kan resulteren in pijn, stijfheid en verlies van functionaliteit van de knie.(1,2)

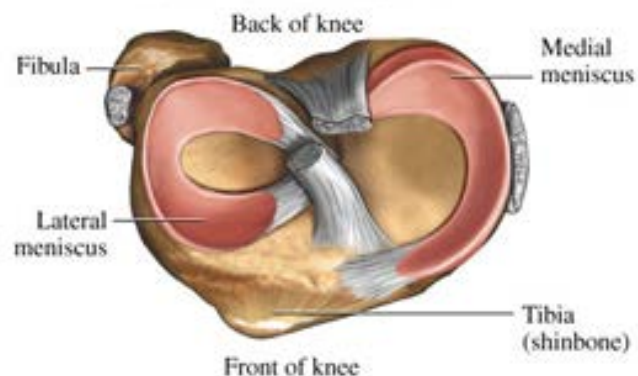
Op dit moment is de meest gebruikelijke operatieve behandeling voor vergevorderde OA een totale knieprothese. In 94,6% van patiënten jonger dan 55 jaar is de knieprothese na 10 jaar nog in functionele staat. Revisie wordt grotendeels veroorzaakt door aseptische loslating (46% van alle revisies), infecties (21%) en instabiliteit (13%).(3) Jonge patiënten hebben een hogere kans op revisie. Het resultaat van een revisie is in het algemeen slechter dan het resultaat van een primaire knieprothese. Dit komt door een hogere kans op complicaties en falen, grotere uitdagingen voor de chirurg en hogere kosten.(4) Een veelbelovende behandeling om de plaatsing van een knieprothese uit te stellen, is een kniedistractie (knee joint distraction; KJD). Bij een KJD worden het tibia en femur met behulp van een extern frame tijdelijk 5 mm uit elkaar getrokken. Dit leidt tot klachtvermindering en groei van kraakbeen. Osteofyten zijn belangrijke kenmerken van OA, echter is niet bekend wat de vorming van deze osteofyten veroorzaakt. Ook is nog weinig bekend over de invloed van KJD op osteofyten.(5,6)

1.1.1 Anatomie van de knie

Het kniegewricht bestaat uit vier botten. In *Figuur 1* (7) zijn de fibula, femur, tibia en patella te zien. De uiteinden van deze botten zijn bedekt met hyalien gewrichtskraakbeen zodat bij bewegingen het bot wordt beschermd. Daarnaast zorgt het gewrichtskraakbeen voor elasticiteit, schokdemping en lagere frictie. Het kniegewricht wordt gestabiliseerd door verschillende ligamenten, spieren en het gewrichtskapsel. De mediale en laterale banden, ligamentum collaterale mediale en laterale, zorgen voor zijdelingse stabiliteit van het gewricht. Centraal in de knie ligt het ligamentum cruciatum anterius en het ligamentum cruciatum posterius. Deze ligamenten voorkomen dat het onderbeen naar voren of achter kan verschuiven en beperken rotatie.(8) Deze ligamenten zijn te zien in *Figuur 1*.



Figuur 2: Anatomie kniegewricht (7)



Figuur 1: superior aanzicht van het tibiaplateau van de rechterknie (9)

Op het gewrichtsvlak tussen het femur en tibia bevinden zich op het tibiaplateau de mediale en laterale menisci, zie *Figuur 1* en *Figuur 2* (9). Deze stukjes fibreus kraakbeen zijn bedoeld om het gewrichtsooppervlak te vergroten en zo de kracht te verdelen. Daarnaast fungeren de menisci als schokdempers.(8)

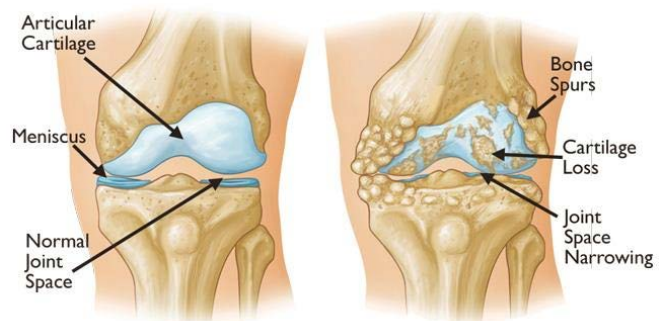
Het kniegewricht is omringd door een synoviaal membraan. Dit membraan zorgt voor productie van synoviale vloeistof, wat leidt tot verminderde wrijving. Daarnaast zorgt synoviale vloeistof voor voeding en afvoer van afvalstoffen van het omliggende kraakbeen en draagt net als de meniscus bij aan schokdemping in de knie.(8)

1.1.2 Epidemiologie

OA is de meest voorkomende gewrichtsaandoening (5). Naar schatting waren er in 2016 1,25 miljoen mensen met OA in Nederland. Hiervan hebben de meesten knie OA, namelijk 571.600 mensen. Het incidentiecijfer van knie OA bedroeg in 2016 naar schatting 54.900 mensen. Het incidentiecijfer van OA in overige perifere ledematen en OA in de heup bedroeg respectievelijk 50.800 mensen en 33.800 mensen.(10)

1.1.3 Pathologie

De gewrichten die het meest worden aangedaan door OA zijn bepaalde gewicht dragende gewrichten, zoals de heup, knie en cervicale en lumbale segmenten van de ruggengraat. Ook de PIP en DIP gewrichten van de vingers worden vaak aangedaan door OA. In *Figuur 3* (11) ziet u links een gezonde knie en rechts een knie met OA. Op de rechter afbeelding is te zien dat er onder andere sprake is van kraakbeenschade en osteofytvorming.(5)



Figuur 3: links: gezonde knie, rechts: een knie met OA (11)

Bij primaire OA staat langzame degradatie van kraakbeen centraal. Secundaire OA ontstaat door een aangeboren of verkregen gebrek van het gewricht, metabole ziekten, frequente of chronische artritis of een trauma aan een gewricht.(5)

Bij OA neemt het proteoglycaan gehalte van de extracellulaire matrix af en wordt de ketenlengte van glycosaminoglycanen gereduceerd. Deze twee biochemische veranderingen zorgen in eerste instantie voor een toename in hydrofiliëteit en daarmee wordt meer water in de matrix gezogen, wat vervolgens leidt tot zwellen van het gewrichtskraakbeen. In vroege fases van OA wordt veel extracellulaire matrix aangemaakt door de chondrocyten, maar dit stagneert in latere fases; de chondrocyten reageren niet meer op reparatieve stimuli. Dit leidt op de lange termijn tot kraakbeenschade, die niet meer wordt gerepareerd. Ook neemt de hoeveelheid matrixafbrekende enzymen, o.a. cathepsine in het gewrichtskraakbeen toe, wat leidt tot afbraak van de matrix. Door afbraak van de matrix kan steeds minder water gebonden worden in het kraakbeen, wat leidt tot een afname in veerkracht waardoor een grotere kans op schade ontstaat. Verder is na verloop van tijd te zien dat verminderde type II collageen synthese en apoptose van de chondrocyten optreden, dit leidt tot verdere kraakbeenafbraak. Ook kan het ontstaan van OA afhankelijk zijn van het omliggende botweefsel. Bij veranderingen in dit botweefsel kan het gewrichtskraakbeen beschadigd raken wegens een vergrote druk door de toename van stijfheid van dit bot. Continue hoge mechanische druk lijkt een oorzaak te zijn van het ontstaan van deze symptomen.(5) Naast de multifactoriële aard van OA, wordt OA ook in verband

gebracht met een sterk genetische component(12). Uiteindelijk leidt OA tot vernauwing van de gewrichtsspleet (degeneratie van kraakbeen), verdikking van het subchondrale bot en kan het uiteindelijk tot een niet functioneel en pijnlijk gewricht leiden.(5)

1.1.4 Osteofytvorming

Osteofyten zijn uitgroeisels van bot en kraakbeen. Deze ontstaan vooral langs de perifere rand van het bot. Waarom deze osteofyten op deze plek ontstaan is onbekend.(5)

Osteofytvorming is één van de kenmerken van OA en correleert met kraakbeenschade. Daarnaast kunnen gewrichtspijn en verlies van functie van het gewricht deels veroorzaakt worden door osteofyten. Echter blijft het onduidelijk of osteofyten hier direct een causaal verband mee hebben.(6,13)

Leeftijd en BMI zijn twee risicofactoren die correleren met een groter osteofytvolume. Bij de vorming van osteofyten wordt gedacht dat periostale of synoviale mesenchymale stamcellen de bron zijn van de osteofyt precursors. Een volledig ontwikkelde osteofyt is geïntegreerd met het originele subchondrale bot. Het wordt bedekt met kraakbeen en vergroot het oppervlak van het originele gewrichtskraakbeen. Dit kraakbeen op het osteofyt is mechanisch slechter dan het normale gewrichtskraakbeen.(13)

Vermoedelijk wordt osteofytvorming in gang gezet door verschillende factoren, zoals mechanische factoren, groeifactoren en cytokines die de proliferatie van mesenchymale stamcellen stimuleren. Hoewel de pathofysiologie van de ontwikkeling van osteofyten niet volledig bekend is, is de aanwezigheid van osteofyten in aangedane gewrichten een belangrijk criterium voor de diagnose en de stadiëring van OA.(13,14) Echter blijft onduidelijk of osteofyten gezien kunnen worden als de aanpassing van een gewricht voor meer stabiliteit of ten gevolge van andere oorzaken. Osteofyten worden namelijk ook gevonden op plekken in het gewricht waar deze niet bijdragen aan de gewrichtsstabiliteit.(6,15)

Osteofyten kunnen histologisch worden geïdentificeerd in vier categorieën, waarbij type A de eerste fase van osteofytvorming is en de osteofyten alleen nog bestaan uit kraakbeen en type D de laatste fase van osteofytvorming is en de meeste botvorming laat zien. Types B en C zijn tussenfases.(14)

1.1.5 Behandel mogelijkheden

Volgens de richtlijnen van het CBO en het National Institute for Health and Care Excellence (NICE), is de eerste stap in de behandeling van OA uitleg en leefstijladvies. De tweede stap is een combinatie van fysiotherapie en/of medicatie. Hierbij richt medicatie zich voornamelijk op vermindering van pijn en functiebeperkingen.(16,17)

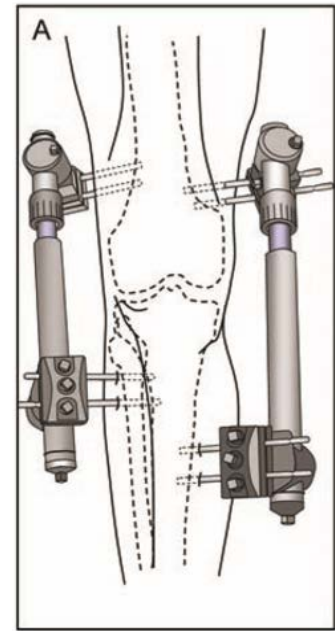
Een andere niet-chirurgische behandeling voor pijnverlichting waarvan de werking effectief wordt geacht door de NICE richtlijn, is transcutane elektrische neurostimulatie(16). Overige behandelopties zijn onder andere het gebruik van braces, inlegzolen of behandeling met acupunctuur. De effectiviteit van deze behandelingen is nog onvoldoende bewezen.(16,17)

Chirurgische behandelingen van OA zijn osteotomie (varus- of valguscorrectie) of implantatie van een unicompartimentele of totale knieprothese(16). Een osteotomie is een mogelijke oplossing als er naast OA ook een standsafwijking van het tibia of femur is (18). Dit wordt meestal uitgevoerd in het bovenste deel van het tibia middels een hoge tibiakop osteotomie. De knie vervanging is geïndiceerd wanneer de OA symptomen (pijn, stijfheid en functiebeperking) een substantiële impact hebben op kwaliteit van leven van de patiënt en wanneer niet-chirurgische behandelopties niet voldoende effectief zijn gebleken(17). Er is vaak sprake van een interval waarin patiënten terechtkomen die onvoldoende baat hebben bij medicatie of

fysiotherapie en die nog niet willen overgaan tot knie vervanging. Interventies om knie vervanging uit te stellen lijken daarom zinvol.

1.1.6 Kniedistractie (KJD)

Bij KJD worden het femur en tibia 5 mm uit elkaar getrokken met behulp van een extern fixatie frame bestaande uit twee monotubes die ieder via vier botpennen zijn gefixeerd in het femur en tibia, waarvan één mediaal en één lateraal (*Figuur 4*)(19). Dit fixatie frame blijft ongeveer zes weken zitten waardoor gedurende deze periode flexie, extensie en rotatie niet mogelijk zijn. Patiënten worden aangemoedigd om het kniegewricht te belasten met het volledige lichaamsgewicht.(19)



Figuur 4: De stellage bij KJD(19)

Gewrichtsdistractie als behandeling voor OA werd voor het eerst onderzocht in het enkelgewricht in een “proof of concept” studie in 2002(20). Sindsdien zijn er meerdere onderzoeken gedaan naar gewrichtsdistractie in patiënten met OA, waaronder ook studies naar knie OA met als doel om de noodzaak voor een totale knieprothese uit te stellen(19,21–28).

Meerdere studies (21–28) vonden klinische verbetering en vermindering van pijn na KJD vergeleken met voor KJD en zeven van deze studies (19,21–24,26,28) vonden toegenomen minimale of gemiddelde breedte van de gewrichtsspleet na behandeling met KJD. De toename van de gewrichtsspleet lag tussen 0,26 en 1,2 mm (19,21–23,28). Daarnaast vonden sommige studies een toename van mobiliteit, waarbij gekeken werd naar klinische uitkomstmaten als de 6 Minute Walking Test (6MWT) en Range of Motion (ROM) (23–28). Daarnaast namen kraakbeendikte toe volgens vier studies (19,21,22,28). Tevens vond één onderzoek (19) een toename van collageen biomarkers en een afname in biomarkers die een rol spelen in collageen afbraak. Een overzicht en korte toelichting van alle klinische trials naar KJD staat in *Bijlage A*.

Gezien deze resultaten, lijkt KJD een veelbelovende behandeling om verdere kraakbeenschade te voorkomen of zelfs te herstellen en daarmee een knieprothese uit te stellen of te voorkomen. Het is nog grotendeels onduidelijk hoe KJD kan leiden tot symptoomverlichting en kraakbeenherstel in OA. Gesuggereerd wordt dat verlagen van mechanische krachten op het bot tijdelijk osteopenie stimuleert, waardoor opgeslagen mineralen en groeifactoren vrijkomen die een rol spelen in kraakbeenherstel.(29) Daarnaast kunnen stamcellen die aanwezig zijn in het gewricht (met name synoviale stamcellen) mogelijk een rol spelen in de regeneratie van het gewrichtskraakbeen door KJD(30).

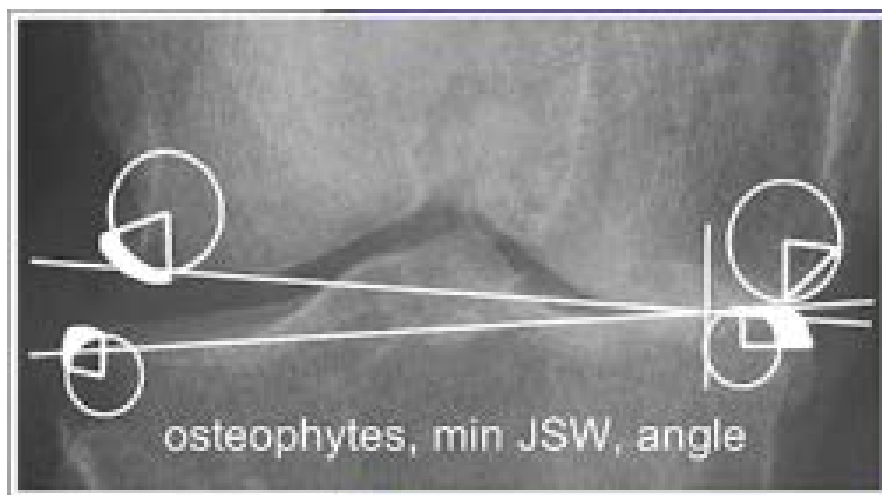
Veel studies leggen de focus op het effect van KJD op gewrichtsspleetbreedte en pijn. Vooralsnog is er nauwelijks data over osteofyten na KJD, terwijl de mate van osteofytvorming correleert met de ernst van symptomen van OA. Daarom zouden osteofytveranderingen relevant kunnen zijn voor de effectiviteit van KJD bij OA.

1.1.7 Detectie artrose

OA wordt op röntgenfoto's vooral gekarakteriseerd door versmalling van de gewrichtsspleet, sclerose van het subchondrale bot en het ontstaan van subchondrale botcysten. Daarnaast zijn osteofyten zichtbaar, zoals te zien in *Figuur 5* (31). In eerder werk is geprobeerd de grootte van osteofyten op AP röntgenfoto's van de knie te meten, door middel van een computermodel (Knee Images Digital Analysis, KIDA) (1). Met KIDA wordt gekeken naar de natuurlijke krommingen van de femurcondylen en het tibiaplateau. Een onderzoeker moet zelf de vier cirkels, met de gemiddelde grootte van de natuurlijke krommingen van het tibia en femur, op de röntgenfoto plaatsen, zoals zichtbaar in *Figuur 6*. Het bot dat buiten de natuurlijke kromming valt, wordt beschouwd als osteofyt. Vervolgens bepaalt het model de grootte van de osteofyt (mm^2). Deze methode is niet volledig, want het is mogelijk dat (delen van) osteofyten gemist worden, omdat er naar een 2D-afbeelding wordt gekeken. Zo kunnen meerdere osteofyten gezien worden als één osteofyt als deze achter elkaar liggen op de röntgenfoto.



Figuur 5: Röntgenfoto van een knie met OA(31)



Figuur 6: Detectie van osteofyten (Bewerkt van (1))

1.2 Doel van het onderzoek

1.2.1 Probleemstelling

Gezien de hoge incidentie en prevalentie van OA, is het van groot maatschappelijk en klinisch belang dat meer kennis vergaard wordt omtrent effectieve behandelmogelijkheden voor deze aandoening. Een veelbelovende behandeling is KJD. Bij deze behandeling is te zien dat bepaalde kenmerken van OA, zoals afname van kraakbeendikte, normaliseren.

Er is nog geen onderzoek gedaan naar de volumeverandering van osteofyten door KJD. De kwantificatie van het volume van de osteofyten is met behulp van röntgenfoto's niet mogelijk, omdat deze techniek alleen beeldvorming toelaat in het tweedimensionale vlak. Doordat niet alle osteofyten met een röntgenfoto (volledig) in beeld gebracht kunnen worden, lijkt de kwantificatie van osteofytvorming met behulp van oppervlakteberekeningen, zoals onder andere gedaan wordt met behulp van KIDA in Marijnissen et al.(1), niet een goede manier. Omdat KJD op het eerste gezicht een effectieve behandeling lijkt (19,21–24,26–28,32) en het volume van de osteofyten niet goed te bepalen is met röntgenfoto's, is er vraag naar een alternatieve manier om dit volume te bepalen. In dit onderzoek zal worden bekeken of 3D-CT een oplossing kan bieden voor dit probleem. Wanneer dit het geval is, kan worden geanalyseerd hoe het osteofytvolume verandert over de tijd na KJD met behulp van 3D-CT-scans.

1.2.2 Onderzoeksvragen

“Hoe groot is de verandering van het osteofytvolume bij patiënten met OA één en twee jaar na KJD ten opzichte van voor KJD, berekend met behulp van 3D-CT-scans?”

Aangezien er momenteel geen methode is om osteofytvolumes te meten met behulp van 3D-CT-scans, is de eerste stap in dit onderzoek de ontwikkeling van een methode hiervoor. De precisie van deze methode zal ook getest moeten worden. De secundaire onderzoeksvraag is daarom:

“Hoe precies is osteofytvolume bij OA te kwantificeren met behulp van 3D-CT analyse?”

1.2.3 Hypothese

Osteofytvorming is onderdeel van primaire OA bij de meerderheid van patiënten(6). Hierbij neemt het osteofytvolume toe over de tijd(5). Verschillende onderzoeken laten zien dat klachten van OA afnemen na KJD(15,21–24,26–28,32). De verwachting is dat deze afname in klachten voornamelijk wordt veroorzaakt door regeneratie van kraakbeen en afname van ontstekingen. Deze regeneratie van kraakbeen wordt gestimuleerd door mechanische factoren, groeifactoren en cytokines. Osteofyten zouden onder invloed van deze factoren ook kunnen gaan groeien.(13,14) Daarom wordt verwacht dat deze behandeling een stimulerende invloed kan hebben op osteofytvorming en daarom is de hypothese dat het osteofytvolume bij OA patiënten zal toenemen na KJD.

2 Methode

Om de invloed van KJD op osteofytvorming te kunnen bepalen, zal eerst een geschikte methode ontwikkeld worden om analyse van 3D-CT-scans, toe te staan. Hiervoor worden parallel twee MATLAB-scripts geschreven, één automatisch en één semiautomatisch MATLAB-script. Deze scripts hebben als hoofdfunctie ofwel het totale botvolume (automatische methode), ofwel de osteofytvolumes (semiautomatische methode) te bepalen. In *Sectie 2.1* wordt toegelicht welke CT-scans worden gekozen voor dit onderzoek. In *Sectie 2.2* wordt de ontwikkeling van de MATLAB-scripts beschreven. In *Sectie 2.3* zijn de daadwerkelijke metingen van osteofytvolumes beschreven.

2.1 Selectie CT-scans

Uit het UMC Utrecht zijn CT-scans van zestien patiënten verkregen. Deze patiënten hebben allen KJD ondergaan. Zie *Bijlage B* voor een overzicht van de CT-scans van deze patiënten. Van elke patiënt zijn CT-scans beschikbaar van drie tijdstippen; T0 (voor KJD), T1 (één jaar na KJD) en T2 (twee jaar na KJD). Van alle CT-scans is één ruwe versie beschikbaar en één gereconstrueerde versie. De ruwe versie bevat tussen 300 en 700 slices, van ongeveer 0,45 mm dik. De gereconstrueerde versie bevat tussen 50 en 70 slices, van 2 mm dik. De ruwe en gereconstrueerde versie bevatten beide slices van 512×512 pixels. De ruwe CT-scans zullen worden gebruikt voor de automatische methode. De gereconstrueerde CT-scans zullen worden gebruikt voor de semiautomatische methode.

2.1.1 Automatische methode

Voor dit onderzoek is het belangrijk dat zo weinig mogelijk verschillen in variabelen aanwezig zijn tussen de CT-scans. Dit is vooral belangrijk voor metingen die worden gedaan met de automatische methode, aangezien verschillen in variabelen al snel invloed hebben op het resultaat en de gebruiker van de methode hier weinig invloed op kan uitoefenen. De CT-scans bevatten echter veel verschillen in variabelen, zoals verschillen in stroomsterkte, buisspanning, convolutie kernel en resolutie. Verder zijn sommige CT-scans gemaakt met een Philips Mx8000 IDT 16 of Philips iCT256 en andere met een Philips Brilliance 64.

Een hogere stroomsterkte leidt tot meer contrast maar ook meer ruis(33). In het script wordt deze ruis weggefilterd met de MATLAB-operatie 'bwareaopen'. Om deze reden is besloten niet te excluseren op verschillende stroomsterktes.

Een hoge buisspanning zorgt voor hoger energetische fotonen. Dit beïnvloedt het contrast van de CT-scans.(33) Een verschil in deze variabele tussen de verschillende CT-scans zorgt dus voor een verschil in contrast tussen de scans. Convolutie kernels zijn wiskundige methodes om CT-scans te reconstrueren(34). Deze verschillende manieren van reconstrueren van CT-scans zorgen voor verschillen tussen CT-scans. Verschillende CT-scanners zouden ook voor verschillen in CT-scans kunnen zorgen. Bij een groot aantal CT-scans zijn twee benen afgebeeld in plaats van één been. De resolutie van al deze slices is blijft echter 512×512 pixels. Dit betekent dat één pixel in een afbeelding met twee benen een groter volume heeft dan één pixel uit een afbeelding met één been. Dit leidt tot een vergroot partial volume effect. Dit maakt de meting in afbeeldingen met twee benen minder precies. Hierom zijn alle CT-scans waar deze variabelen verschillen, geëxcludeerd uit dit onderzoek.

Daarnaast zijn drie andere patiënten geëxcludeerd wegens eerdere behandelingen van hoge tibiakoposteotomie of een voorste kruisband reconstructie die de osteofytgroei zouden kunnen beïnvloeden. In *Tabel 1* staat een overzicht van de geïncludeerde patiënten, tijdstippen en de daarbij behorende parameters.

Tabel 1: Geïncludeerde ruwe CT-scans automatische methode.

Patiënt	Tijd	Stroomsterkte (mA)	Spanning (kV)	Convolutie Kernel	CT-scanner
1	T0	138	120	D	Philips Mx8000 IDT 16
	T1	87	120	D	Philips Mx8000 IDT 16
2	T0	138	120	D	Philips Mx8000 IDT 16
	T1	138	120	D	Philips Mx8000 IDT 16
3	T0	87	120	D	Philips Brilliance 64
	T1	87	120	D	Philips Brilliance 64
4	T0	92	120	D	Phillips Mx8000 IDT 16
	T1	138	120	D	Phillips Mx8000 IDT 16
5	T0	138	120	D	Phillips Mx8000 IDT 16
	T1	92	120	D	Phillips Mx8000 IDT 16

2.1.2 Semiautomatische methode

Voor de selectie van CT-scans van de semiautomatische methode zijn dezelfde selectiecriteria gebruikt als voor de automatische methode. Voor de semiautomatische methode kon een extra patiënt geïncludeerd worden. Van deze patiënt was geen ruwe CT-scan beschikbaar, maar kwamen de variabelen van de gereconstrueerde CT-scan wel overeen met de eerdere genoemde selectiecriteria. In *Tabel 2* is deze patiënt te vinden als patiënt 6.

In de gereconstrueerde dataset is er geen enkele CT-scan waarop twee benen afgebeeld zijn. Hier is het partial volume effect dus niet vergroot. Daarom zijn bij de patiënten de tijdsmomenten T2 niet geëxcludeerd.

Tabel 2: Geïncludeerde gereconstrueerde CT-scans semiautomatische methode

Patiënt	Tijd	Stroomsterkte (mA)	Spanning (kV)	Convolutie-Kernel	CT-scanner model
1	T0	138	120	D	Philips Mx8000 IDT 16
	T1	87	120	D	Philips Mx8000 IDT 16
	T2	138	120	D	Philips Mx8000 IDT 16
2	T0	138	120	D	Philips Mx8000 IDT 16
	T1	138	120	D	Philips Mx8000 IDT 16
	T2	138	120	D	Philips Mx8000 IDT 16
3	T0	87	120	D	Philips Brilliance 64
	T1	87	120	D	Philips Brilliance 64
	T2	138	120	D	Philips Brilliance 64
4	T0	92	120	D	Phillips Mx8000 IDT 16
	T1	138	120	D	Phillips Mx8000 IDT 16
	T2	232	100	D	Philips iCT 256
5	T0	138	120	D	Phillips Mx8000 IDT 16
	T1	92	120	D	Phillips Mx8000 IDT 16
	T2	116	100	D	Philips Brilliance 64
6	T0	87	120	D	Philips Brilliance 64
	T1	87	120	D	Philips Brilliance 64
	T2	116	100	D	Philips Brilliance 64

2.2 Ontwikkelingsfase

2.2.1 Eisen

De methoden zijn ontwikkeld aan de hand van een aantal eisen. Deze focussen zich op de objectiviteit en precisie van de volumeberekeningen. Bij de objectiviteit wordt de overeenstemming tussen onderzoekers onderzocht. Bij precisie wordt de overeenstemming binnen onderzoekers onderzocht. Validiteit doelt op overeenstemming tussen het berekende en het werkelijke osteofytvolume. Ook wordt er gekeken naar factoren zoals gebruikersgemak en tijd die het kost om een geslaagde meting te doen met de methode. De eisen zijn opgedeeld in twee categorieën, essentiële en praktische eisen. De essentiële eisen zijn voor het bepalen van osteofytvolumes van belang. De praktische eisen zijn van belang voor de uitvoerbaarheid van de methode in de kliniek. De eisen staan genoteerd in *Tabel 3*. Elke eis zal per methode worden beoordeeld met - - (Onvoldoende), - (Matig), + (Voldoende) en + + (Goed). De eisen “Mogelijkheid tot directe controle van bewerkingen” en “Mogelijkheid tot controle van resultaten in 3D” zullen beoordeeld worden met “Ja” of “Nee”.

Tabel 3: Eisen methode *ICC wordt toegelicht in 2.2.4

Eisen		Beoordeling		
Essentieel	Objectief	++	ICC* > 0,9	
		+	0,75 < ICC < 0,9	
		-	0,5 < ICC < 0,75	
		--	ICC < 0,5	
	Precies	++	ICC > 0,9	
		+	0,75 < ICC < 0,9	
		-	0,5 < ICC < 0,75	
		--	ICC < 0,5	
	Valide		Aangezien er geen gouden standaard bestaat voor het meten van osteofytvolumes, is het testen van de validiteit niet mogelijk. Om deze reden zal in de resultaten besproken worden wat beide methoden meten.	
	Praktisch	Snel	++	≤ 1 sec/slice
			+	≤ 10 sec/slice
			-	≤ 30 sec/slice
--			≤ 60 sec/slice	
Zelfwerkend		++	Volledig automatisch zonder sturing	
		+	Automatisch na voorafgaande sturing	
		-	Semiautomatisch	
		--	Volledig handmatig	
Mogelijkheid tot directe controle van bewerkingen	Ja/Nee			
Mogelijkheid tot controle van resultaten in 3D	Ja/Nee			

2.2.2 Werking automatische methode

Met behulp van een automatisch script kan het totale botvolume tussen twee transversale vlakken worden bepaald in MATLAB. Het verschil tussen het botvolume op T0 en T1 is een benadering voor de verandering van osteofyten, mits aangenomen wordt dat het overige botvolume niet toe- of afneemt in de tijd. De ligging van het been verschilt per scan en beïnvloedt mogelijk het botvolume. Deze invloed wordt daarom zoveel mogelijk beperkt door de vlakken waartussen het te berekenen botvolume ligt, te kiezen aan de hand van twee anatomische referentiepunten. Door de KJD wordt de gewrichtsspleet verbreed. Het selecteren van de twee referentiepunten op het femur en tibia neemt ook deze variabele weg. De twee punten zijn gekozen omdat beide punten makkelijk te herkennen zijn op een CT-scan en onafhankelijk zijn van de mate van flexie. De meest craniale slice, is de transversale slice 12,5 cm boven de slice waarin de femurcondylen voor het laatst aan elkaar vastzitten (scrollend van craniaal naar caudaal). De meeste caudale slice, is de transversale slice 5 cm caudaal van waar de fibula voor het eerst zichtbaar is (scrollend van craniaal naar caudaal).

De automatische methode gebruikt de ruwe CT-data, omdat deze meer slices bevat dan de gereconstrueerde CT-data. Dit leidt tot een preciezere schatting van het botvolume. Deze scans hebben nagenoeg dezelfde voxelgrootte, hoewel er wat verschil tussen zit. De gemiddelde voxelgrootte is $0,45 \times 0,3 \times 0,3$ mm.

De CT-scans worden met behulp van het MATLAB-script ingeladen. Middels thresholding vindt segmentatie plaats. Vervolgens worden morphological close operations uitgevoerd om de botrand te sluiten en wordt ruis weggefilterd. Het gedetailleerde stappenplan van het MATLAB-script staat in *Bijlage C*.

In dit script zijn delen van het volgende script meegenomen: Dicom23D (35). Het volledige automatische script is te zien in *Bijlage D*.

2.2.3 Werking semiautomatische methode

Met behulp van de semiautomatische methode kan het osteofytvolume worden bepaald in MATLAB. Het script vraagt de gebruiker handmatig de osteofyten te selecteren. Hierbij wordt van de gebruiker verwacht dat hij/zij de osteofyten in elke slice omcirkelt met een Region of Interest (RoI). Hierbij moet de gebruiker de rand tussen bot en osteofyt zo nauwkeurig mogelijk intekenen, aangezien deze niet door het script kan worden herkend. De rand tussen osteofyt en omliggend weefsel kan ruimer worden genomen, aangezien het script met filters in staat is deze grens zelf te bepalen. Alle pixels die buiten de geselecteerde RoI's vallen zullen de waarde '0' krijgen. Alles wat zich in de RoI's bevindt, wordt gefilterd zodat alleen osteofyten overblijven. Na het filteren van de RoI's hebben alle pixels van de osteofyten een waarde '1' en alle overige pixels een waarde van '0'. De pixels met waarde '1' worden uiteindelijk gebruikt om het volume van de osteofyten te bepalen. Aangezien het gebruik van deze methode meer tijd kost, wordt bij deze methode de geconstrueerde dataset gebruikt, omdat deze minder slices bevat. Het gedetailleerde stappenplan staat in *Bijlage E*.

In dit script zijn delen van de volgende scripts meegenomen: Dicom23D (35), CROIEditor (36), imshow3D (37) en cab (38). Het volledige semiautomatische script is te zien in *Bijlage F*.

2.2.4 Precisie semiautomatische methode

Aangezien bij het gebruik van de semiautomatische methode de gebruiker invloed op de resultaten heeft, zullen de inter- en intraonderzoekersvariantie bepaald worden.

Intraonderzoekersvariantie

Vier onderzoekers zullen bij een drietal CT-scans de osteofytvolumes bepalen met behulp van het semiautomatische methode. Elke onderzoeker meet volgens het protocol vanaf stap 4 (zie Sectie 2.3.2). Deze metingen herhalen zij voor elke CT-scan driemaal. De scans die hiervoor gebruikt worden zijn de T1 metingen van patiënt 2, 3 en 5. Deze zijn willekeurig gekozen uit een verzameling geblindeerde data. De onderzoekers hebben deze CT-scans eerder nog niet gesegmenteerd.

Met behulp van het programma IBM SPSS Statistics 25 (39) zal de Intraclass Correlation Coefficient (ICC) per onderzoeker worden berekend. Er zijn vier onderzoekers die een kleine selectie CT-scans beoordelen uit een grotere verzameling CT-scans. Daarom wordt het Two-way Mixed model gebruikt. Verder is gekozen om de ICC-score te berekenen onder de instelling 'Absolute Agreement'. Met deze instelling wordt bepaald of de waardes, die de onderzoeker vindt bij dezelfde meting, elke keer hetzelfde zijn.(40) Een ICC-score heeft een score tussen de waarde '0' en '1' waarbij hoge waardes staan voor meer overeenkomst tussen de uitkomsten en lagere waardes voor lagere overeenkomst. Ter beoordeling van overeenkomst maken wij gebruik van *Tabel 4* (41). Elke onderzoeker krijgt zo zijn/haar eigen ICC-score.

Interonderzoekersvariantie

Voor het onderzoeken van de interonderzoekersvariantie wordt de ICC-score tussen onderzoekers berekend. Elke onderzoeker meet volgens het protocol vanaf stap 4 (zie Sectie 2.3.2) bij 18 CT-scans het osteofytvolume. Met deze uitkomsten wordt de ICC-score berekend. Om de ICC-score te berekenen wordt gebruik gemaakt van de instelling 'Absolute Agreement'. De berekende ICC-score zal weer worden beoordeeld aan de hand van *Tabel 4*.

Tabel 4: Intraclass Correlation Coefficient (ICC) en interpretatie (42)

ICC	Interpretatie
$> 0,9$	Uitstekend
$0,75 < ICC < 0,9$	Goed
$0,5 < ICC < 0,75$	Matig
$< 0,5$	Zwak

2.3 Uitvoerende fase

2.3.1 Automatische methode

Met de automatische methode worden vijf patiënten geanalyseerd op twee tijdstippen: T0 en T1. Totaal worden dus tien CT-scans geanalyseerd. De ruwe CT-scans worden gebruikt voor deze metingen. Bij elke patiënt, wordt het bot door het MATLAB-script gesegmenteerd uit de CT-scans. Het MATLAB-script berekent het volume van het gesegmenteerde deel van de CT-scan. De onderzoekers volgen hierbij een protocol, deze is te vinden in *Bijlage G*.

2.3.2 Semiautomatische methode

Met de semiautomatische methode worden zes patiënten geanalyseerd op drie tijdstippen: T0, T1 en T2. Totaal worden dus achttien CT-scans geanalyseerd. De gereconstrueerde CT-scans worden gebruikt voor deze metingen.

Elk van de vier onderzoekers analyseert alle zes patiënten. Aan het einde van de metingen wordt vervolgens het gemiddelde van vier metingen genomen als de waarde voor het osteofytvolume. De gebruikers zullen worden geblindeerd voor het tijdstip, zodat de gebruiker op het moment van analyse in MATLAB niet weet van welk tijdstip de CT-scans zijn. Deze CT-scans zijn volledig ontdaan van alle informatie met betrekking tot de patiënt en moment van opname, zodat de gebruiker geen informatie kan vergaren over het tijdstip dat hij/zij aan het bekijken is. De onderzoekers volgen hierbij een protocol, deze is te vinden in *Bijlage H*.

2.3.3 Statistiek

Automatische methode

Het gemiddelde verschil en 95% betrouwbaarheidsinterval tussen botvolume op T0 en T1 wordt berekend. Met een gepaarde t-toets wordt dit verschil getoetst op significantie ($p < 0,05$).

Semiautomatische methode

De gemiddelde verschillen en 95% betrouwbaarheidsintervallen tussen osteofytvolume op T0, T1 en T2 worden berekend. Met 'One Way Repeated Measures ANOVA' worden de verschillen tussen T0, T1 en T2 getoetst op significantie ($p < 0,05$). Eerst wordt gekeken of de resultaten sferisch zijn met behulp van 'Mauchly's Test of Sphericity'. Deze test toetst de nulhypothese die stelt dat metingen niet sferisch zijn. Als 'Mauchly's Test of Sphericity' wordt verworpen, zijn de metingen dus sferisch. Indien de resultaten wel sferisch zijn, kan de normale uitkomst van 'One Way Repeated Measures ANOVA' worden gebruikt. Indien de resultaten niet sferisch blijken te zijn, zal de 'Greenhouse-Geisser' moeten worden gebruikt om te bepalen of de gemeten waarden significant van elkaar verschillen. Als een significant verschil ($p < 0,05$) bestaat tussen de uitkomsten van T0, T1 en T2 kan vervolgens met pairwise comparisons worden onderzocht tussen welke tijdstippen dit significante verschil zich bevindt.(42)

3 Resultaten

De resultaten zullen worden besproken in de volgorde zoals ze in de methode beschreven staan. Zo zullen eerst de resultaten worden weergegeven die de precisie van de semiautomatische methode beschrijven. Vervolgens worden de twee methoden met elkaar vergeleken aan de hand van de opgestelde eisen. Als laatst zullen de resultaten van de bepaalde botvolumes en osteofytvolumes worden weergegeven.

3.1 Precisie semiautomatische methode

3.1.1 Intraonderzoekersvariantie

De waarden voor het osteofytvolume bepaald door vier gebruikers staan in *Tabel 5*. Hierin staat ook het maximale verschil tussen twee metingen van dezelfde patiënt en de ICC per gebruiker. Het maximale verschil tussen twee dezelfde metingen varieert van 0,4213 tot 0,8167 cm³, afhankelijk van de gebruiker. De gemiddelde ICC per gebruiker varieert van 0,992 tot 0,998.

Tabel 5: Intraonderzoekersvariantie van de semiautomatische methode. Wit: osteofytvolumes zijn herhaaldelijk bepaald (3 keer) door vier gebruikers voor drie patiënten; Lichtblauw: maximale verschillen tussen twee dezelfde metingen per gebruiker; Donkerblauw: gemiddelde

Osteofyt volume (cm ³)	Gebruiker 1	Gebruiker 2	Gebruiker 3	Gebruiker 4
Patiënt 2 T1	9,6056	9,1218	11,1035	8,0686
	8,8907	9,2696	11,0121	8,3418
	9,5959	9,0431	11,1868	8,4091
Patiënt 3 T1	3,5650	5,2322	3,3827	4,1787
	3,2930	4,7539	3,5940	4,3842
	3,0790	4,4155	3,4750	4,2416
Patiënt 5 T1	3,9439	4,7915	5,3320	4,3886
	4,1232	4,4480	4,6283	4,8000
	3,9395	4,5061	4,5839	4,8099
Max. verschil (cm³)	0,7149	0,8167	0,7481	0,4213
ICC [95% BI]	0,992 [0,916-1,00]	0,993 [0,924-1,00]	0,995 [0,951-1,00]	0,998 [0,979-1,00]

3.1.2 Interonderzoekersvariantie

Een overzicht van alle waarden voor de gemeten osteofytvolumes per patiënt, per moment en per gebruiker is te vinden in *Bijlage I. Tabel 6* is een samenvatting van de belangrijkste waarden, verkregen uit *Bijlage I*. Deze tabel weergeeft het gemiddelde verschil tussen gebruikers, de maximale verschillen tussen de gebruikers en de ICC berekend tussen de gebruiker. De maximale verschillen tussen gebruikers onderling liggen tussen 0,593 cm³ en 3,118 cm³. Het gemiddelde verschil in osteofytvolume tussen gebruikers is 1,116 cm³. De ICC tussen gebruikers wordt geschat op 0,932 [95% BI 0,856-0,970].

Tabel 6: Interonderzoekersvariantie van de semiautomatische methode.

Wit: maximale verschillen tussen gebruikers, berekend over alle patiënten; Lichtblauw: gemiddelde verschil tussen gebruikers; Donkerblauw: gemiddelde ICC en 95% BI.

Max. verschil (cm³)	Gebruiker 1	Gebruiker 2	Gebruiker 3	Gebruiker 4
Gebruiker 1				
Gebruiker 2	1,667			
Gebruiker 3	3,118	1,982		
Gebruiker 4	1,526	0,593	0,796	
Gemiddelde verschil (cm³)	1,116			
ICC [95% BI]	0,932 [0,856-0,970]			

3.2 Checklist eisen

In Tabel 7 staat een overzicht van de eisen en de beoordelingen van de semiautomatische en automatische methode. In de rechter kolom is een toelichting toegevoegd.

Tabel 7. Checklist of elke methode heeft voldaan aan de eisen, inclusief beoordeling van de semiautomatische en automatische methode inclusief toelichting

Eisen	Automatische methode (A)	Semiautomatische methode (SA)	Toelichting	
Essentieel	Objectief	++	++	A: $ICC_{inter} \approx 1$ SA: $ICC_{inter} = 0,932$ Max. verschil: $3,118 \text{ cm}^3$
	Precies	++	++	A: $ICC_{intra} \approx 1$ SA: $ICC_{intra} = 0,995$; Max. verschil: $0,8167 \text{ cm}^3$
	Valide	-	+	A: Bepaalt botvolume en niet het osteofytvolume. SA: Bepaalt osteofytvolume, maar alleen aan mediale en laterale zijde. Beide: Geen gouden standaard voor het bepalen van osteofytvolume, dus werkelijke waarde is onbekend.
Praktisch	Snel	++	-	A: Duur: 0,6 sec/slice SA: Duur: 20 sec/slice
	Zelfwerkend	+	-	A: Op het selecteren van een threshold en referentieslices na is deze methode automatisch. SA: Gebruiker selecteert osteofyten zelf en controleert de bewerkingen per slice. De nodige bewerkingen worden vanzelf uitgevoerd.
	Mogelijkheid tot directe controle van bewerkingen	Nee	Ja	A: Tussen de slices door zijn er geen controle momenten. SA: Gebruiker kan na iedere slice controleren welke pixels worden meegenomen in de berekening van het osteofytvolume. Herhaalde selectie van osteofyten en aanpassing van de threshold is mogelijk wanneer de gebruiker ontevreden is tijdens controle.
Mogelijkheid tot controle van resultaten in 3D	Ja	Ja	Beide: Na segmentatie zijn de slices te bekijken in 2D en 3D	

3.3. Osteofytvolume

3.3.1. Automatische methode

In *Tabel 8* zijn de stroomsterktes, de berekende volumes per tijdsmoment (T1 en T0) en het volumeverschil per patiënt weergegeven. Het gemiddelde verschil in osteofytvolume (T1-T0) is 4,7 cm³ (95% BI -3,2 – 12,5), p=0,174.

Tabel 8: Wit: Stroomsterktes, gevonden botvolumes en verschil van botvolumes op T0 en T1 ; Lichtblauw: gemiddelde verschil tussen T0 en T1 met 95% BI; Donkerblauw: significantie metingen.

Patiënt	Tijd	Stroomsterkte (mA)	Volume (cm ³)	volume verschil T1-T0 (cm ³)
1	T0	138	420,4	
	T1	87	428,1	7,7
2	T0	138	298,9	
	T1	138	306,8	7,9
3	T0	87	343,6	
	T1	87	343,0	-0,6
4	T0	138	354,5	
	T1	92	366,2	11,7
5	T0	92	339,9	
	T1	138	336,6	-3,3
			Gem verschil. (95% BI)	4,7 [-3,2 – 12,5]
			p-waarde	0,174

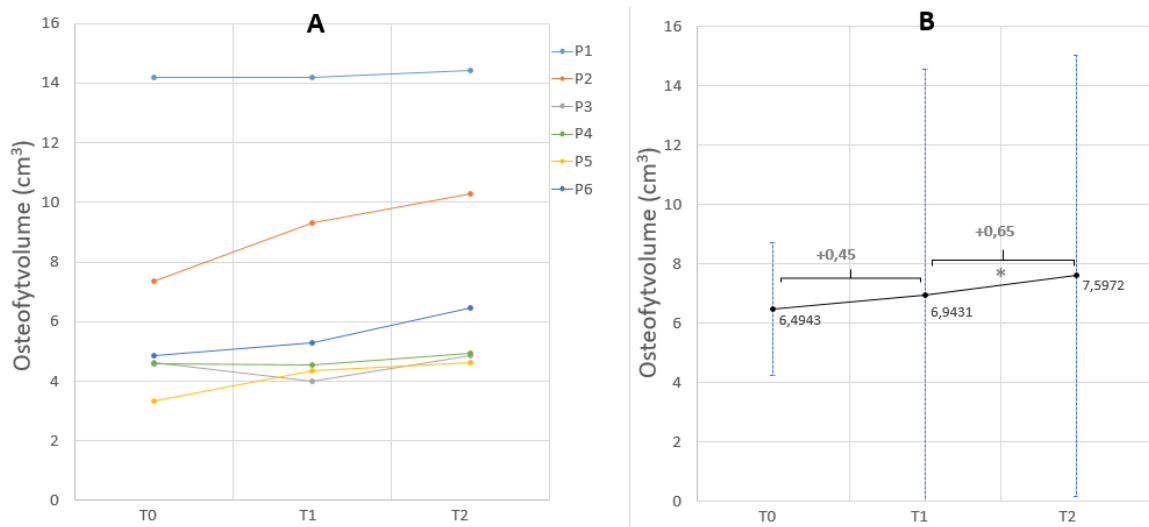
3.3.2. Semiautomatische methode

In *Figuur 7* zijn de osteofytvolumes van de patiënten, gemiddeld van alle gebruikers (*Figuur 7.A*), en het totale gemiddelde, gemiddeld van alle patiënten, weergegeven (*Figuur 7.B*). De precieze waarden en bijbehorende 95% betrouwbaarheidsintervallen staan in *Tabel 9*.

De gemiddelde gevonden osteofytvolumes op T0, T1 en T2 zijn respectievelijk 6,49 cm³, 6,94 cm³ en 7,60 cm³. Het gemiddelde verschil tussen T0 en T1 (T1 – T0) is 0,449 cm³ [95% BI -0,514 – 1,411], het gemiddelde verschil tussen T1 en T2 (T2 – T1) is 0,654 cm³ [95% BI 0,236 – 1,072], en het gemiddelde verschil tussen T0 en T2 (T2 – T0) is 1,103 cm³ [95% BI -0,008 – 2,213].

De Mauchly's Test of Sphericity voor sfericiteit indiceerde dat de aanname van sfericiteit niet is geschonden, met p=0,120. Uit de Repeated Measures ANOVA (sfericiteit aangenomen) werd een p-waarde van 0,028 verkregen. Pairwise comparisons gaf een significant verschil tussen T1-T2 (p=0,010). Voor het verschil tussen T0-T1 en T0-T2 gaf de pairwise comparisons respectievelijk p=0,284 en p=0,051.

Als sfericiteit niet wordt aangenomen geeft de Greenhouse-Geisser Repeated Measures ANOVA een p-waarde van 0,058.



Figuur 7: Grafische weergave van osteofytvolume op T0, T1 en T2 berekend met de semiautomatische methode. A: Osteofytvolume op T0, T1 en T2 per patiënt. B: Gemiddelde osteofytvolumes en foutbalken (95% BI) op T0, T1 en T2 gemiddeld van alle patiënten en de gemiddelde veranderingen tussen T0-T1 en T1-T2.

Tabel 9: Osteofytvolume op T0, T1 en T2 per patiënt en het gemiddelde osteofytvolume berekend met de semiautomatische methode

Osteofytvolume (cm ³) Gem. [95% BI]	T0	T1	T2	
P1	14,18 [11,95 16,42]	14,19 [12,74 15,64]	14,43 [11,50 17,36]	
P2	7,36 [6,51 8,20]	9,31 [6,88 11,74]	10,28 [8,95 11,61]	
P3	4,64 [3,31 5,97]	3,87 [2,39 5,58]	4,86 [3,07 6,64]	
P4	4,57 [1,83 7,32]	4,54 [1,90 7,17]	4,95 [2,97 6,93]	
P5	3,34 [2,67 4,01]	4,35 [3,64 5,05]	4,61 [3,71 5,51]	
P6	4,88 [3,26 6,49]	5,29 [3,17 7,42]	6,46 [4,58 8,34]	
Gem. [95% BI]	6,49 [-4,00 8,73]	6,94 [0,94 14,55]	7,60 [0,15 15,04]	
Gem. Verschil [95% BI] p-waarde	0,449 [-0,514 1,411] p=0,284		0,654* [0,236 1,072] p=0,010	
	1,103 [-0,008 2,213] p=0,051			

4 Discussie

In dit gedeelte van ons verslag zullen wij de resultaten van dit onderzoek bediscussiëren. In *Sectie 4.1* zullen de resultaten van dit onderzoek worden geïnterpreteerd en verder worden toegelicht. In *Sectie 4.1.1* zal eerst de intra- en interonderzoekersvariantie van de semiautomatische methode besproken worden en zal worden toegelicht wat dit betekent voor de betrouwbaarheid van deze methode. In *Sectie 4.1.2* zullen de uitkomsten van beide methoden worden besproken. Verder zullen in *Sectie 4.2* beide methoden worden bekritiseerd en eventuele toekomstige verbeterpunten ten aanzien van de methoden worden aangedragen. In *Sectie 4.3* zullen beide methoden vergeleken worden en zal worden toegelicht welke methode het meest betrouwbaar wordt geacht. In *Sectie 4.4* zullen aanbevelingen worden gedaan en zal worden toegelicht wat mogelijke vervolgstappen op het gebied van de kwantificatie van het osteofytvolume bij OA zijn.

4.1 Analyse resultaten

4.1.1 Intra- en interonderzoekersvariantie

Een doel van dit onderzoek was om te onderzoeken hoe precies osteofytvolume bij OA te kwantificeren is met behulp van 3D-CT analyse. Hierbij is onderscheid gemaakt tussen intra- en interonderzoekersvariantie. Hierbij werd gekeken naar de interonderzoekers ICC-scores en intraonderzoekers ICC-scores.

De intraonderzoekers ICC-score voor verschillende onderzoekers varieerde van 0,992 tot 0,998 en kunnen worden geïnterpreteerd als uitstekend. De interonderzoekers ICC-score was gemiddeld 0,932 en kan ook als uitstekend worden geïnterpreteerd. De ICC is een maat voor de variantie. Waarschijnlijk zijn de gevonden hoge ICC-scores deels veroorzaakt door de grote variantie tussen de osteofytvolumes van verschillende patiënten. ICC-scores vallen dus hoog uit, wanneer de variantie tussen patiënten erg groot is. Daarom is gekozen om de ICC-scores minder zwaar te laten meewegen in het beoordelen van de precisie.

Er is besloten om in plaats daarvan de maximale verschillen tussen twee dezelfde metingen zwaarder te laten meewegen. Het maximale verschil tussen twee dezelfde metingen gedaan door dezelfde onderzoeker is $0,8167 \text{ cm}^3$. Dit betekent dat als ergens een osteofytvolumeverschil van $0,8167 \text{ cm}^3$ gevonden wordt, dit niet geïnterpreteerd kan worden als een werkelijk verschil. Alleen gevonden verschillen tussen twee tijdstipmomenten boven $0,8167 \text{ cm}^3$ mogen geïnterpreteerd worden als een werkelijk verschil. Als deze waarde vergeleken wordt met het gevonden gemiddelde van osteofytvolume: $7,01 \text{ cm}^3$, dan betekent een verschil van $0,8 \text{ cm}^3$ een verandering van osteofytvolume van ongeveer 11%. De semiautomatische methode kan dus veranderingen $>11\%$ detecteren. De intraonderzoekersvariantie is daarom beoordeeld als matig.

Het maximale verschil tussen twee dezelfde metingen gedaan door verschillende onderzoekers is $3,118 \text{ cm}^3$. Dit kan op dezelfde manier als bij intraonderzoekersvariantie geïnterpreteerd worden. Als ergens een osteofyt volumeverschil van $3,118 \text{ cm}^3$ gevonden wordt, betekend dit dat het niet geïnterpreteerd kan worden als een werkelijk verschil. Dit verschil is een verandering in osteofytvolume van ongeveer 44%. Daarom is de interonderzoekersvariantie beoordeeld als slecht.

Dus, ondanks dat de ICC-scores als uitstekend worden geïnterpreteerd, lijken deze scores op zichzelf niet zo veel te zeggen, gezien de grote verschillen binnen en tussen onderzoekers.

4.1.2 Interpretatie resultaten

Automatische methode

In *Tabel 8* is te zien dat bij patiënt 1, 2 en 5 de osteofytvolumes gemeten met de automatische methode toenemen tussen T0 en T1. Bij patiënt 3 en 4 kan in deze tijdsperiode worden gezien dat de osteofytvolumes licht afnemen. In totaal neemt tussen T0 en T1 het osteofytvolume toe met een gemiddelde van 4,7 cm³. Dit verschil tussen de osteofytvolumes tussen T0 en T1 is echter niet significant ($p=0,174$).

Over één jaar gezien lijkt dit een grote toename van osteofytvolume. De maximale volumetoename die gemeten is met de automatische methode, is een toename van 11,7 cm³ bij patiënt 5. Dit lijkt een vrij groot volume voor de osteofyftoename over één jaar. Ter vergelijking: in een andere studie naar osteofytvolumes, Hakky et al.(43), wordt een gemiddelde toename van 0,196 cm³ (gerapporteerd: 196 mm³) van het osteofytvolume over vier jaar gemeten. In Yin et al.(44) wordt een gemiddelde toename van 0,1201 cm³ (gerapporteerd: 120,1 mm³) over twee jaar gemeten. De gevonden verschillen in osteofytvolumes lijken erg groot in vergelijking met andere studies. Bij de andere studies is echter wel het osteofytvolume gemeten in een knie met OA die geen KJD heeft ondergaan. Na vergelijking met deze andere studie zou dus ook de conclusie getrokken kunnen worden dat het osteofytvolume inderdaad sterk toeneemt na KJD. Wel lijken de uitkomsten van deze studie groot.

Semiautomatische methode

In *Figuur 7* en *Tabel 9* is te zien dat de osteofytvolumes toenemen over de tijd tussen T0 en T1 en tussen T1 en T2. In eerste instantie zou dan ook weer gesteld kunnen worden dat osteofytvolume toeneemt door de tijd na KJD. Echter, aannemend dat de gemeten osteofytvolumeverschillen sferisch zijn, kan er worden gekeken of er een significant verschil tussen de drie tijdsmomenten aanwezig is. Dit wordt bekeken met een gepaarde test (pairwise comparison). De resultaten hiervan zijn te vinden in *Tabel 9*. Tussen T0 en T1 is een gemiddeld verschil gevonden van 0,449 cm³ ($p=0,284$), tussen T1 en T2 een gemiddeld verschil van 0,654 cm³ ($p=0,010$) en tussen T0 en T2 een verschil van 1,103 cm³ ($p=0,051$). Uit deze waarden kunnen wij concluderen dat er een significant verschil bestaat tussen de gemeten osteofytvolumes op T1 en T2. Verder is er ook bijna een significant verschil tussen T0 en T2.

Op basis van 'Mauchly's test of sphericity' ($p=0,120$), nemen wij aan dat de gemeten osteofytvolumeverschillen sferisch zijn. De kanttekening die hierbij gemaakt moet worden is dat de 'Mauchly's Test of Sphericity' bij de gereconstueerde CT-scans (zoals bij dit onderzoek) de resultaten onterecht als sferisch kan markeren(42). Indien dit bij ons het geval is, geeft de 'Greenhouse-Geisser Repeated Measures ANOVA' een p-waarde van 0,058. Dit zou betekenen dat er geen significant verschil is tussen de gemeten osteofytvolumes over de tijd.

Wij schatten in dat onze waarden niet sferisch verdeeld zijn, vanwege de kleine dataset en de uiteenlopende varianties van het gemiddelde verschil tussen T0 en T1(95%BI: -0,514;1,411), tussen T1 en T2(95%BI: 0,236;1,072) en tussen T0 en T2(95%BI: -0,008;2,213). In tegenstelling tot onze hypothese, neemt het osteofytvolume dus niet significant toe.

Hakky et al.(43) en Yin et al.(44), vonden respectievelijk osteofytvolume toenames van 0,196 cm³ over vier jaar en 0,1201 cm³ over twee jaar in OA patiënten die geen KJD ondergingen. De toename in osteofytvolumes gevonden met de semiautomatische methode was 1,103 cm³ twee jaar na KJD. Deze toename is dus groter dan de toename in patiënten die geen KJD

ondergingen. Enerzijds zou dit kunnen betekenen dat na KJD osteofytvolumes meer toenemen. Anderzijds zou dit kunnen betekenen dat de semiautomatische methode niet betrouwbaar is. Hierbij kunnen de patiëntengroepen van deze en de twee genoemde studies namelijk niet direct met elkaar vergeleken worden.

Algemene interpretatie

Zoals besproken is er een trend zichtbaar tot toename van osteofytvolume na KJD. Echter kan niet gezegd worden of deze trend een causaal verband heeft met KJD, door het ontbreken van een controlegroep. Wellicht zou er namelijk ook een trend zichtbaar zijn binnen één en twee jaar tijd bij een patiëntengroep met OA die geen KJD onderging. Het is lastig om een controlegroep toe te voegen aan toekomstige studies, het is namelijk ethisch gezien niet verantwoord om patiënten met eindstadium OA niet te behandelen.

4.2 Belemmerende aspecten

4.2.1. Automatische methode

De dataset die uiteindelijk is gebruikt, is te klein om goede conclusies te kunnen trekken uit de resultaten verkregen met de automatische methode. De originele dataset bestond uit meer data (zie *Bijlage B*) maar een overgroot deel is geëxcludeerd omdat bepaalde variabelen, buisspanning, aantal knieën op scan, convolutiekern en andere knieaandoeningen, te veel invloed hadden op de uitkomst. Toch is er het vermoeden dat de automatische methode, na het excluderen van verschillende data, nog steeds niet betrouwbaar is. De methode zou het best werken als naast de tijd geen andere variabelen aanwezig zijn. In de gebruikte dataset varieert echter de stroomsterkte en het model CT-scanner. Het is onduidelijk of model CT-scanner invloed heeft op de uitkomst van de meting. De ruis die mede ontstaat door (een hogere) stroomsterkte, wordt eruit gefilterd. Maar het vermoeden blijft dat verschillende stroomsterkten nog steeds invloed hebben op botvolume. Als in *Tabel 8* gekeken wordt, kan men zien dat een stroomsterkte negatief correleert met botvolume. De oorzaak hiervan is onduidelijk.

Er is ook een onnauwkeurigheid vanwege de referentiepunten. Deze moeten immers worden bepaald door de onderzoeker. Het is discutabel op welke slice de referentiepunten vallen. Dit kan leiden tot onnauwkeurigheid. Als alternatief hierop kan een methode ontwikkeld worden die er voor zorgt dat de scans van twee verschillende tijdsmomenten precies over elkaar heen vallen. Vervolgens kunnen dan de twee volumes van elkaar afgetrokken worden om het verschil in osteofyt volume te bepalen.

Mocht er in de toekomst een nieuwe dataset gemaakt worden dan is het van groot belang om een protocol op te stellen, gericht op minder variatie in de variabelen in de dataset. Alle parameters zouden zo ingesteld moeten worden zodat de osteofyten goed zijn te segmenteren. Er is al geconstateerd dat het script bij bepaalde parameters goed functioneert. De volgende parameters moeten gelijk blijven; buisspanning, stroomsterkte, resolutie, aantal benen, model CT-scanner, volledigheid van de knie op de scan, convolutie kern en afwezigheid van andere knieaandoeningen. Het been moet recht liggen. Soms lag het been schuin in de CT-scanner. Er wordt transversaal een aantal centimeter boven en onder de referentiepunten een botsegment uitgesneden en het bot moet hiervoor wel bij elke scan onder een hoek van 90 graden staan.

4.2.2. Semiautomatische methode

Bij het gebruik van deze methode wordt vanuit één richting (coronaal) gekeken. Hoewel het mogelijk is door de slides te scrollen in een ander venster, is het moeilijk een goed driedimensionaal beeld te vormen van de osteofyten. Hierdoor kan het voorkomen dat (delen van) osteofyten worden gemist. Ook is er in het protocol voor gekozen om alleen de osteofyten te selecteren die zich langs de mediale en laterale rand van het femur en tibia bevinden. Deze osteofyten zijn immers het makkelijkst te herkennen in het coronale vlak. Osteofyten die zich bijvoorbeeld bevinden op het tibiaplateau of aan de ventrale zijde van het femur en tibia, zijn in dit vlak moeilijker te herkennen en kunnen hierdoor mogelijk worden gemist.

Bij de gereconstrueerde CT-scans, gebruikt bij de semiautomatische methode, is de slicedikte 2 mm. Doordat osteofyten ook in deze grootte voorkomen is er bij deze methode sprake van een groter partial volume-effect dan bij de automatische methode. Dit zorgt voor onnauwkeurigheid bij deze methode. Dit had voorkomen kunnen worden door de osteofyten in

te tekenen in de ruwe CT-scans. Dit was echter geen reële optie in de huidige opdracht gezien de tijd. Dit zou namelijk ongeveer 3 uur per CT-scan in beslag nemen.

Als men alleen naar de ICC-scores kijkt, lijkt de semiautomatische methode objectief. Echter worden deze ICC-scores in twijfel getrokken. Als men naar de verschillen tussen onderzoekers kijkt, lijkt de semiautomatische methode subjectief. De gebruiker van het script moet met de hand elke osteofyt intekenen en kan hierbij fouten maken. Hoewel een deel van de fouten kan worden weggenomen door de gebruikte morfologische functies die bot en osteofyt van omliggend weefsel scheiden, blijft er altijd een foutmarge aanwezig bij de rand tussen osteofyt en bot. Ook kan het zijn dat een onderzoeker een botdeel wel als osteofyt ziet, en een andere onderzoeker dit niet als osteofyt ziet. Dit zorgt voor een discrepantie in uitkomsten, wat ook al beschreven is in *Sectie 4.1.1*.

Het MATLAB-script is niet in staat meerdere thresholds te kiezen voor een slice. Het kwam voor dat bij de ene osteofyt een threshold werd gekozen om voor een betere segmentatie van deze osteofyt te zorgen, maar dat een andere osteofyt in dezelfde slice vervolgens groter werd gesegmenteerd dan deze eigenlijk was. Idealiter zou er een extra mogelijkheid worden toegevoegd aan het MATLAB-script die een threshold per RoI toestaat, zodat de osteofyten beter kunnen worden gesegmenteerd.

In enkele gevallen leek de segmentatie van de osteofyten niet goed, waarbij te veel of te weinig rondom de osteofytrand werd meegenomen. Dit kan ten gevolge zijn van de volgende variabelen; convolutie kernel, stroomsterkte, buisspanning, CT-scanner of resolutie.

4.3 Vergelijking van beide methoden

De automatische en semiautomatische methode kunnen met elkaar vergeleken worden met behulp van *Tabel 7* aan de hand van de opgestelde eisen. Eisen waarvoor beide methoden grotendeels hetzelfde scoren, zijn: objectiviteit, precisie en mogelijkheid tot controle van resultaten in 3D. Op al deze eisen scoren de methoden goed. Zoals eerder beschreven in *sectie 4.1.1* is gekozen om de ICC-scores minder zwaar te laten meewegen in het beoordelen van de precisie en om meer te kijken naar maximale verschillen tussen en binnen onderzoekers. De intra- en interonderzoekers variantie van de semiautomatische methode zijn respectievelijk beoordeeld als matig en slecht. Bij de automatische methode verwachten we geen verschillen tussen of binnen onderzoekers aangezien hiervoor maar twee waardes gekozen hoeven worden en de onderzoeker hierna geen invloed meer heeft op het resultaat. Op de andere eisen scoren de twee methoden verschillend. Hierbij scoort de automatische methode beter op snelheid en zelfwerkzaamheid. Daarentegen scoort de automatische methode slechter op validiteit en de mogelijkheid tot directe controle van bewerkingen. De reden dat de automatische methode slechter scoort op validiteit is toegelicht in *Tabel 7*.

Gezien het feit dat de methoden op essentiële aspecten onvoldoende of matig scoren, lijken beide methoden op dit moment verbeteringen nodig te hebben.

Op het gebied van belemmeringen kunnen beide methoden ook vergeleken worden. Ten eerste neemt de automatische methode alle osteofyten mee, ongeacht locatie, en neemt de semiautomatische methode alleen osteofyten mee die gezien kunnen worden in het coronale vlak. Hierdoor worden vooral osteofyten langs de mediale en laterale zijde en niet aan de ventrale en dorsale zijde van het femur en tibia meegenomen.

Ten tweede is het partial volume effect groter bij de semiautomatische methode, aangezien de slicedikte van de gereconstrueerde CT-scans groter is dan deze van de ruwe CT-scans.

Ten derde konden in deze studie bij de automatische methode alleen CT-scans van T0 en T1 en niet van T2 worden meegenomen. Over veranderingen in osteofytvolume in het tweede jaar berekend met de automatische methode valt dus niks te zeggen. Daarnaast lijkt de ruis, die bij beide methoden een belemmering is, de uitkomst meer te beïnvloeden bij de automatische methode vergeleken met de semiautomatische methode. Dit komt onder andere doordat met de automatische methode, de ruis ervoor kan zorgen dat het femur en tibia door morfologische aanpassingen aan elkaar vast komen te zitten in het 3D-model. De semiautomatische methode heeft hier minder last van door gebruik te maken van een RoI. Hierbij lijken de variabelen van de CT-scans een belangrijke rol te spelen.

Wanneer kritisch naar de resultaten van beide methoden gekeken wordt, lijkt de uitkomst van de semiautomatische methode reëler dan de uitkomst van de automatische methode ($0,449 \text{ cm}^3$ ten opzichte van $4,7 \text{ cm}^3$ osteofyt volumeverandering een jaar na KJD). Twee eerder besproken onderzoeken, Hakky et al.(43) en Yin et al.(44), vonden respectievelijk $0,196 \text{ cm}^3$ en $0,1201 \text{ cm}^3$ over vier en twee jaar gemeten in OA patiënten die geen KJD ondergingen. De gevonden toename met de semiautomatische methode ligt dicht bij deze waarden. Om deze reden, is besloten om alleen de semiautomatische methode mee te nemen voor beantwoording van de primaire onderzoeksvraag.

4.4 Aanbevelingen

Beide methoden lijken waardevol; de semiautomatische methode is een bruikbare methode voor nu en de automatische methode lijkt waardevol voor gebruik in de toekomst. Wij doen dus de aanbeveling om beide methoden door te ontwikkelen. Wij hebben voor beide methoden een aantal suggesties en verbeteringen.

Ten eerste moet het protocol worden aangepast voor de semiautomatische methode, zodat alle osteofyten worden meegenomen en niet alleen die aan de laterale en mediale zijde vastzitten. Daarnaast kan het protocol ook objectiever gemaakt worden. Wij raden aan om een vergelijkbare manier te ontwikkelen, zoals die in het KIDA programma (1). Hier worden cirkels in de hoeken aan de laterale en mediale zijde van het femur en tibia gezet die de natuurlijke botranden van het femur of tibia volgen. Alles wat dan buiten de cirkels valt, wordt geclassificeerd als osteofyt. Deze manier van selecteren van osteofyten kan de subjectiviteit uit deze methode halen.

Daarnaast raden wij aan om de automatische methode verder te ontwikkelen, omdat deze wel vanuit elke richting kan 'kijken' en de semiautomatische methode maar vanuit één richting kan 'kijken'. Bovendien kost de automatische methode minder tijd en is deze objectiever. Hierbij is het wel noodzakelijk om alle instellingen van de CT-scanner hetzelfde te houden, zodat geen andere variabelen invloed hebben op de uitkomst. Een alternatief zou zijn om het MATLAB-script verder te ontwikkelen, zodat er gecorrigeerd kan worden voor deze verschillende variabelen. Ook is het wenselijk om elke knie op eenzelfde manier te positioneren in de CT-scanner.

Het lijkt ook waardevol om het MATLAB-script zo aan te passen dat je voor elke regio in het kniegewricht apart weet wat het osteofytvolume is. Op deze manier zou je over de tijd kunnen bepalen waar de osteofyten het meeste groeien in plaats van alleen het totale osteofytvolumeverschil.

Verder willen we aanraden om kwantificatie met behulp van MRI te vergelijken met de kwantificatie met behulp van 3D-CT in toekomstig onderzoek. Enerzijds lijkt kwantificatie van osteofytvolume met MRI waardevol omdat kraakbenige osteofyten met MRI gedetecteerd kunnen worden. Bovendien wordt de patiënt niet blootgesteld aan ioniserende straling bij MRI. Anderzijds lijkt de precisie van MRI niet op te wegen tegen de extra belasting voor de patiënt. In Hakky et al.(43) en Yin et al.(44) hebben ze de osteofytvolumes met behulp van MRI berekend en daar kwamen preciezere resultaten uit. Volumes van 30 mm^3 worden met gemak bepaald. Echter lijkt deze precisie overbodig voor het bepalen van osteofyten, omdat in dit onderzoek osteofyten zijn gevonden die niet zo klein zijn. Bovendien duurt het maken van een MRI-scan veel langer dan een CT-scan en maakt een MRI-scan meer geluid dan een CT-scan. Dit levert allebei extra belasting op voor de patiënt. Daarnaast kost het maken van een MRI-scan meer geld dan een CT-scan. Wij denken dat deze extra belasting en de kosten niet opwegen tegen de preciezere resultaten. Daarnaast is het de vraag of het klinisch relevant is om osteofyten te kunnen bepalen met zulke grote precisie zoals dat met MRI kan. Om deze redenen lijkt het meten van osteofyten in cm^3 met een CT-scanner precies genoeg.

5 Conclusie

Met beide methoden is het niet gelukt een significante verandering in osteofytvolume te detecteren tussen T0 (voor KJD), T1 (één jaar na KJD) en T2 (twee jaar na KJD). De hypothese dat osteofytvolume toeneemt na KJD, wordt daarom niet geaccepteerd op basis van dit onderzoek. Wel leek een trend zichtbaar waarbij osteofytvolume toenam na KJD. Het is echter onduidelijk of deze trend een causaal verband houdt met KJD, door ontbreken van een controlegroep.

Beide methoden zijn momenteel niet precies genoeg om osteofytvolume bij OA te kwantificeren. Daarentegen zien wij mogelijkheden om beide methoden te verbeteren voor een betere precisie, waarbij onze belangrijkste aanbeveling is om de variabelen van de CT-scanner gelijk te houden voor en na KJD. Wij zien dus zeker toekomstperspectieven voor beide methoden en denken dat het verder ontwikkelen van deze methoden erg waardevol kan zijn.

Referenties

1. Marijnissen ACA, Vincken KL, Vos PAJM, Saris DBF, Viergever MA, Bijlsma JWJ, et al. Knee Images Digital Analysis (KIDA): a novel method to quantify individual radiographic features of knee osteoarthritis in detail. *Osteoarthr Cartil* [Internet]. 2008 Feb 1 [cited 2018 Apr 24];16(2):234–43. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1063458407002294?via%3Dihub>
2. Altman RD, Gold GE. Atlas of individual radiographic features in osteoarthritis, revised. Vol. 15, Osteoarthritis and Cartilage. 2007. 1-56 p.
3. Aujla RS, Esler CN. Total Knee Arthroplasty for Osteoarthritis in Patients Less Than Fifty-Five Years of Age: A Systematic Review. *J Arthroplasty* [Internet]. 2017;32(8):2598–2603.e1. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arth.2017.02.069>
4. Lum ZC, Shieh AK, Dorr LD, Shieh AK, Dorr LD. Why total knees fail-A modern perspective review. 2018;9(4):60–4.
5. Rubin E, Reisner H. Essentials of Rubin's Pathology. 6th ed. Lippincott Williams And Wilkins; 2013. 704 p.
6. van der Kraan PM, van den Berg WB. Osteophytes: relevance and biology. *Osteoarthr Cartil* [Internet]. 2007 Mar 1 [cited 2018 Apr 24];15(3):237–44. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S106345840600327X>
7. Ligament Injuries to the Knee | Comprehensive Orthopaedics [Internet]. [cited 2018 Jun 13]. Available from: <http://comportho.com/knee/ligament-injuries-to-the-knee/>
8. Grant JCB, Agur AMR, Dalley AF. Grant's Atlas of Anatomy. Lippincott Williams & Wilkins; 2013. 871 p.
9. Menisci of the Knee Joint [Internet]. [cited 2018 Apr 25]. Available from: <https://www.webmd.com/pain-management/knee-pain/menisci-of-the-knee-joint>
10. Artrose | Cijfers & Context | Huidige situatie | Volksgezondheidszorg.info [Internet]. [cited 2018 Apr 24]. Available from: <https://www.volksgezondheidszorg.info/onderwerp/artrose/cijfers-context/huidige-situatie#node-prevalentie-en-aantal-nieuwe-gevallen-van-artrose>
11. Arthritis of the Knee - OrthoInfo - AAOS [Internet]. [cited 2018 Apr 25]. Available from: <https://orthoinfo.aaos.org/en/diseases--conditions/arthritis-of-the-knee/>
12. Fernandez-Moreno M, Rego I, Carreira-Garcia V, Blanco F. Genetics in Osteoarthritis. *Curr Genomics* [Internet]. 2008;9(8):542–7. Available from: <http://www.eurekaselect.com/openurl/content.php?genre=article&issn=1389-2029&volume=9&issue=8&page=542>
13. Wong SHJ, Chiu KY, Yan CH. Review Article: Osteophytes. *J Orthop Surg* [Internet]. 2016 Dec 19 [cited 2018 Apr 24];24(3):403–10. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1602400327>
14. Junker S, Krumbholz G, Frommer KW, Rehart S, Steinmeyer J, Rickert M, et al. Differentiation of osteophyte types in osteoarthritis – proposal of a histological classification. *Jt Bone Spine* [Internet]. 2016;83(1):63–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2015.04.008>
15. Sniekers YH, Intema F, Lafeber FP, van Osch GJ, van Leeuwen JP, Weinans H, et al. A role for subchondral bone changes in the process of osteoarthritis; a micro-CT study of two canine models. *BMC Musculoskelet Disord* [Internet]. 2008 Dec 12 [cited 2018 Apr 26];9(1):20. Available from: <http://bmcmusculoskeletdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2474-9-20>

16. Bijlsma JWJEA. Diagnostiek en behandeling van heup- en knieartrose. *Cbo*. 2007;1–133.
17. Clinical N, Centre G. Osteoarthritis. 2014;(February).
18. Brouwer RW. Osteotomie ter hoogte van de knie voor jonge patiënten met gonartrose. 2004;148(40):1955–60.
19. Intema F, Van Roermund PM, Marijnissen ACA, Cotofana S, Eckstein F, Castelein RM, et al. Tissue structure modification in knee osteoarthritis by use of joint distraction: An open 1-year pilot study. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(8):1441–6.
20. Marijnissen ACA, Van Roermund PM, Van Melkebeek J, Schenk W, Verbout AJ, Bijlsma JWJ, et al. Clinical benefit of joint distraction in the treatment of severe osteoarthritis of the ankle: Proof of concept in an open prospective study and in a randomized controlled study. *Arthritis Rheum*. 2002;46(11):2893–902.
21. van der Woude JADJTAD, Wiegant K, van Roermund PM, Intema F, Custers RJH, Eckstein F, et al. Five-Year Follow-up of Knee Joint Distraction: Clinical Benefit and Cartilaginous Tissue Repair in an Open Uncontrolled Prospective Study. *Cartilage*. 2017;8(3):263–71.
22. Wiegant K, van Roermund PM, Intema F, Cotofana S, Eckstein F, Mastbergen SC, et al. Sustained clinical and structural benefit after joint distraction in the treatment of severe knee osteoarthritis. *Osteoarthr Cartil* [Internet]. 2013 Nov 1 [cited 2018 Apr 24];21(11):1660–7. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1063458413009096>
23. van der Woude JAD, Wiegant K, van Heerwaarden RJ, Spruijt S, Emans PJ, Mastbergen SC, et al. Knee joint distraction compared with total knee arthroplasty. *Bone Joint J* [Internet]. 2017;99–B(1):51–8. Available from: <http://www.bjj.boneandjoint.org.uk/lookup/doi/10.1302/0301-620X.99B1.BJJ-2016-0099.R3>
24. Abouheif MM, Nakamura M, Deie M, Adachi N, Nishimori M, Sera S, et al. Repair of a large osteochondral defect in the knee joint using autologous and artificial bone graft combined with motion preserving distraction arthroplasty: A case report. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2010;130(2):231–6.
25. Deie M, Ochi M, Nakamae A, Adachi N, Nakasa T, Niimoto T, et al. Knee Articulated Distraction Arthroplasty for the Middle-aged Osteoarthritic Knee Joint. Vol. 9, *Techniques in Knee Surgery*. 2010. 80-84 p.
26. Aly TA, Hafez K, Amin O. Arthrodiastasis for management of knee osteoarthritis. *Orthopedics*. 2011 Aug;34(8):e338-43.
27. Khademi-Kalantari K, Mahmoodi Aghdam S, Akbarzadeh Baghban A, Rezayi M, Rahimi A, Naimee S. Effects of non-surgical joint distraction in the treatment of severe knee osteoarthritis. *J Bodyw Mov Ther* [Internet]. 2014;18(4):533–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbmt.2013.12.001>
28. van der Woude JAD, van Heerwaarden RJ, Spruijt S, Eckstein F, Maschek S, van Roermund PM, et al. Six weeks of continuous joint distraction appears sufficient for clinical benefit and cartilaginous tissue repair in the treatment of knee osteoarthritis. *Knee* [Internet]. 2016;23(5):785–91. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.knee.2016.05.001>
29. Lafeber FPJG, Intema F, Van Roermund PM, Marijnissen ACA. Unloading joints to treat osteoarthritis, including joint distraction. *Curr Opin Rheumatol*. 2006;18(5):519–25.

30. Baboolal TG, Mastbergen SC, Jones E, Calder SJ, Lafeber FPJG, McGonagle D. Synovial fluid hyaluronan mediates MSC Attachment to cartilage, a potential novel mechanism contributing to cartilage repair in osteoarthritis using knee joint distraction. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(5):908–15.
31. Knee Arthritis (Osteoarthritis) - Wear and tear of the Knee | First Aid 4 Sport | Blog [Internet]. [cited 2018 Apr 25]. Available from: <https://www.firstaid4sport.co.uk/blog/knee-arthritis-osteoarthritis/>
32. Deie M, Ochi M, Adachi N, Kajiwara R, Kanaya A. A New Articulated Distraction Arthroplasty Device for Treatment of the Osteoarthritic Knee Joint: A Preliminary Report. *Arthrosc - J Arthrosc Relat Surg*. 2007;23(8):833–8.
33. Oosterom A van, Oostendorp TF. *Medische fysica TT -*. Vierde dr. TA -. Amsterdam : Reed Business Education,; 2015.
34. Seeram E. Computed tomography : physical principles, clinical applications, and quality control [Internet]. [cited 2018 Jun 13]. Available from: https://books.google.nl/books?id=DTCDCgAAQBAJ&pg=PA110&lpg=PA110&dq=convolutie+kernel+ct+effect+on+imagequality&source=bl&ots=_DL70lhG-9&sig=XjsTHNMCsW7CmE44nBBsBmby2i4&hl=nl&sa=X&ved=0ahUKEwiMsuvzmrLbAhUJfFAKHS6NDgkQ6AEIWjAG#v=onepage&q=convolutie+kernel+ct+effect+on+imagequality&f=false
35. Balter A. Dicom23D [Internet]. Pacific Northwest National Laboratory; 2009. Available from: https://www.mathworks.com/matlabcentral/mlc-downloads/downloads/submissions/23455/versions/4/previews//dicom23D.m/index.html?access_key=
36. Reber J. Multi ROI/Mask Editor Class. 2011.
37. Shahedi M. imshow3D [Internet]. 2018. Available from: <https://nl.mathworks.com/matlabcentral/fileexchange/41334-imshow3d--3d-imshow->
38. Karl. Close all figures except those listed. 2009.
39. IBM. SPSS [Internet]. 2018. Available from: <https://www.ibm.com/analytics/data-science/predictive-analytics/spss-statistical-software>
40. Kim H-Y. Statistical notes for clinical researchers: Evaluation of measurement error 1: using intraclass correlation coefficients. *Restor Dent Endod* [Internet]. 2013 May [cited 2018 Jun 15];38(2):98–102. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23741714>
41. Portney JG, Watkins MP. Foundations of Clinical Research: Applications to Practice, [Internet]. Vol. 47, Survey of Ophthalmology. 2002 [cited 2018 Jun 15]. 598 p. Available from: <https://www.fadavis.com/product/physical-therapy-foundations-clinical-research-portney-3>
42. Laerd Statistics. Sphericity [Internet]. Lund Research Ltd. 2018. p. 2. Available from: <https://statistics.laerd.com/statistical-guides/sphericity-statistical-guide.php>
43. Hakky M, Jarraya M, Ratzlaff C, Guermazi A, Duryea J. Validity and responsiveness of a new measure of knee osteophytes for osteoarthritis studies: data from the osteoarthritis initiative. *Osteoarthr Cartil* [Internet]. 2015 Dec 1 [cited 2018 Apr 24];23(12):2199–205. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1063458415012339?via%3Dihub#!>
44. Yin M, Schaefer L, Sury M, Lynch JA, Duryea J. Osteophyte volume measurements – Analysis of a subgroup of the FNIH OA Biomarker Cohort. *Osteoarthr Cartil* [Internet]. 2016 Apr 1 [cited 2018 Jun 14];24:S269–70. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1063458416005252>
45. Medixant. RadiANT DICOM Viewer [Internet]. 2017. Available from: www.radiantviewer.com

Bijlagen

Bijlage A: Overzicht van klinische trials naar KJD.

In de tabel op de volgende pagina staat een overzicht van klinische trials naar KJD. De tabel heeft gefunctioneerd als hulpmiddel om een goed en compleet beeld te krijgen van alle onderzoeken naar KJD. Per studie staat de belangrijkste informatie beschreven. De resultaten van de studies zijn onderverdeeld in: pijn, andere patiëntgerapporteerde uitkomstmaten, mobiliteit, gewrichtsspleet (JSW), MRI uitkomstmaten, overige resultaten en adverse events. Iedere studie heeft als interventie KJD en sommige studies hebben hierin een vergelijking gemaakt, tussen bijvoorbeeld KJD gedurende 8 weken en KJD gedurende 6 weken. Er is geprobeerd te verduidelijken wat precies vergeleken wordt met elkaar in de resultaten. Een sterretje (*) geeft aan dat een significant verschil gevonden was binnen de KJD groep, dus voor KJD vergeleken met na KJD. Een rondje (°) geeft aan dat een significant verschil gevonden was tussen de interventiegroep en de controlegroep, dus bijvoorbeeld tussen 6 weken KJD en 8 weken KJD.

Auteur (jaartal)	n Patiënten n Controles Leeftijd	Ontwerp	Interventie			Resultaten							Adverse events
			Interventie	Duur	Follow-up	Pijn	Patiëntger. uitkomsten	Mobiliteit	Gewrichtsspleet	MRI	Overige resultaten		
Deie et al. (2007, 2010)(25)	P: 6 en 49 42-63 jr	Retrospectief	KJD + beenmerg stimulatie techniek	2-3 mnd	3 jr	VAS ↓*		ROM ↑*					PTI (n=2)
Abouheif et al. (2010) (24)	P: 1 18 jr	Case report	KJD	3 mnd	4,5 jr	↓		ROM ↑	↑			Kraakbeenherstel (art.scopie)	
Aly et al. (2011)(26)	P: 61 (groepen van 19 en 42)	RCT	KJD + debr. vs. debr.	1 mnd	3-5 jr	↓		Loopvermogen ↑	↑				PTI (n=1); DVT (n=1); Longembolie (n=1)
Intema et al. (2011)(19)	P: 20 <60 jr	Prospectief (pilot)	KJD	6 wkn	1 jr				Δmin. +0,9 mm* Δgem. +0,9 mm*	ΔThCtAB +0,6 mm* ΔdABP -17%		Biomarkers ↑ collageen ↓ collageen afbraak	PTI (n=17); Longembolie (n=2)
Wiegant et al. (2013)(22)	P:20 <60 jr	Prospectief	KJD	2 mnd	2 jr	VAS ↓* ⁰	ΔWOMAC ↑*		Δmin. +0,57 mm* Δgem. +0,36 mm	ΔThCtAB +0,4 mm* ΔdABP -14%		Biomarkers ↑ collageen ↓ collageen afbraak*	PTI (n=17); Longembolie (n=2)
Kalantari et al. (2013)(27)	P: 40 (20 per groep) gem. 61 jr	RCT	KJD + fysio vs. fysio	10 sessies van 20 min. KJD	1 mnd	VAS ↓* ⁰	ΔKOOS ↑ ⁰	6MWT ↑* ⁰ knieflexie ↑ ⁰					
Van der Woude et al. (2016)(28)	P: 40 (20 per groep) gem. 52 jr	RCT	KJD 6 wkn vs. KJD 8 wkn	6 en 8 wkn	1 jr	VAS ↓* ⁰ (meer pijnverlichting in 8 wkn groep)	ΔWOMAC ↑*	gem. flexie ↓* (in 8wkn groep na 6 mnd)	Δmin. +0,9 mm* vs +1,1 mm* Δgem. +1,1 mm* vs. 0,9 mm*	ΔThCtAB +0,4 mm* vs. +0,6 mm*; ΔdABP -15,3% vs. -17,4%*			PTI (n=28); Longembolie (n=2); Sepsis (n=1); Revisie (n=1)
Van der Woude et al (2017)(23)	P: 56 (KJD: 20 en TKA: 36) gem. 55 jr	RCT	KJD vs. TKA	6 wkn	1 jr	VAS ↓*; ΔICOAP ↓*	ΔWOMAC; ΔKOOS; ΔSF-36; en ΔEQ-5D ↑*	gem. flexie ↑ ⁰	Δmin. +0,9 mm* Δgem. +1,2 mm*				PTI (n=12)
Van der Woude et al (2017)(21)	P: 20 C: 138 <60 jr	Prospectief	KJD	2 mnd	5 jr	ΔVAS ↓*	ΔWOMAC ↑*		Δmin. +0,43 mm* Δgem. +0,26 mm ⁰	Δkraakbeendikte +0,23 mm ⁰			PTI (n=17); Longembolie (n=2)

*Significant verschil na KJD t.o.v. voor KJD (p<0,05) → 'Binnen KJD groep'

⁰ Significant verschil in progressie t.o.v. de progressie in controlegroep (p<0,05) → 'Tussen groepen'

Afkortingen:	PTI	Pin-tract infecties	SF-36	36-Item Short Form Health Survey
KJD	KJD (Knee Joint Distraction)	ROM	ThCtAB	Thickness of cartilage over total area of bone
Debr.	Debridement: verwijderen van kraakbeenflappen	VAS	dABP	Percentage area of denuded bone
TKA	Totale Knie Artroplastiek	KOOS	WOMAC	Western Ontario and McMaster Universities Arthritis
DVT	Diepe Veneuze Thrombose	ICOAP		

Bijlage B: Overzicht alle CT-scans van patiënten die KJD ondergingen

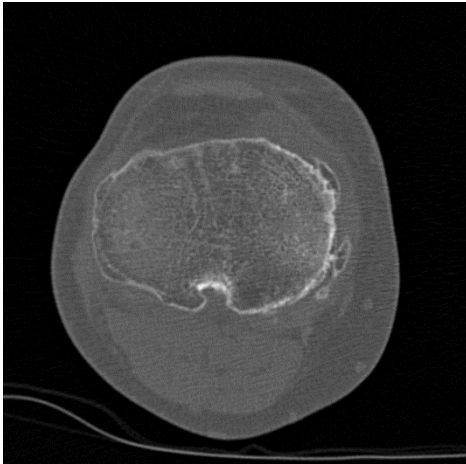
Patiëntnummer	Geslacht	Tijd	Stroomsterkte (mA)	Spanning (kV)	Aantal slides	Aantal knieën op scan	Bijzonderheden	Convolutiekernel	CT-scanner
1	M	T0	87	120	431	1	Eerdere hoge tibiakoposteotomie zichtbaar	D	Philips Brilliance 64
		T1	116	120	514	1	Eerdere hoge tibiakoposteotomie zichtbaar	YD	Philips Brilliance 64
		T2	69	120	359	2	Eerdere hoge tibiakoposteotomie zichtbaar	B	Philips Mx8000 IDT 16
2	F	T0	87	120	446	1		D	Philips Brilliance 64
		T1	138	120	443	1		YD	Philips Brilliance 64
		T2	232	100	535	1		YD	Phillips iCT 256
3	F	T0	87	120	266	1		D	Philips Brilliance 64
		T1	87	120	379	1		D	Philips Brilliance 64
		T2	116	100	371	2		D	Philips Brilliance 64
4 (geïnccludeerd als patiënt 1)	M	T0	138	120	351	1		D	Philips Mx8000 IDT 16
		T1	87	120	396	1		D	Philips Mx8000 IDT 16
		T2	138	120	307	2	Draad zichtbaar op CT-scan	D	Philips Mx8000 IDT 16
5	F	T0	290	120	299	1		D	Philips Mx8000 IDT 16
		T1	87	120	420	1		YD	Philips Brilliance 64
		T2	138	120	412	2	Draad zichtbaar op CT-scan	D	Phillips Mx8000 IDT 16
6	M	T0	138	120	299	1		D	Phillips Mx8000 IDT 16
		T1	232	100	640	1		D	Phillips iCT 256
		T2	116	120	373	2		D	Philips Brilliance 64

7	M	T0	87	120	313	1		D	Philips Brilliance 64
		T1	138	120	459	2		D	Phillips Mx8000 IDT 16
		T2	116	100	416	1		D	Philips Brilliance 64
9	F	T0	87	120	394	1		D	Philips Brilliance 64
		T1	116	100	424	2		D	Philips Brilliance 64
		T2	116	100	369	2		D	Philips Brilliance 64
14 (geïnccludeerd als patiënt 2)	F	T0	138	120	467	1		D	Philips Mx8000 IDT 16
		T1	138	120	318	1		D	Philips Mx8000 IDT 16
		T2	138	120	286	2		D	Philips Mx8000 IDT 16
16 (geïnccludeerd als patiënt 3)	M	T0	87	120	692	1		D	Philips Brilliance 64
		T1	87	120	658	1		D	Philips Brilliance 64
		T2	138	120	452	2		D	Philips Brilliance 64
26	M	T0	138	120	277	1		D	Philips Mx8000 IDT 16
		T1	138	120	385	1		YC	Philips Brilliance 64
		T2	116	100	383	2		D	Philips Brilliance 64
27	M	T0	87	120	360	1		D	Philips Brilliance 64
		T1	116	120	428	1		YD	Philips Brilliance 64
		T2	116	100	359	2		D	Philips Brilliance 64
30 (geïnccludeerd als patiënt 6)	nb	T0	87	120	47	1	Geen ruwe scan aanwezig	D	Philips Brilliance 64
		T1	87	120	353	1	Geen ruwe scan aanwezig	D	Philips Brilliance 64
		T2	116	100	513	2	Geen ruwe scan aanwezig	D	Philips Brilliance 64

32	M	T0	92	120	240	1	Voorste kruisband ruptuur	D	Phillips Mx8000 IDT 16
		T1	87	120	588	1	Voorste kruisband ruptuur	D	Philips Brilliance 64
		T2	116	100	357	2	Voorste kruisband ruptuur	D	Philips Brilliance 64
38 (geïnccludeerd als patiënt 4)	M	T0	138	120	299	1		D	Phillips Mx8000 IDT 16
		T1	92	120	420	1		D	Phillips Mx8000 IDT 16
		T2	116	100	377	2		D	Philips Brilliance 64
40 (geïnccludeerd als patiënt 5)	M	T0	92	120	363	1		D	Phillips Mx8000 IDT 16
		T1	138	120	298	1		D	Phillips Mx8000 IDT 16
		T2	232	100	556	2		D	Phillips iCT 256

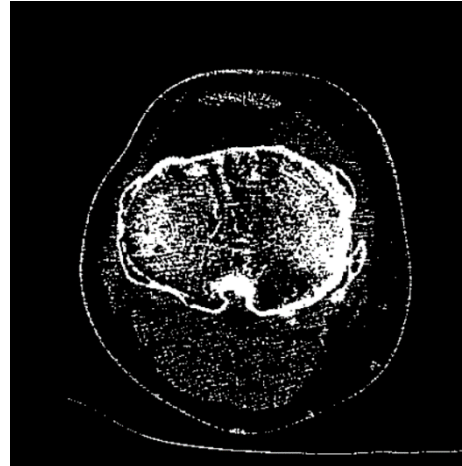
Bijlage C: Stappenplan van het automatische script

1. Inladen originele scans



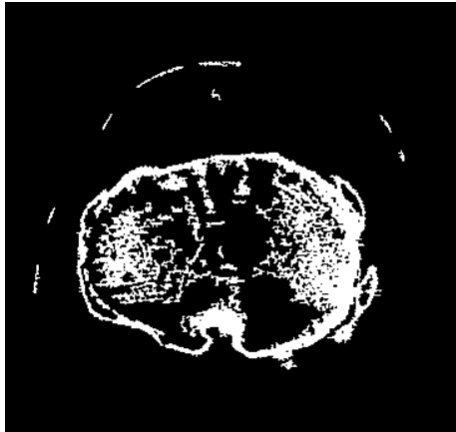
2. Thresholding en segmentatie

Een threshold van grijswaarde 1200 (200 HU) wordt gebruikt voor segmentatie van de selectie. Pixels met een grijswaarde ≥ 1200 krijgen een waarde van 1 en pixels met waarde < 1200 krijgen een waarde van 0. Deze binairisatie is noodzakelijk voor de morfologische sluitoperaties die later worden uitgevoerd.



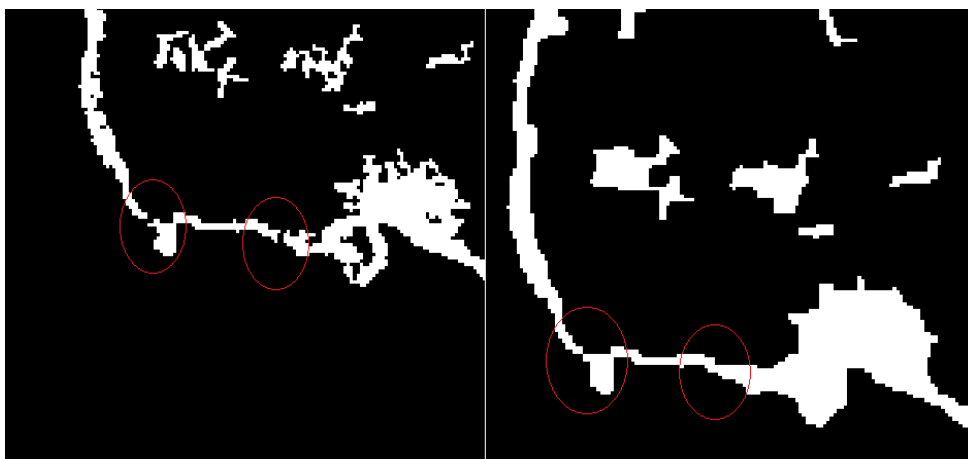
3. Wegfilteren van ruis

In de binaire afbeeldingen is veel ruis zichtbaar. Deze ruis wordt weg gefilterd door gebruik te maken van de functie 'bwareaopen'.



4. Sluiten van openingen in de rand van het bot

Een morphological close operation, 'imclose', wordt uitgevoerd. Deze zorgt ervoor dat de botrand sluit.



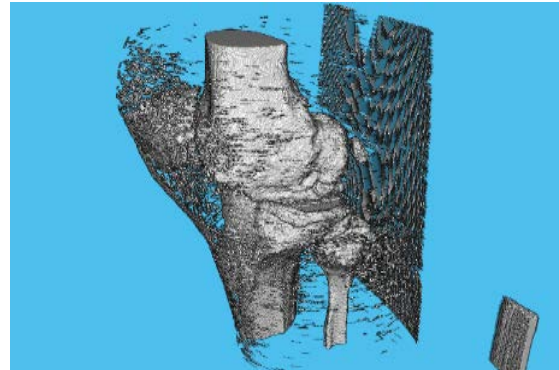
5. Vullen van het bot

De functie 'imfill' wordt gebruikt om de holle binnenkant van het bot te dichten.



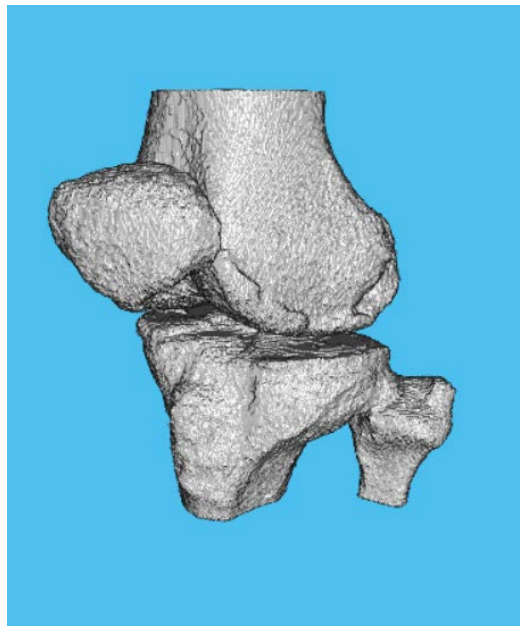
6. Weergeven van het botvolume

Het resultaat wordt weergegeven als 3D-afbeelding



7. Morfologische operatie ter verbetering

In de 3D-matrix is nog ruis en huid zichtbaar, die niet verwijderd zijn uit het transversale vlak. Deze ruis en huid wordt verwijderd via de coronale en sagitale vlakken met behulp van de functie 'bwareaopen'. In het coronale en sagitale vlak worden de gaten in de botrand, die nog niet gedicht zijn in het transversale vlak, gedicht met de morfologische functie 'imclose'. Het bot wordt vervolgens opnieuw gedicht met de functie 'imfill'. Vervolgens wordt, als aanwezig, nog de CT-bank van de matrix afgeknipt.



8. Berekenen volume

Om het botvolume in de 3D-matrix te bepalen worden alle voxels met waarde '1' opgeteld en vervolgens vermenigvuldigd met de maat van één voxel.

Bijlage D: MATLAB-script automatische methode

```
clear all, clc, close all

default_dicom_fields = {...
    'Filename',...
    'Height', ...
    'Width', ...
    'Rows',...
    'Columns', ...
    'PixelSpacing',...
    'SliceThickness',...
    'SliceLocation',...
    'SpacingBetweenSlices'...
    'ImagePositionPatient',...
    'ImageOrientationPatient',...
    'FrameOfReferenceUID',...
};

no_pixel_spacing = false;
no_slice_thickness = false;

extra_fields = {...
    'PhysicalHeight',... % Height (cols) of slice in mm
    'PhysicalWidth',... % Width (rows) of slice in mm
    'PixelSliceLocation',... % Slice z-location in pixels
    'PixelSliceThickness',... % Slice thickness in pixels
    'SliceData'... % The slice image data
};

image_meta_data = struct(...
    'PhysicalTotalZ',[],... % Total extent of image in Z direction
    'NumberOfSlices',[],... % Number of slices
    'PhysicalAspectRatio',[]);... % Aspect ratio of image as a whole :=
    % [PhysicalWidth, PhysicalHeight, SliceThickness*NumberOfSlices]

save_format = 'mat';
dicom_fields = default_dicom_fields;
all_fields = [dicom_fields, extra_fields]; %maak een grotere Array van
array Dicom_fields en extra_fields

DICOM_directory = uigetdir(); %Kies mapje waar je de afbeeldingen uit wilt
halen
listing = dir(DICOM_directory);%Pak alle bestanden uit DICOM_directory
N = numel(listing); %Kijk hoeveel bestanden er aanwezig zijn in
DICOM_directory (via listing)

if N<3 %Check of N groter is dan 3 (2 en lager is een lege folder)
    error('Deze folder is leeg')
    return
end

threshold = input('thresholdwaarde:'); %invoeren thresholdwaarde

h = waitbar(0,'Bezig met DICOM-files lezen','WindowStyle','modal');
%laadbalk
DICOM_index = 0; %Deze index gaat gebruikt worden om te kijken hoeveel
DICOM-files er in de folder te zitten.
```

```

for i = 3 : length(listing) %Ga lopen door (alle, dus ook niet DICOM)
files in DICOM_directory
    filename = listing(i).name; %Geef een naam aan het op dit moment
geloopde bestand
    [dummy_path, just_the_name, extension] = fileparts(filename); %Breekt
naam van bestand in 3 delen op
    full_path = fullfile(DICOM_directory, filename);

    if isdicom(full_path)
        DICOM_index = DICOM_index + 1; %Als iets een DICOM-file is, tel 1
op bij DICOM_index
        header = dicominfo(full_path); %Sla alle DICOM-info opp een in
variabele header
        slice_image = dicomread(header); %lees de DICOM-afbeelding, sla op
als variabele slice_image
        I=slice_image;
        slice_image(I<threshold) = 0; %maak binaire afbeelding op basis van
threshold
        slice_image(I>=threshold) = 1; %maak binaire afbeelding op basis
van threshold
        slice_image = bwareaopen(slice_image,20,4); %verwijderen ruis in de
afbeelding (het XY vlak)
        se = strel('disk',3); %nodig voor imclose
        slice_image = imclose(slice_image,se); %morphological close
operation
        slice_image = imfill(slice_image,'holes'); %vullen van afgesloten
ruimtes

        I=slice_image;
        slice_data(DICOM_index).SliceData = slice_image; %Sla alle DICOM-
files op in 1 variabele slice_data
        for j = 1:numel(dicom_fields) % loop through dicom field names
            current_field = dicom_fields{j}; %loop door fields uit de array
dicom_fields
            if isfield(header, current_field) %Kijk of header een structure
field bevat die dezelfde naam heeft als current_field.
                slice_data(DICOM_index).(current_field) =
header.(current_field); %Zo ja, sla op.
            else
                ['header did not contain the field ' current_field]
            end
        end
    end
    waitbar(i/N,h);
end

waitbar(1,h);
close(h);
warning on;

if DICOM_index < 1 %Kijk of er daadwerkelijk DICOM-files in de folder
zaten.
    error('Geen DICOM-files in deze folder, selecteer een andere')
    volume_image = []; %keer leeg terug
    slice_data = []; %keer leeg terug
    image_meta_data = []; %keer leeg terug
    return
end

```

```

if isfield(slice_data(1), 'SliceLocation') %Als SliceLocation bekend is:
Zet de afbeeldingen in de goede volgorde
    [S,I] = sort([slice_data.SliceLocation]); %Het echte sorteren
    slice_data = slice_data(I);
end

[rows, cols] = size(slice_data(1).SliceData); %Maak een array om het 3D
beeld in op te slaan
volume_image = ...
    zeros(rows, cols, length(slice_data));

h = waitbar(0,'Maak van alle 2D-slices een matrix
(3D)', 'WindowStyle', 'modal');
for i = 1:length(slice_data);
    waitbar(i/N,h); %Laadbalk
    volume_image(:,:,i) = slice_data(i).SliceData; %Hier plaatst hij alle
afbeeldingen in een 3D-matrix
end
close(h);

    h = waitbar(0,'ruis in de vlakken XZ en YZ
verwijderen', 'WindowStyle', 'modal');
for j = 1 : 512
    waitbar(j/N,h); %Laadbalk
    volume_image(j,:,:) = bwareaopen(squeeze(volume_image(j,:,:)),20,4);
%Ruis in YZ richting verwijderen
    volume_image(:,j,:) = bwareaopen(squeeze(volume_image(:,j,:)),20,4);
%Ruis in XZ richting verwijderen
    end
    close(h);

    volume_image = bwareaopen(volume_image,5000,26); %Ruis in de gehele 3D-
matrix verwijderen

    h = waitbar(0,'morphological close operation in XZ en YZ vlak
', 'WindowStyle', 'modal');
    se = strel('disk',2);
    for j = 1 : 512
        waitbar(j/N,h); %Laadbalk
        volume_image(j,:,:) = imclose(squeeze(volume_image(j,:,:)),se);
%Morphological close operation in YZ richting
        volume_image(:,j,:) = imclose(squeeze(volume_image(:,j,:)),se);
%Morphological close operation in XZ richting
    end
    close(h);

    h = waitbar(0,'gaten in vlak XY dichten', 'WindowStyle', 'modal');
    for j = 1 : DICOM_index
        waitbar(j/N,h); %Laadbalk
        volume_image(:,:,j) = imfill (volume_image(:,:,j),'holes');
        %Opvullen gaten in XY richting na morfologica close operation uit
andere richtingen
    end
    close(h);

    volume_image2 = volume_image(:,:,:); %Als bank op CT-scan, dan
volume_image2 = volume_image(1:400,:,:)
    %volume_image2 = volume_image2(:,260:512,:); %aanzetten als een 2e been
op scan staat

```

```

volumeViewer (volume_image2);

%% volume berekenen

    cutvalue_femur = input('Grenswaarde waar condyle samen komen:') ;
    cutvalue_fibula = input('Grenswaarde waar de fibula aanhecht:') ;
    volume_image = volume_image2(:,:, (cutvalue_femur-
(round(125./header.SliceThickness))):(cutvalue_fibula+(round(50./header.Sli
ceThickness)))));
    %Bewerken grootte matrix 12,5 cm boven grenswaarde in femur en 5 cm
    %onder grenswaarde in tibia
    array = volume_image;
array = sum(array); % sum all column vectors
array = rot90(array); % rot all pages
array = sum(array); % sum all column vectors
    aantal_pixels = sum(array);

    xSpacing = header.PixelSpacing(1); %(mm)
    ySpacing = header.PixelSpacing(2); %(mm)
    zSpacing = header.SpacingBetweenSlices; %(mm)

    botvolume = aantal_pixels*xSpacing*ySpacing*zSpacing*1e-3 %(cm3)

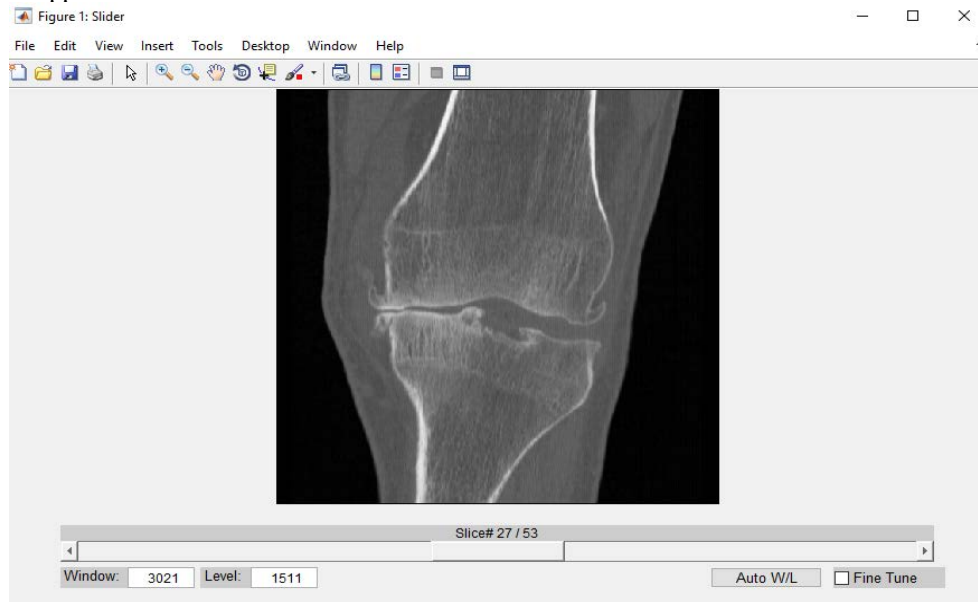
```

Bijlage E: Stappenplan semiautomatische methode

Het script doorloopt de volgende stappen:

1. Inladen originele scans

De originele scans worden ingeladen en afgebeeld in een venster die scrollen door de scans mogelijk maakt. In dit venster kan gekeken worden tussen welke slices osteofyten zichtbaar zijn. In een pop-up venster wordt vervolgens gevraagd in welke slices osteofyten zichtbaar zijn en dus RoI's getekend moeten worden bij de volgende stappen.



2. Selecteren van osteofyten

In een venster kunnen vervolgens in de eerste geselecteerde slice een RoI gekozen worden met verschillende selectiemogelijkheden. De gebruiker krijgt directe feedback op wat hij/zij gekozen heeft in de preview window.



3. Thresholding en binairisatie

Een threshold van grijswaarde 1200 (200 HU) wordt gebruikt voor binairisatie van de selectie. Pixels met een grijswaarde ≥ 1200 krijgen een waarde van 1 en pixels met waarde < 1200 krijgen een waarde van 0.



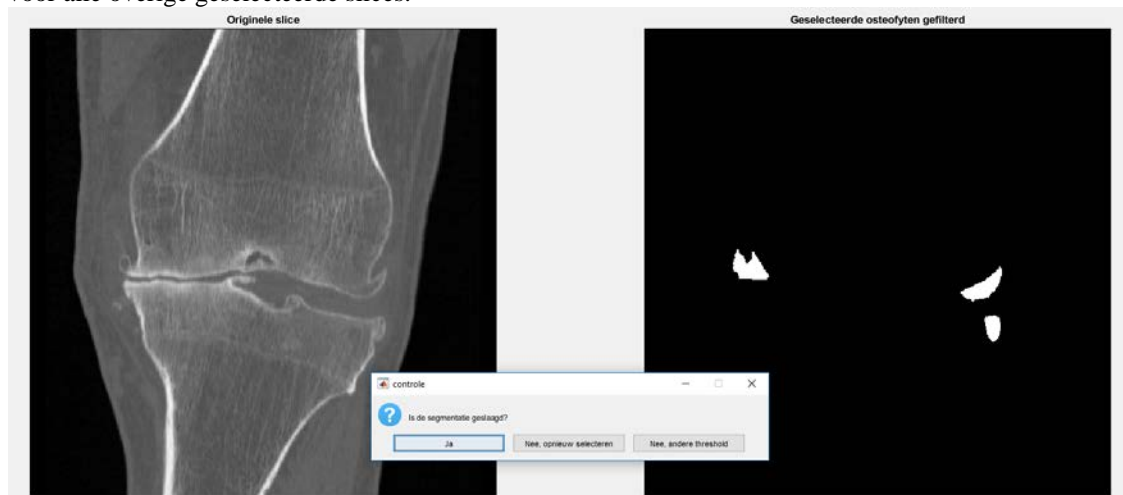
4. Vullen van de osteofyten

Met de functies 'imfill' en 'imclose' wordt de inhoud van de osteofyten gevuld.



5. Controle door gebruiker

Vervolgens kan de gebruiker zijn/haar selectie controleren en eventueel opnieuw de osteofyten selecteren of een andere threshold instellen. Wanneer de segmentatie geslaagd is, herhaalt het script stappen 2 tot 5 voor alle overige geselecteerde slices.



6. Controle van osteofyten in alle slices

Na filteren van de ROI's hebben alle pixels van de osteofyten een pixelwaarde '1' en alle overige pixels een waarde van '0'. De slices met de gesegmenteerde osteofyten worden afgebeeld in een venster die scrollen door de gefilterde CT-scans mogelijk maakt.

7. Berekenen osteofytvolume

De pixels met pixelwaarde '1' worden uiteindelijk gebruikt om het volume van de osteofyten te bepalen. Om het totale osteofytvolume te bepalen, worden alle voxels met waarde '1' opgeteld en vervolgens vermenigvuldigd met de afmeting van één voxel.

Bijlage F: MATLAB-script semiautomatische methode

```
clear all, clc, close all

% Stap 1.
% Aanmaken informatie variabelen en opslaan

dicom_fields = {...
    'Filename',...
    'Height', ...
    'Width', ...
    'Rows',...
    'Columns', ...
    'PixelSpacing',...
    'SliceThickness',...
    'SliceLocation',...
    'SpacingBetweenSlices'...
    'ImagePositionPatient',...
    'ImageOrientationPatient',...
    'FrameOfReferenceUID',...
}; % maakt variabelen aan met de
volgende namen

no_pixel_spacing = false;
no_slice_thickness = false;

extra_fields = {...
    'PhysicalHeight',... % Height (cols) of slice in mm
    'PhysicalWidth',... % Width (rows) of slice in mm
    'PixelSliceLocation',... % Slice z-location in pixels
    'PixelSliceThickness',... % Slice thickness in pixels
    'SliceData'... % The slice image data
};
image_meta_data = struct(...
    'PhysicalTotalZ',[],... % Total extent of image in Z
direction
    'NumberOfSlices',[],... % Number of slices
    'PhysicalAspectRatio',[]);... % Aspect ratio of image as a whole
:=[PhysicalWidth, PhysicalHeight, SliceThickness*NumberOfSlices]

save_format = 'mat';
all_fields = [dicom_fields, extra_fields]; %Maak een grotere array van
Dicom_fields en extra_fields

%% Stap 2.
% Inladen files

DICOM_directory = uigetdir(); % Kies mapje waar je de CT-beelden
uit wilt halen
listing = dir(DICOM_directory); % Pak alle bestanden uit
DICOM_directory
N = numel(listing); % Kijk hoeveel bestanden er
aanwezig zijn in DICOM_directory (via listing)

if N<3 % Check of N groter is dan 3 (2 en
lager is een lege folder)
    error('Deze folder is leeg')
end
```

```

h = waitbar(0, 'Bezig met DICOM-files lezen', 'WindowStyle', 'modal'); %
Laadbalk
DICOM_index = 0; % Deze index gaat gebruikt worden om te kijken hoeveel
DICOM-files er in de folder te zitten.

for i = 3:length(listing) % Ga lopen door alle, dus ook niet DICOM, files
in DICOM_directory
    filename = listing(i).name; % Geef een naam aan het op dit moment
geloopde bestand
    [dummy_path, just_the_name, extension] = fileparts(filename); % Breekt
naam van bestand in 3 delen op
    full_path = fullfile(DICOM_directory, filename);
    if isdicom(full_path)
        DICOM_index = DICOM_index + 1; % Als iets een DICOM-file is, tel 1
op bij DICOM_index
        header = dicominfo(full_path); % Sla alle DICOM-info op een in
variabele header
        slice_image = dicomread(header); % Lees de DICOM-afbeelding, sla op
als variabele slice_image
        slice_data(DICOM_index).SliceData = slice_image; % Sla alle DICOM-
files op in 1 variabele slice_data
        for j = 1:numel(dicom_fields) % Loop through dicom field names
            current_field = dicom_fields{j}; % Loop door fields uit de
dicom_fields
            if isfield(header, current_field) % Kijk of header een
structure field bevat die dezelfde naam heeft als current_field.
                slice_data(DICOM_index).(current_field) =
header.(current_field); % Zo ja, sla op.
            else
                ['header did not contain the field ' current_field]
                %#ok<NOPTS>
            end
        end
    end
    waitbar(i/N, h); % Laadbalk
end

waitbar(1, h);
close(h);
warning on; % Einde laadbalk

if DICOM_index < 1 % Kijk of er daadwerkelijk DICOM-files in de folder
zaten.
    error('Geen DICOM-files in deze folder, selecteer een andere')
    volume_image = []; % keer leeg terug
    slice_data = []; % keer leeg terug
    image_meta_data = []; % keer leeg terug
    return
end

if isfield(slice_data(1), 'SliceLocation') % Als SliceLocation van slice
bekend is: Zet de afbeeldingen in de goede volgorde
    [S,I] = sort([slice_data.SliceLocation]); % Het echte sorteren
    slice_data = slice_data(I);
end
%% Stap 3:
% Data opslaan in een 3D matrix

[rows, cols] = size(slice_data(1).SliceData);

```



```

volume_image = zeros(rows, cols, length(slice_data));% Maak een matrix om
het 3D beeld in op te slaan
h = waitbar(0,'Maak van alle 2D-slices een matrix
(3D)', 'WindowStyle', 'modal'); % Laadbalk

for i = 1:length(slice_data)
    waitbar(i/N,h); % Laadbalk
    volume_image(:,:,i) = slice_data(i).SliceData; % Hier plaatst hij alle
afbeeldingen in de 3D-matrix volume_image
end

close(h); % Einde laadbalk
image_meta_data.NumberOfSlices = length(slice_data); % Als bekend is hoe
dik de slices, bereken dikte totaal
if isfield(slice_data(1), 'SliceThickness')
    image_meta_data.PhysicalTotalZ = ...
        double(slice_data(1).SliceThickness*length(slice_data));
else
    no_slice_thickness = true;
end

h=warndlg('Klik deze weg wanneer de afbeeldingen in de goede volgorde
staan'); % controle op volgorde van afbeeldingen en handige tool voor bij
het selecteren van osteofyten
figsl=figure('Name','Slider');
set(gcf,'position',[0 0 1920 1080]);
imshow3D(volume_image); % imshow3D laadt alle afbeeldingen van volume_image
in en geeft de mogelijkheid om door de afbeeldingen te scrollen. Deze
functie moet gedownload worden.
waitfor(h)

%% Stap 4:
% Selecteer Region of Interest (ROI)

DICOM_index %#ok<NOPTS>
answer=inputdlg({'van slice:', 't/m slice:'}, 'ROI selecteren', [1 50]);
answer=str2double(answer); % Welke plakken selecteren
j=answer(1);
mask_matrix = zeros(rows, cols, length(slice_data)); % Maak een
lege matrix aan
mask_matrix_filt=mask_matrix; masked_volume_image=mask_matrix; % Maak een
lege matrix aan

%%
threshold=1200; %start treshold instellen
m=1;

while j<=answer(2)
    threshold=1200; %treshold telkens terugzetten
    selectslice=volume_image(:,:,j);
    selectslice=mat2gray(selectslice); %conversie van momenteel te bewerken
afbeelding naar grayscale.
    hold off
    roiwindow=CROIEditor(selectslice); %Hier worden de RoI's getekend.
    title([j "van de" DICOM_index]);
    waitfor(roiwindow, 'roi');
    if ~isvalid(roiwindow)
        disp('you closed the window without applying a ROI, exiting...');
        return
    end
end

```

```

mask_matrix(:,:,j)=roiwindow.roi;
masked_volume_image(:,:,j)=mask_matrix(:,:,j).*volume_image(:,:,j);
I=masked_volume_image(:,:,j); BW=I;
BW(I<treshold) = 0; %segmentatie aan de hand van ingestelde treshold
BW(I>=treshold) = 1;
BW = bwareaopen(BW,15,18); %verwijderen ruis door alle "eenzame" pixels
te verwijderen
se = strel('disk',1);
BW = imclose(BW,se); %gaten in de rand na segmentatie opvullen
BW=bwmorph(BW,'bridge');
BW = imfill(BW,'holes'); %De binnenkant van de gesegmenteerde
botstukken vullen.
mask_matrix_filt(:,:,j)=BW; %resultaat segmentatie opslaan in
mask_matrix_filt.
figure;
set(gcf,'position',[0 0 1920 1080]);
subplot(1,2,1)
imshow(volume_image(:,:,j),[]); title('Originele slice');
subplot(1,2,2)
imshow(mask_matrix_filt(:,:,j));title('Geselecteerde osteofyten
gefilterd');
answer2=questdlg('Is de segmentatie geslaagd?','controle','Ja', 'Nee,
opnieuw selecteren', 'Nee, andere threshold','Ja');
q=1; %Vorige comment tot deze: Afbeelden originele afbeelding
+gesegmenteerde afbeelding. Keuze geven aan gebruiker of segmentatie
geslaagd is.
if answer2=="Ja"
j=j+1; %Doorgaan naar volgende slice
elseif answer2=="Nee, andere threshold" %Gebruiker krijgt optie om
nieuwe treshold te selecteren. Zelfde bewerking als in eerste deel van deze
loop worden gedaan.
while q==1
treshold=inputdlg(['Nieuwe Threshold           Oude
Threshold:' num2str(treshold)], 'Threshold',[1 50]);
treshold=str2double(treshold);
mask_matrix(:,:,j)=roiwindow.roi;

masked_volume_image(:,:,j)=mask_matrix(:,:,j).*volume_image(:,:,j);
I=masked_volume_image(:,:,j); BW=I;
BW(I<treshold) = 0;
BW(I>=treshold) = 1;
BW = bwareaopen(BW,15,18);
se = strel('disk',1);
BW = imclose(BW,se);
BW=bwmorph(BW,'bridge');
BW = imfill(BW,'holes');
mask_matrix_filt(:,:,j)=BW;
figure;
set(gcf,'position',[0 0 1920 1080]);
subplot(1,2,1)
imshow(volume_image(:,:,j),[]); title('Originele
slice');

subplot(1,2,2)

imshow(mask_matrix_filt(:,:,j));title('Geselecteerde osteofyten gefilterd,
nieuwe threshold');
answer4=questdlg('Is de segmentatie
geslaagd?','controle','Ja', 'Nee, opnieuw selecteren', 'Nee, andere
threshold','Ja');
if answer4=="Nee, andere threshold" %Herhaling
vorige loop

```

```

        q=q;
        elseif answer4=="Nee, opnieuw selecteren"
            q=q+1;
            j=j;
        else
            q=q+1;
            j=j+1;
        end
    end
else
    j=j;
end
threshold(:,j-1)=treshold;
cab(figs1); % cab staat voor 'Close All Figures But' en sluit alle figuren
behalve de slider tool. Deze functie moet gedownload worden.
end

close all
figure; imshow3D(mask_matrix_filt); % imshow3D laadt alle afbeeldingen van
mask_matrix_filt in en geeft de mogelijkheid om door de afbeeldingen te
scrollen.

%% Stap 5:
% volume berekenen en bekijken

array = mask_matrix_filt;
array = sum(array); % Tel alle kolomvectoren bij elkaar op
array = rot90(array); % Roteer de matrix 90 graden
array = sum(array); % Tel alle kolomvectoren bij elkaar op
array = gather(array);

aantal_pixels = sum(array);
spacing.x = header.PixelSpacing(1); % (mm)
spacing.y = header.PixelSpacing(2); % (mm)
spacing.z = header.SliceThickness; % (mm)

osteofytvolume=aantal_pixels*spacing.x*spacing.y*spacing.z*1e-3
%#ok<NOPTS>

%berekent het volume van de osteofyten m.b.v. aantal pixels en het volume
van een pixel.

%% Stap 6:
% Opslaan van alle belangrijke files
save(fullfile(DICOM_directory,'Segmentated2'),...
    'volume_image', 'slice_data',
    'image_meta_data','header','masked_volume_image',
    'mask_matrix_filt','threshold', 'osteofytvolume');

```

Bijlage G: Protocol meting automatische methode

1. Er worden vijf patiënten geanalyseerd. Bij elke patiënt, wordt het bot door het MATLAB-script gesegmenteerd uit de CT-scans. Het MATLAB-script berekent vervolgens het volume van het gesegmenteerde deel van de CT-scan.
2. Met deze methode worden twee tijdstipmomenten geanalyseerd, T0 en T1. Totaal worden dus tien CT-scans geanalyseerd. De ruwe CT-scans worden gebruikt voor deze metingen.
3. De analyse wordt gedaan met behulp van een MATLAB-script. Hierbij worden de volgende stappen doorlopen:
 - a. De gebruiker start het MATLAB-script.
 - b. De gebruiker selecteert de folder waarin de DICOM-bestanden zijn opgeslagen.
 - c. De gebruiker geeft een threshold waarmee een deel van de segmentatie wordt uitgevoerd.
 - d. De gebruiker krijgt in Volumeviewer een 3D model van het bot te zien. De onderzoeker moet hier controleren of het femur en tibia niet door de morfologische functies aan elkaar vast zijn komen te zitten. Er moet gekeken worden of het gehele botsegment goed is gesegmenteerd, waarbij ook gecontroleerd moet worden of de femur en de patella niet aan elkaar vast zitten. Is dit wel het geval, dan moet de onderzoeker het MATLAB-script opnieuw opstarten en een andere threshold selecteren bij stap 2c.
 - e. De onderzoeker controleert of (een deel van) het tweede been of de behandeltafel te zien is in het 3D-model. Als de onderzoeker een van de twee ziet, moet de onderzoeker afsnijwaardes selecteren.
 - f. De onderzoeker geeft de twee slices aan waar de twee anatomische kenmerken zichtbaar zijn. Het gaat hier om de slice waar de condyli van de femur voor het laatst aan elkaar vastzitten (scrollend van craniaal naar caudaal) en de slice waar de fibula voor het eerst zichtbaar is (scrollend van craniaal naar caudaal).
 - g. Het MATLAB-script berekent vervolgens het volume van het gesegmenteerde deel van de CT-scan.

Bijlage H: Protocol meting semiautomatische methode

1. Er worden zes patiënten geanalyseerd. Bij elke patiënt worden drie tijdstipmomenten geanalyseerd; T0, T1 en T2. Totaal worden dus achttien CT-scans geanalyseerd. De gereconstrueerde CT-scans worden gebruikt voor deze metingen.
2. Elk van de vier onderzoeker analyseert alle zes patiënten op T0, T1 en T2. Aan het einde van de metingen wordt vervolgens het gemiddelde van vier metingen genomen als de waarde voor het osteofytvolume.
3. De analyse wordt gedaan met behulp van een MATLAB-script. Hierbij worden de volgende stappen doorlopen:
 - a. De onderzoeker start het MATLAB-script
 - b. De onderzoeker selecteert de folder waarin de DICOM-bestanden zijn opgeslagen.
 - c. De onderzoeker wordt door het programma gevraagd om te bevestigen dat de slices van de DICOM-files in de juiste volgorde worden ingeladen. Als dit niet het geval is, zullen de DICOM-files opnieuw worden opgeslagen met behulp van RadiANT(45), die ze automatisch in de goede volgorde opslaat.
 - d. De onderzoeker kan selecteren tussen welke slices hij osteofyten ziet. In alleen deze slices kan de onderzoeker vervolgens de osteofyten selecteren. De onderzoeker zal hierbij alleen de osteofyten selecteren die zich bevinden op de mediale femur condyle, het mediale tibia plateau, het laterale tibia plateau en de laterale femur condyle. Osteofyten, die zich rond het midden van het tibia plateau bevinden, worden niet meegenomen omdat hier het verschil tussen osteofyten en andere structuren op het oog moeilijk te bepalen is. Bij het selecteren van de osteofyten, zijn een aantal punten waar de onderzoeker op moet letten:
 - i. Van alle selectieopties wordt 'Polygon' gebruikt. Deze is het meest nauwkeurig in het tekenen van grillige vormen.
 - ii. Selecteer de osteofyt-bot grens nauwkeurig. Volg hierbij de rand tussen de osteofyt en het bot. Wanneer het onduidelijk is waar precies de grens ligt tussen osteofyt en bot, volg de normale vorm van het bot.
 - iii. De grens tussen omliggend weefsel en osteofyt mag ruimer worden genomen.
 - e. In een pop-up venster wordt de originele slice afgebeeld en daarnaast een binaire afbeelding van de gesegmenteerde en gefilterde osteofyten. De onderzoeker wordt gevraagd of de osteofyten correct zijn gesegmenteerd. Als dit correct is gebeurd, dan zal de onderzoeker naar de volgende slice van de CT-scan worden gestuurd om het proces te herhalen. Als de onderzoeker het resultaat niet goed acht, kan hij/zij uit de volgende opties uitvoeren:
 - i. De threshold aanpassen om tot een beter resultaat te komen.
 - ii. RoI opnieuw selecteren.
 - f. Hierna volgen stappen d en e opnieuw, totdat alle slices zijn doorgelopen en alle osteofyten correct zijn gesegmenteerd.
 - g. Het MATLAB-script berekent vervolgens het volume van het gesegmenteerde deel van de CT-scan.

Bijlage I: Resultaten semiautomatische methode per onderzoeker.

Patiënt	Tijdstip	Onderzoeker 1	Onderzoeker 2	Onderzoeker 3	Onderzoeker 4	Gemiddelde
1	T0	14.213	14.771	15.856	13.057	14.474
	T1	15.272	13.985	14.918	13.676	14.463
	T2	16.916	13.812	14.124	13.756	14.652
2	T0	7.602	7.269	8.053	7.040	7.491
	T1	9.606	9.122	11.104	8.069	9.475
	T2	7.338	6.486	7.421	6.717	6.990
3	T0	3.733	4.755	5.125	5.259	4.718
	T1	3.565	5.232	3.383	4.179	4.090
	T2	4.118	4.705	6.283	4.709	4.954
4	T0	4.703	5.198	6.141	4.124	5.042
	T1	4.967	5.464	7.429	4.978	5.709
	T2	6.092	7.354	7.464	5.455	6.591
5	T0	2.975	3.638	3.524	3.802	3.485
	T1	3.940	4.506	4.584	4.810	4.460
	T2	4.199	4.718	4.527	5.311	4.689
6	T0	3.526	4.888	6.644	3.704	4.690
	T1	3.773	4.812	6.482	3.433	4.625
	T2	3.755	5.263	6.187	4.713	4.980