

27 juni 2022

# Optimalisatie beeldvorming recidief cholesteatoom: Heeft fusie van dw-MRI en CT een meerwaarde?

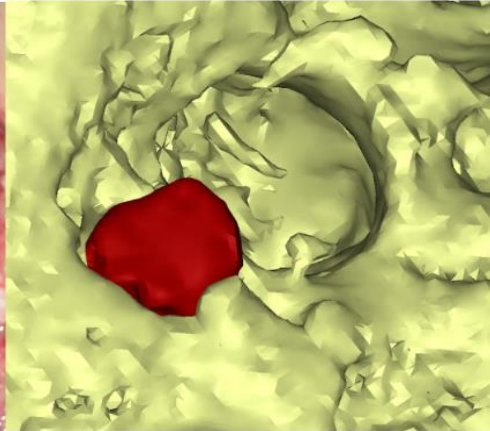
s2276593 - A.E. ter Braak

s2269600 - D.J. van Haren

s2284278 - M.W. Schaars

s2286483 - A.N. van Veldhuizen

s2275198 - Q. Weusthof



TNW Faculteit  
Technisch Geneeskundige Opdracht

Begeleid door:  
Dr. Bom  
Drs. Lindeboom  
Dr. van Doremalen  
Dr. Siepel

Deventer  
ziekenhuis

UNIVERSITY  
OF TWENTE.

## Voorwoord

Voor u ligt het wetenschappelijk verslag 'Optimalisatie beeldvorming recidief cholesteatoom: Heeft fusie van dw-MRI en CT een meerwaarde?'. Dit wetenschappelijk verslag is geschreven in het kader van ons afstuderen van de Bachelor van de opleiding Technische Geneeskunde aan de Universiteit Twente en in opdracht van de afdeling KNO-heelkunde van het Deventer Ziekenhuis. Van april 2022 tot en met juni 2022 zijn wij bezig geweest met het onderzoek en het schrijven van dit wetenschappelijk verslag. Hierin hebben wij onze kennis en vaardigheden toegepast die wij tijdens onze studie opgedaan hebben. Bovendien hebben wij veel nieuwe kennis en vaardigheden tijdens dit onderzoek verkregen.

Samen met onze klinische en technische begeleiders zijn wij tot de onderzoeksvraag voor dit verslag gekomen. Het onderzoek dat wij hebben uitgevoerd bestond uit twee onderdelen. Allereerst hebben wij onderzoek gedaan naar softwares voor het beantwoorden van het eerste deel van de onderzoeksvraag. Uiteindelijk hebben wij de slag naar de kliniek gemaakt om de gehele onderzoeksvraag te kunnen beantwoorden. Allereerst willen wij zeggen dat het schrijven van dit verslag en de afronding van onze studie niet mogelijk zou zijn geweest zonder de steun van onze begeleiders. Tijdens dit onderzoek stonden onze dagelijkse begeleiders, Coby Lindeboom en Rob van Doremalen, altijd klaar voor ons voor feedback en hun deskundigheid. Zij hebben onze vragen enthousiast beantwoord en eventuele adviezen gegeven, waardoor wij verder konden met het onderzoek.

Tevens willen wij Steven Bom graag bedanken voor de fijne samenwerking. Wij hebben met hem kunnen sparren over de huidige problematiek en hij heeft ons inzichten gegeven in de praktijk. Daarnaast willen wij hem bedanken voor zijn enthousiasme, professionaliteit, motiverende en kritische feedback op ons werk. Daarnaast van Françoise Siepel hebben wij goede adviezen en feedback mogen ontvangen. Eveneens willen wij alle KNO-artsen van het Deventer Ziekenhuis bedanken, want deze resultaten hebben een belangrijke rol gespeeld in het vormen van een conclusie. Tenslotte willen wij onze dank uitbrengen aan het Deventer Ziekenhuis voor het mogelijk maken van dit verslag en ervaring opdoen in de kliniek.

Wij wensen u veel leesplezier toe.

A.E. ter Braak  
D. J. van Haren  
M.W. Schaars  
A.N. van Veldhuizen  
Q. Weusthof

Enschede, 27 juni 2022

## Abstract

**Achtergrond:** Een cholesteatoom is een destructief groeiende vorm van chronische otitis media. Jaarlijks wordt er in Nederland bij ongeveer 1600 patiënten een cholesteatoom gediagnosticeerd en de aandoening kent een recidiefpercentage van 9 tot 70 procent, afhankelijk van de onderzoekspopulatie. De precieze lokalisatie van een recidief is lastig. De lokalisatie ten opzichte van omliggende benige structuren is belangrijk voor de operatiemethode. Door de lastige lokalisatie is er regelmatig sprake van overbehandeling. Er wordt in die gevallen gekozen voor een operatie middels een mastoïdectomie, terwijl blijkt dat een transmeatale operatie afdoende zou zijn geweest.

**Onderzoeksdoel:** Het doel van dit onderzoek is een verbeterde verwerking van de beeldvorming vinden door middel van fusie van dw-MRI en CT om informatie van de benige structuren te combineren met de informatie van dw-MRI. Dit zal naar verwachting bijdragen aan een betere operatieve planning van een cholesteatoom, waardoor er minder overbehandeling plaatsvindt. Hieruit vloeit de onderzoeksvraag voort: *'Welke mogelijkheden voor fusie van dw-MRI en CT voor patiënten met een recidief cholesteatoom zijn beschikbaar en welke methode sluit het meeste aan bij de situatie in Deventer Ziekenhuis?'*

**Methode:** Aan de hand van de problemen en klinische ervaringen is een programma van eisen opgesteld voor de fusiesoftware. Na het vinden van een geschikte fusiesoftware, is er een klinische slag geslagen door middel van twee kwalitatieve onderzoek, een casestudie en een retrospectief, om een indicatie te geven over de meerwaarde van fusie in de kliniek.

**Resultaten:** Technisch geschikte softwares zijn: Materialise Mimics Medical 24.0, Siemens Image Fusion Software, Philips IntelliSpace Portal 11 en Inobitec DICOM viewer Pro. Materialise Mimics Medical 24.0 geeft de optie om op basis van segmentatie 3D-modellen te genereren. Uit het retrospectieve onderzoek kwam naar voren dat niet-benige *landmarks* slecht te zien zijn op een gefuseerd 3D-model. Wel lijkt een 3D-gesegmenteerd cholesteatoom een redelijk accurate weergave te geven van de *in vivo* situatie. Bovendien worden de 3D-modellen als intuïtief ervaren en als een meerwaarde beschouwd door het artsenpanel.

**Conclusie:** De resultaten hebben uitgewezen dat softwarematige fusie van dw-MRI en CT mogelijk is, mits de software multimodale fusie ondersteunt en beschikt over een valide registratiefunctie. Materialise Mimics Medical 24.0 voldoet het beste aan het programma van eisen. Resultaten indiceren dat fusies van dw-MRI en CT bijdragen aan de klinische besluitvorming in de operatieve planning van recidieve cholesteatomen.

**Aanbeveling:** Een geschikte fusiesoftware voor in de kliniek is Materialise Mimics Medical 24.0. Om de indicatie van de meerwaarde om te zetten in significante resultaten, wordt aanbevolen om een grootschalig vervolgonderzoek op te zetten.

## Afkortingenlijst

AAT	=	Attico-Antrotomie
CAT	=	Combined Approach Tympanoplasty
CBCT	=	Cone Beam Computed Tomography
CT	=	Computed Tomography
dw-MRI	=	Diffusion Weighted Magnetic Resonance Imaging
DWI	=	Diffusion Weighted Imaging
DZ	=	Deventer Ziekenhuis
KNO	=	Keel, Neus en Oor
MMP	=	Matrix Metalloproteinases
MRI	=	Magnetic Resonance Imaging
MSCT	=	Multi-Slice Computed Tomography
NMV	=	Netto Magnetisatie Vector
SSCT	=	Single Slice Computed Tomography
WMH	=	Wet op Medische Hulpmiddelen
LDCT	=	Low Dose CT
MST	=	Medisch Spectrum Twente

# Inhoudsopgave

1. Inleiding	6
2. Achtergrond	8
2.1 Anatomie	8
2.1.1 Uitwendig oor	8
2.1.2 Middenoor	8
2.1.3 Inwendig oor	8
2.1.4 Innervatie	8
2.1.5 Vascularisatie	9
2.2 Pathologie	9
2.2.1 Botresorptie	10
2.3 Operatietechnieken	10
2.3.1 Volledig transmeetaal	11
2.3.2 Mastoïdectomie	11
2.4 Beeldvorming	11
2.4.1 Computed Tomography	11
2.4.2 Magnetic Resonance Imaging	12
2.4.3 dw-MRI	13
2.4.3.1 Apparent Diffusion Coefficient	13
2.4.3.2 De b-waarde	14
2.4.3.3 dw-MRI in de kliniek	15
2.5 Registratie	15
2.5.1 Lineaire registratie	15
2.5.2 Niet-lineaire registratie	16
2.5.3 Intensity based registration	16
2.5.4 Key point based registration	16
3. Methode	18
3.1 Fase I: Software	18
3.2 Fase II: De klinische slag	19
3.2.1 Retrospectief onderzoek	19
3.2.2 Waardeoordeel software	20
4. Resultaten	21
4.1 Fase I: Software	21
4.2 Fase II: De klinische slag	23
4.2.1 Retrospectief onderzoek	23
4.2.2 Waardeoordeel software	24
5. Discussie	25

5.1 Subjectieve benadering van de resultaten	25
5.1.1 Retrospectieve dataset	25
5.1.2 Waardeoordeel	25
5.1.3 Beeldvorming dataset	25
5.1.4 Afwijkende registraties	25
5.2 Plus- en minpunten	26
5.2.1 Fase I: Software	26
5.2.2 Fase II: De klinische slag	26
5.3 Speculatie over meerwaarde voor het vakgebied	27
5.3.1 Segmentatie uit T2-MRI	27
5.3.2 Primair cholesteatoom	27
5.3.3 Schedelgroei	27
5.3.4 Low dose CT	27
5.3.5 Cone beam CT	27
5.3.6 Bone MRI	28
5.3.7 Landmarks	28
5.4 Koppeling advies	28
6. Advies	29
6.1 Fase I: Software	29
6.2 Fase II: De klinische slag	29
7. Conclusie	30
7.1 Fase I: Software	30
7.2 Fase II: De klinische slag	30
7.2.1 Retrospectief onderzoek	30
7.2.2 Waardeoordeel software	30
8. Referentielijst	31
9. Appendix	34
Appendix A: Programma van eisen	34
Appendix B: Lijst van wensen	35
Appendix C: Handleiding Mimics	36
Appendix D: Vragenlijst retrospectief onderzoek	60
Appendix E: Volledige verslaglegging fusiesoftwares	62
Appendix F: Voorbeelden fusies en 3D-modellen	65

# 1. Inleiding

Een cholesteatoom ontstaat door intrekking of ingroei van de huid van het trommelvlies naar het middenoor, waarbij het een chronische otitis media veroorzaakt. Het is een zeldzame goedaardige aandoening, die destructief groeit. Het kan botweefsel aantasten en zo langzaam structuren in en grenzend aan het middenoor vernietigen, met doofheid, vertigo, intracraniele complicaties of verlamming van de aangezichtsenuw tot gevolg [1,2]. Daarnaast kent de aandoening een recidiefpercentage dat oploopt van 9 tot 70 procent, afhankelijk van de populatiegroep [3]. De behandeling bestaat uit operatieve volledige verwijdering van het cholesteatoom. De precieze anatomische lokalisatie van een recidief is lastig, gezien de benige structuren niet zichtbaar zijn op een diffusion weighted MRI (dw-MRI) scan [4]. Dit is echter wel van belang, omdat het de uitgebreidheid van de operatieve benadering door de KNO-arts bepaalt. [5].

Operatief kan het cholesteatoom, afhankelijk van de locatie, op de drie manieren benaderd worden: volledig transmeetaal, transmeetaal via een retroauriculaire incisie of middels een mastoïdectomie via een retroauriculaire incisie [5–8]. Contact met klinici duidt aan dat er regelmatig gekozen wordt voor een retroauriculaire benadering, terwijl peroperatief blijkt dat volledig transmeatale benadering afdoende zou zijn geweest. Om deze vorm van overbehandeling te voorkomen, zou verbeterde beeldvorming een grote rol kunnen spelen. Door een dw-MRI te fuseren met een CT-scan is het mogelijk de informatie van de benige structuren te combineren met de informatie van de dw-MRI. De onderzoeksvraag die hier uit voortvloeit luidt: 'Welke mogelijkheden voor fusie van dw-MRI en CT voor patiënten met een recidief cholesteatoom zijn beschikbaar en welke methode sluit het meeste aan bij de situatie in Deventer Ziekenhuis?'.  
Uit contact met klinici blijkt dat een verbeterde lokalisatie en toepassing van de beeldvorming voor een recidief cholesteatoom naar verwachting zullen bijdragen aan een betere operatieve planning en een afname van overbehandeling. De klinische voordelen van een volledig transmeatale operatie zijn dat het minder invasief is voor de patiënt ten opzichte van een retroauriculaire benadering en het heeft een kortere

## Technisch Geneeskundige Opdracht

In hoeverre is softwarematige fusie van dw-MRI en CT bij patiënten met een recidief cholesteatoom ten gevolge van een naar binnen groeiend trommelvlies met chronische en destructieve ontsteking mogelijk, ten behoeve van de behandeling?

### Fase I: Software

Opstellen programma van eisen en lijst van wensen

Oriëntatie op diverse fusiesoftware

Toetsting van de diverse fusiesoftware

Fusie mogelijk mits software multimodale fusie ondersteunt, beschikt over een geschikte registratiefunctie en CE-markering

Materialise Mimics Medical 24.0

### Fase II: klinische slag

#### Retrospectief onderzoek

Bepaling lokalisatie en behandeling aan de hand van fusies en 3D-modellen

#### Waardeoordeel

Bepaling zichtbaarheid klinische landmarks  
Bepaling intuïtiviteit en gebruiksvriendelijkheid  
Casestudie

Indicatie dat een fusie van dw-MRI met CT met een 3D-model van toegevoegde waarde is op de huidige beeldvorming in de kliniek

Discussie

Advies

Conclusie

Figuur 1: Flowchart onderzoeksopzet

operatieduur, wat de operatie goedkoper maakt. Daarnaast heeft de chirurg ook een beter beeld van het cholesteatoom, zowel van de locatie als de omvang. Dit leidt tot een grotere kans op volledige verwijdering van het cholesteatoom en een kleinere kans op recidieven. Al deze voordelen pleiten voor een betere beeldvorming voor zowel patiënt als kliniek.

Dit onderzoek wordt uitgevoerd in opdracht van het Deventer Ziekenhuis in samenwerking met de Universiteit Twente. Het onderzoek omvat zowel een zoektocht naar geschikte softwarematige fusiemethoden als een klinische slag, waarbij een indicatie wordt gegeven over de toegevoegde klinische waarde van een softwarematige fusie van dw-MRI en CT. In het verslag zijn deze twee delen onderverdeeld in '*Fase I: Software*' en '*Fase II: Klinische slag*'. Voor de uitvoering van Fase II is er gebruik gemaakt van multimodale fusiebeelden met het softwareprogramma Materialise Mimics Medical versie 24.0 (Mimics). Het algehele doel van dit onderzoek is een bijdrage leveren om overbehandeling van een recidief cholesteatoom, veroorzaakt door tekortkomingen van huidige beeldvorming, tegen te gaan door middel van softwarematige fusie van dw-MRI en CT-scan.



## 2. Achtergrond

### 2.1 Anatomie

Het gehoororgaan kan anatomisch onderverdeeld worden in drie verschillende gebieden: het uitwendig oor, het middenoor en het inwendig oor [9,10].

#### 2.1.1 Uitwendig oor

De *pinna* en de *meatus acusticus externa* behoren tot het uitwendig oor, welke verantwoordelijk zijn voor het opvangen en versterken van geluid en het beschermen van het *membrana tympani* [11]. Hierbij moet gedacht worden aan het constant houden van de temperatuur en vochtigheid van het *membrana tympani*. De *pinna* bestaat voornamelijk uit kraakbeen en huid, terwijl de *meatus acusticus externa* naast huid voornamelijk klierweefsel en haarzakjes bevat. Aan het einde van de gehoorgang, op de grens met het middenoor, zit het *membrana tympani*. Het *membrana tympani* is een dun vlies van 5 µm, bestaande uit drie cellagen en is aan beide oppervlakken bedekt met een eenvoudig plaveiselepitheel dat in zijn geheel meetrilt met geluidsgolven [12]. De functie van het *membrana tympani* is het geleiden en het versterken van het geluid richting de *ossicula auditus* [9,10].

#### 2.1.2 Middenoor

Het middenoor is te verdelen in drie segmenten. Het *epitympanum* bevat het gedeelte dat superieur ligt ten opzichte van het *membrana tympani*. Het *mesotympanum* is het gedeelte dat ter hoogte van het *membrana tympani* ligt. Het *hypotympanum* ligt inferieur ten opzichte van het *membrana tympani* [13]. Het middenoor is omgeven door botweefsel dat het *cavum tympanum* vormt en omvangt de *ossicula auditus* [9,10]. De gehoorbeenteketen bestaat uit de *malleus*, die vastzit aan het *membrana tympani*, gevolgd door de *incus* en de *stapes*. De *malleus* staat in verbinding met de *m. tensor tympani*, een spiertje dat samentrekt bij harde onwenselijke geluiden zoals kauwen of schreeuwen. Door het samentrekken van de *m. tensor tympani* worden geluidsgolven gedempt. Ook staat het middenoor in verbinding met de *nasofarynx* via de *tuba auditiva*. Deze *tuba* houdt de luchtdruk in het middenoor gelijk aan de luchtdruk in de *meatus externa*. Indien de *tuba auditiva* verstopt raakt, zal er een vacuüm optreden in het middenoor waardoor de geluidsconductiviteit af zal nemen [9,10,14].

In het middenoor vindt een impedantiëtransformatie plaats die wordt gerealiseerd door diverse mechanismen. Het eerste mechanisme relateert aan het verschil in grootte tussen het *membrana tympani* en de *stapes* [6]. Dezelfde kracht waarmee de geleiding begon is bij de *stapes* over een kleiner oppervlak gecentreerd ten opzichte van het *membrana tympani*. Een ander mechanisme dat hier een bijdrage aan levert, betreft het hefboomsysteem van de *ossicula auditus*. Ook hierdoor wordt de kracht en geluidsdruk vergroot [15].

#### 2.1.3 Inwendig oor

Het inwendig oor bevat het vestibulocochleaire orgaan, dat verantwoordelijk is voor het verwerken van geluid en het evenwicht. Middels een ovaal en een rond venster is het inwendig oor verbonden met het middenoor. Inkomende geluidsgolven worden via de *stapesvoetplaat* mechanisch doorgegeven aan het *fenestra vestibuli*. Aan de *stapes* zit de *m. stapedius* verbonden die te harde mechanische slagen reduceert door de *stapes* weg te trekken van het *fenestra vestibuli*, welk fenomeen de stapediusreflex heet [16].

#### 2.1.4 Innervatie

Het gehoororgaan kent een aantal nabijgelegen zenuwen. In de *meatus acusticus internus* ligt de *n. facialis* en zowel de cochleaire als vestibulaire vertakkingen van de *n. vestibulocochlearis*. De vestibulaire tak zal

het vestibulaire ganglion vormen en het vestibulaire systeem innervieren bij de *ampullae* van de *ducti semicircularis*, *utricleus* en *sacculus*. De cochleaire tak eindigt ook in het middenoor, welke de organen van Corti innerveert. De *n. facialis* ligt in het *canalis facialis* en loopt door naar het middenoor. Hier loopt de *n. facialis* aan de posterieure zijde van het middenoor in het mastoïd. Een vertakking van de *n. facialis*, genaamd de *n. chorda tympani* loopt in het *cavum tympani* tussen de *incus* en *malleus* door. De *n. chorda tympani* is sensorisch en innerveert de smaakpapillen van tweederde van de tong. De *n. facialis* innerveert spieren in het gelaat. Daarnaast innerveert deze zenuw ook een van de twee spiertjes in het middenoor, namelijk de *m. stapedius*. De *canalis facialis* eindigt bij het *foramen stylomastoideum* [9,10,17].

### 2.1.5 Vascularisatie

De grootste arterie die nabij het binnen- en middenoor loopt is de *a. carotis interna* [9,10]. Hij komt vanaf caudaal en loopt anterieur en lateraal van het middenoor. De *a. carotis interna* maakt ter hoogte van de *tuba auditiva* een bocht en loopt daarna minder in de craniale richting dan in de anterieure richting. De *a. carotis interna* wordt door een dun stukje bot gescheiden van het middenoor, welke de anterieure wand van het middenoor vormt [9,10]. Ook de *v. jugularis interna* loopt dicht bij het middenoor [9,10]. Aan de caudale kant ligt deze vene in hetzelfde fibrotische omhulsel als de *a. carotis interna*. Aan de posterieure kant van het middenoor loopt de *sinus sigmoïdeus*. Deze gaat over in de *bulbus* van de *v. jugularis interna*. Deze *bulbus* ligt dicht aan het oppervlak van de inferieure wand van het middenoor [9,10].

## 2.2 Pathologie

Een cholesteatoom is een cysteuze massa wat gevormd wordt uit meerlagig plaveiselepitheel in het middenoor [18,19]. Wanneer er sprake is van een abnormale verhoorning door een overmatige productie van keratine is er sprake van hyperkeratose. Deze hyperkeratose en het overtollige keratinedebris resulteert in een cysteuze massa met een ontstekingsreactie tot gevolg. Epitheliale invasie bij een cholesteatoom is een belangrijk kenmerk van de ziekte. Het cholesteatoom is een goedaardige aandoening die destructief groeit en botweefsel kan aantasten en zo langzaam structuren in en grenzend aan het middenoor kan vernietigen [18,19].

De manier waarop een cholesteatoom ontstaat is tot op heden nog niet volledig bekend. Wel zijn er momenteel vier theorieën bekend: invaginatie, basale cel hyperplasie, metaplasie (papillaire ingroei) en epitheliale invasie [18,19]. De theorie van invaginatie wordt momenteel beschouwd als het primaire mechanisme voor de vorming van een primair verkregen cholesteatoom [18,19]. Anatomische en pathologische aandoeningen kunnen de functie van de *tuba auditiva* belemmeren en daarmee de druk van de middenoorruimte verstoren. Dit kan leiden tot een negatieve druk, wat ervoor zorgt dat de *membrana tympani* structureel verzwakt raakt. Deze verzwakking treedt voornamelijk op in het zwakkere deel van de *membrana tympani*: het *pars flaccida* of het membraan van Shrapnell. Dit gebied zit boven de aanhechting van de hamersteel en bestaat uit twee lagen epitheel, in tegenstelling tot de rest van het *membrana tympani* wat uit drie lagen bestaat [20]. Door deze negatieve druk kan het *membrana tympani* progressief intrekken richting het middenoor. Dit resulteert in een verslechtering van epitheliale migratie en de schoonmaak van keratinedebris, waardoor het keratinedebris accumuleert. Bacteriële proliferatie en infectie van het opgehoopte afval vormen een *biofilm* die leidt tot een chronische infectie door de cytokine-gemedieerde ontstekingsreactie en epitheliale proliferatie [18,19].

De theorie van basale cel hyperplasie beschrijft een verandering in de basale membraan van het *pars flaccida*, resulterend in geïnverteerde epitheelproliferatie richting het middenoor [18,19]. De theorie van metaplasie suggereert dat eenlagig plaveiselepitheel transformeert naar keratiniserend epitheel. De epitheliale invasie theorie beschrijft dat een cholesteatoom gevormd wordt door migratie van het *membrana tympani*, doordat er een perforatie aanwezig is. Het keratiniserend plaveiselepitheel van het *membrana*

*tympani* zou dan door deze perforatie groeien. De perforatie kan zijn ontstaan door trauma of een medische ingreep [18,19].

Naast de vorming van een primair cholesteatoom is het mogelijk dat een cholesteatoom na behandeling terug groeit. Dit kan op twee manieren: er kan een recidief ontstaan waarbij het ziekteproces zich herhaalt of een residu waarbij het cholesteatoom tijdens de operatie niet in zijn geheel is verwijderd en opnieuw uitgroeit. [21].

### 2.2.1 Botresorptie

Een cholesteatoom groeit destructief en stimuleert botresorptie. Er zijn verschillende mechanismen die de stimulatie van botresorptie kunnen verklaren. Eén mechanisme beschrijft dat de botresorptie wordt veroorzaakt door een adequate drukverandering in het *cavum tympani*. *In vitro* is er al aangetoond dat de drukverandering osteoclasten activeert [21]. Een andere mogelijke oorzaak van botresorptie ligt bij de cytokine-gemedieerde ontstekingsreactie. De enzymatische dissolutie wordt vooral veroorzaakt door matrix metalloproteinases (MMP's). MMP's breken verschillende enzymen af in de extracellulaire matrix. Van MMP-2 en MMP-9 is aangetoond dat deze tot expressie komen in de suprabasale epitheliale laag van een cholesteatoom. Bovendien is aangetoond dat TNF- $\alpha$  een belangrijke cytokine is in het proces van botresorptie [21].

Botresorptie kan zowel plaatsvinden in het mastoïd als bij de *ossicula auditus*. Wanneer de *ossicula auditus* worden aangetast, zal het geluid niet meer goed worden doorgegeven, waardoor er gehoorverlies ontstaat. Dit wordt geleidingsgehoorverlies genoemd. Na verloop van tijd kan de *cochlea* ook beschadigd raken. Het binnenoor kan daardoor blootgesteld worden aan een ontstekingsreactie. Dit resulteert in schade aan structuren in het binnenoor zelf, zoals zintuigcellen en leidt tot onherstelbaar, perceptief gehoorverlies [14]

## 2.3 Operatietechnieken

De behandeling bestaat uit operatieve volledige verwijdering van het cholesteatoom, maar omdat de aandoening een hoog recidiefpercentage van 9 tot 70 procent kent is periodieke controle na 1, 3 en 5 jaar op een recidief noodzakelijk met een diffusion weighted MRI (dw-MRI) scan [x]. Deze scan kan een recidief vanaf 3mm aantonen, maar de precieze anatomische lokalisatie van het recidief ten opzichte van omliggende structuren is lastig gezien de benige structuren niet zichtbaar zijn op deze scan [x]. Dit is echter wel van belang omdat het de uitgebreidheid van de operatieve benadering door de KNO-arts bepaalt. Afhankelijk van de locatie zijn er drie verschillende benaderingen mogelijk: volledig transmeataal, transmeataal via een retroauriculaire incisie of een combined approach (via mastoïdectomie en transmeataal via een retro-auriculaire incisie) [8]. Indien het recidief zich bevindt in het *hypotympanum* of het *mesotympanum* is een transmeatale aanpak in de meeste gevallen geschikt. Indien het recidief in het *epitympanum* zit, zal er een mastoïdectomie moeten plaatsvinden [6,7].

Een volledig transmeatale ingreep is minder invasief voor de patiënt vergeleken met een mastoïdectomie en brengt daardoor minder risico en ongemak mee voor de patiënt [22]. Een volledig transmeatale ingreep heeft daarom waar mogelijk de voorkeur ten opzichte van een mastoïdectomie. Gevolgen en risico's zoals napijn van de operatie, zwelling, het naar buiten staan van de oorschelp, eventuele wondinfecties en maandenlange gevoelsverlies in de oorschelp worden bij een volledig transmeatale operatie vermeden. Daarnaast is de operatieduur van een transmeatale operatie korter en dat maakt de operatie goedkoper. Dit leidt tot een grotere kans op volledige verwijdering van het cholesteatoom en dus een kleinere kans op recidiveren. [22].

### 2.3.1 Volledig transmeetaal

Bij een volledig transmeatale operatie zal de operatie enkel uitgevoerd worden via de *meatus acusticus externa*. Via een dorsale incisie in de benige gehoorgang ('Rosen-incisie') zal de huid van de gehoorgang achterwand worden afgeschoven waardoor het *membrana tympani* uit de *sulcus* kan worden gelift om toegang te verkrijgen tot het *cavum tympani*. Vervolgens kan er een trechter worden gefixeerd in de *meatus acusticus externa*, waardoor de KNO-arts met een microscoop stabiel kan opereren en het cholesteatoom voorzichtig kan verwijderen. Daarnaast is het ook mogelijk om met een starre microscoop te opereren. Zodra het cholesteatoom verwijderd is, zal het opengeklapte *membrana tympani* terug worden geplaatst. Daarnaast kan er ook volledig transmeetaal worden geopereerd via een retroauriculaire incisie, waarbij de oorschelp naar ventraal wordt geklapt.

### 2.3.2 Mastoïdectomie

Voor een mastoïdectomie zal er ook een retroauriculaire incisie gemaakt worden, waarbij de oorschelp naar ventraal wordt geklapt. Hierdoor is zowel de *meatus acusticus externa* als het gebied van de temporaal bot dorsaal van het oor goed zichtbaar. De benadering van het cholesteatoom kan plaatsvinden met een attico-antrotomie (AAT) of met een *Combined Approach Tympanoplasty* (CAT) [6]. Bij een AAT wordt het betrokken *membrana tympani* intact gelaten, terwijl het *membrana tympani* bij een CAT wordt opengeklapt. Beide benaderingen worden met behulp van een microscoop uitgevoerd. Het voordeel van een mastoïdectomie is dat er meer zicht in het *cavum tympani* kan worden gerealiseerd door het uitboren van het mastoïd [23]. Een mastoïdectomie moet secuur worden uitgevoerd. Belangrijke structuren zoals de *sinus sigmoidus*, de *nervus facialis* en de duraplaat zijn gevoelige structuren die eveneens fungeren als *landmarks* tijdens het uitboren. De benige posterieure gehoorgangwand wordt waar mogelijk intact gehouden tijdens de operatie. Zodra het mastoïd volledig is uitgeboord en het *tympanum* bereikt is, kan de chirurg het cholesteatoom verwijderen. Na verwijdering van het cholesteatoom wordt de mastoïdholte tegenwoordig vaak opgevuld met verzameld bot(stof) en/of met bioactief glas danwel met hydroxyapatiet granules. Na de reconstructie van het mastoïd, zal ook het *membrana tympani* de *meatus acusticus externa* en de retroauriculaire incisie worden hersteld [6,23].

## 2.4 Beeldvorming

Het diagnosticeren van een recidief cholesteatoom wordt gedaan met een dw-MRI [24]. Een cholesteatoom vertoont diffusierestrictie en zal daarom op een b1000-afbeelding wit kleuren. Het nadeel van de dw-MRI is dat de omliggende benige structuren niet zichtbaar zijn, terwijl deze wel van belang zijn voor de lokalisatie in het *cavum tympani* of mastoïd. Om de relatie met de benige structuren te bepalen, wordt de recente dw-MRI vergeleken met een oude CT-scan die reeds preoperatief gemaakt is bij het primaire cholesteatoom. Het nadeel hiervan is dat deze globale vergelijking niet altijd accuraat is.

Een optie voor de verbetering van de beeldvorming van een cholesteatoom is het fuseren van de dw-MRI met een CT-scan. Bij een dergelijke fusie is het mogelijk om de informatie van de benige structuren die zichtbaar zijn op een CT te combineren met de informatie over de aanwezigheid van het cholesteatoom op de dw-MRI. Meerdere mogelijkheden voor de fusie van CT en dw-MRI zijn mogelijk, maar de uitdaging hierbij is het kiezen van de meest geschikte optie [24].

### 2.4.1 Computed Tomography

Het principe van *Computed Tomography* (CT) berust op ioniserende straling, bestaande uit fotonen met een hoge energie [25]. Een CT-scanner zendt de straling door het lichaam heen en detecteert vervolgens de intensiteit van de gepasseerde fotonenbundel. De fotonen gaan op diverse manieren een interactie aan met het lichaam, zoals absorptie en verstrooiing. Al deze interacties zijn te relateren aan weefseleigenschappen en hebben invloed op de intensiteit van de fotonenbundel. Structuren met een hoge

dichtheid absorberen meer fotonen ten opzichte van structuren met een lage dichtheid. Aan de hand van de interacties van de fotonen in het lichaam, is het mogelijk om attenuatiecoëfficiënten van structuren te bepalen middels tomografie en reconstructie. Hierdoor worden weefsels met een hoge dichtheid wit zichtbaar op een CT-scan en luchthoudende structuren zwart. Dit houdt in dat de benige structuren duidelijk te herkennen zijn op een CT-scan [26].

Er zijn verschillende manieren om een fotonenbundel door het lichaam te zenden. Eerder werd er enkel gebruikgemaakt van *single slice* (SSCT) technieken, zoals een *parallel beam* of een *fan beam* [17,26]. Om een driedimensionaal beeld te kunnen realiseren, draaiden de bronnen van de bundels en de bijbehorende detectoren om het lichaam heen. Hierdoor kan er na reconstructie één tweedimensionale afbeelding worden gemaakt van het lichaam. Door meerdere afbeeldingen achter elkaar te nemen, is het mogelijk om een driedimensionaal beeld te realiseren van het lichaam. Een ontwikkeling die volgde op de SSCT is de *multiple slice* CT (MSCT). Hierbij wordt hetzelfde principe toegepast, maar kunnen er meerdere afbeeldingen per rotatie worden genomen. Dit draagt bij aan een snellere scan en een lagere stralingsdosis. Een techniek die minder wordt toegepast in de diagnostiek is *cone beam* CT (CBCT). Een divergente kegelvormige bundel wordt gezonden door het lichaam en wordt gedetecteerd door een groter veld aan detectoren. De bundel en detectoren roteren en hebben maar één rotatie nodig om het hele gezichtsveld driedimensionaal te kunnen vastleggen. De stralingsdosis zal lager zijn bij een CBCT-scan ten opzichte van een conventionele CT-scan, maar het contrast en resolutie van de weke delen is lager. Voor informatie over botstructuren is deze scan geschikt [17,26].

#### 2.4.2 Magnetic Resonance Imaging

*Magnetic Resonance Imaging* (MRI) is een beeldvormingstechniek, waarbij gebruik wordt gemaakt van kernspinresonantie [27]. Atoomkernen met een oneven aantal protonen of neutronen hebben de fysische eigenschap dat ze spinnen om hun eigen as. Deze tolbeweging heet precessie. Een voorbeeld van een dergelijk atoom is het waterstofatoom. Op basis van het principe waarin een ronddraaiende lading, een magnetisch veld veroorzaakt, kan een spinnende kern gezien worden als een klein magneetje.

Vrijwel alle lichamelijke weefsels bevatten deze spinnende waterstofkernen. Door het aanbrengen van een extern, statisch magnetisch veld, zal de som van de richtingen van de waterstofkernen naar een specifieke richting wijzen. Als resultaat geeft deze som de netto magnetisatie vector (NMV) weer. De volgende stap in het proces is het zenden van een excitatiepuls. Dit is een elektromagnetische radiogolf die exact dezelfde frequentie heeft als de Larmorfrequentie van de waterstofkernen, waardoor de kernen flippen. De Larmorfrequentie is de precessiefrequentie van de atoomkernen. Deze frequentie neemt toe naarmate het externe magnetische veld groter wordt. Afhankelijk van de sterkte en de duur van de puls, flipt de precessie van de kernen verder van de oorspronkelijke richting, evenals de NVM. Om de invloed van de puls op de NVM simpel te kunnen kwantificeren wordt deze in een roterend assenstelsel beschouwd (aangegeven met  $X'$ ,  $Y'$  en  $Z'$ ). Op deze manier staat de hoek van de precessie vast. Zo is het mogelijk om een puls toe te dienen die de NVM 90 graden of 180 graden kantelt. Combinaties van dergelijke 90 graden en 180 graden pulsen leiden tot diverse soorten sequenties [25].

Wanneer de NMV 90 graden kantelt is er sprake van nutatie [27]. Na de nutatie zal de NMV weer terug relaxeren naar de oorspronkelijke richting in het  $Z'$ -vlak. Hierbij komt energie vrij in de vorm van radiogolven met de Larmorfrequentie van de kernen. De MRI-scanner bevat antennespoelen die deze radiogolven detecteren en gebruiken deze voor de uiteindelijke beeldvorming. De tijdsduur van deze relaxatie heet T1 en is afhankelijk van het weefsel. T2-relaxatie treedt op na het geven van een 180-graden puls na een 90-graden puls, waarbij de magnetische vectoren uit fase gaan lopen ten opzichte van elkaar. Hieruit is een sinusvormig signaal terug te zien in het  $X'Y'$ -vlak, waarvan de amplitude in logaritmisches verband afneemt.

T2 is dan af te lezen uit de tijd die het kost totdat er nog 37% van de oorspronkelijke amplitude aanwezig is. Het optimaliseren van het T1- en of T2-signalen is vervolgens mogelijk door de echotijd en de repetitietijd op de gewenste manier af te stellen [27].

Naast het afstellen van signalen is het ook mogelijk om bepaalde plakken of zelfs lijnen te selecteren. Met behulp van gradiënten in het X'- of Y'-vlak is het mogelijk om lokaal een verhoogd of verlaagd magnetisch veld te creëren, waardoor de Larmorfrequentie per locatie varieert [27]. Hiermee is het dus mogelijk om met een bepaalde puls frequentie een klein stukje weefsel te laten exciteren. Met dit principe wordt positiecodering gerealiseerd van kleine 3D-volumes genaamd voxels. Uiteindelijk kan dan per voxel een T1-tijd of een T2-tijd gevonden worden, afhankelijk van het weefsel in deze voxel. Door hier een grijswaarde aan te verbinden kunnen digitale afbeeldingen verkregen worden [27].

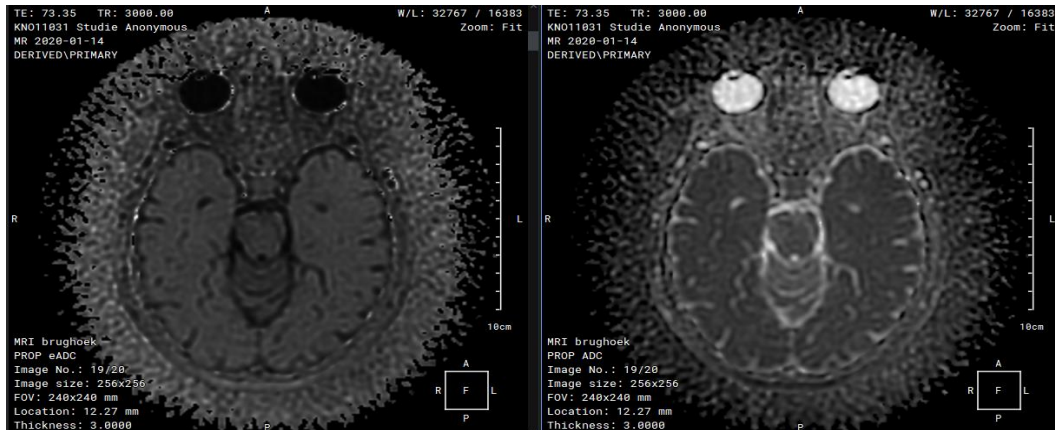
### 2.4.3 dw-MRI

dw-MRI is gebaseerd op het isoleren van een artefact, dat voor kan komen bij T1- of T2-scans [25]. Zowel voor als na de excitatiepuls wordt er een lineair gevarieerd magneetveld opgewekt door de zogeheten gradiëntpulsen. De gradiënt van dit magneetveld loopt over de X-as. Het magneetveld na de excitatiepuls is precies tegengesteld aan die van voor de excitatiepuls, maar heeft wel dezelfde sterkte. Op deze wijze neutraliseren de opgewekte magneetvelden elkaar, wat te zien is in de fases van de precessiebeweging van de kernen. Doordat de magnetische veldsterkte varieert over de X-as, zal er ook een faseverschil van de kernspinresonantie ontstaan over de X-as. De tegengestelde gradiënt zorgt er vervolgens voor dat alle deeltjes weer ongeveer in fase zullen rondtollen en zo een sterke echo creëren. Dit principe is gebaseerd op het idee dat alle deeltjes op hun plek blijven en niet bewegen in de tijd tussen de twee gradiënt pulsen. Echter, door diffusie zullen deeltjes rond bewegen in het weefsel. Hierdoor zullen deeltjes door de eerste gradiëntpuls een bepaalde *faseshift* krijgen die niet goed gecorrigeerd wordt door de tweede gradiëntpuls, omdat ze van plek verschoven zijn. De gemeten echo zal zo op locaties met veel diffusie zwakker zijn dan op locaties met minder diffusie, welke dus afhankelijk is van de diffusieconstante. De verzwakking van de echo kan per voxel bepaald worden. Zo kan een afbeelding worden gerealiseerd met grijswaarden die de mate van diffusie weerspiegelen [25].

#### 2.4.3.1 Apparent Diffusion Coefficient

De *Apparent Diffusion Coefficient* (ADC) is een belangrijke kwantitatieve biofysische parameter van dw-MRI [28]. De ADC, ook wel schijnbare diffusiecoëfficiënt, is een waarde welke weergeeft hoeveel signaal een volume geeft na de tweede gradiëntpuls, ten opzichte van de eerste gradiëntpuls. Bij diffusie met verplaatsing over een relatief grote afstand, met weinig tussenmembranen, is de ADC het grootst en zal er nauwelijks signaal optreden. In hoog cellulair weefsel, zoals een cholesteatoom, vindt diffusierestrictie plaats en zullen de waterstofdeeltjes na de gradiëntverandering gecompenseerd worden. Dit uit zich in veel signaal en een lichtere grijs tint. Al deze grijswaarden kunnen gegenereerd worden tot een ADC-kaart, zoals in figuur 2. De ADC-kaart wordt logaritmisch teruggerekend, aangezien de signaalintensiteiten zich in exponentieel verband manifesteren. De resolutie van de ADC-kaart zal relatief laag zijn, doordat de kaart gebaseerd is op teruggerekende waarden [28].

Het genereren van een ADC-kaart kan op twee manieren: met een exponentiële ADC-kaart (eADC) en een conventionele ADC-kaart (ADC).



Figuur 2: Links: Een exponentiële ADC, welke laat zien dat een hyperdiffuus weefsels, zoals oogballen, geen echosignaal geven. Rechts: een conventionele ADC, welke de inverse van de eADC is. Hier geven hyperdiffuus weefsels echosignaal.

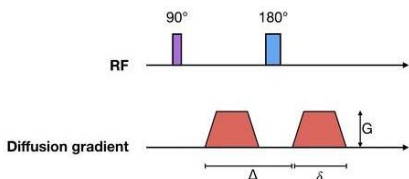
Een exponentiële ADC-kaart wordt verkregen met behulp van het dw-MRI-signaal en de b-waarde. De diffusie-intensiteiten worden logaritmisch verwerkt met behulp van de volgende formules [29]:

$$S_{DWI} = S_0 e^{-b \cdot ADC} \Rightarrow S_{exp} = e^{-b \cdot ADC} = \frac{S_{DWI}}{S_0}$$

### 2.4.3.2 De b-waarde

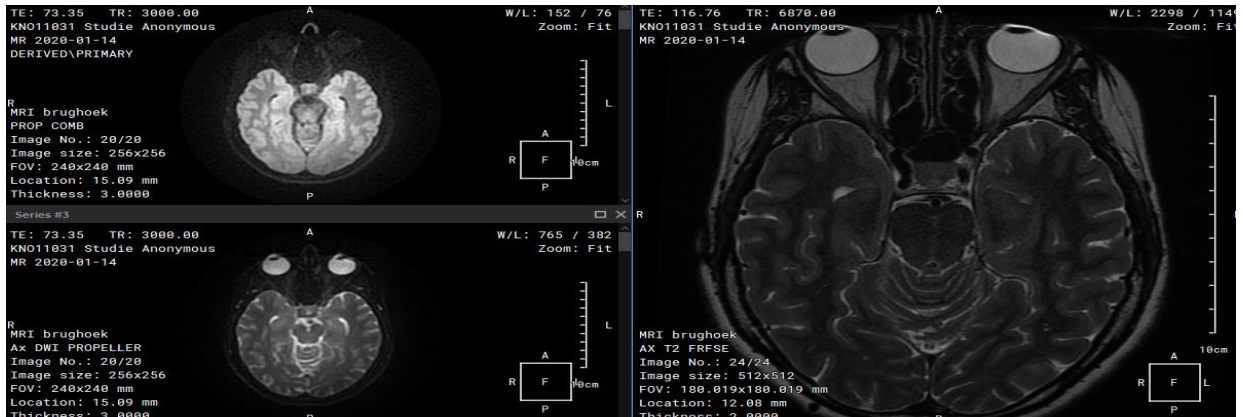
Tussen het maken van de b0- en b1000-opnames zit een tijdsinterval [30]. Binnen dit tijdsinterval worden tegenovergestelde gradiëntpulsen gestuurd en wordt het gradiëntveld symmetrisch gedraaid. Hierdoor gaan de gediffundeerde waterstofdeeltjes uit fase lopen en geven ze minder echosignaal af. De eerste opname, de b0-opname, vindt plaats voor het draaien van de gradiëntvelden en is vergelijkbaar met een 'gewone' T2\*-gewogen opname zonder diffusieverzwakking. Vervolgens vindt het dw-MRI-proces plaats, waarbij de waterstofdeeltjes diffunderen, de gradiëntpulsen worden gegeven en het magneetveld 180 graden zal draaien. De tijd tussen de twee gebalanceerde gradiëntpulsen maken het tijdsinterval [30].

De b-waarde geeft een indicatie in hoeverre het bovenstaande proces is gevorderd [30]. De b-waarde van een dw-MRI is naast de tijd tussen de 2 tegenovergestelde gradiëntpulsen ook afhankelijk van de duur en de amplitude van de gradiëntpulsen. Hoe groter deze parameters, hoe groter de b-waarde. Een grote b-waarde leidt tot een grotere afname van het echosignaal van diffuus weefsel. Bovendien zorgt een hogere b-waarde voor een groter diffusiecontrast. Sterkere, langere pulsen dwingen relatief meer waterstofkernen tot excitatie wat leidt tot meer echosignaal van niet-diffuus weefsel waardoor het contrast groter wordt [30].



Figuur 3: De b-waarde is te benaderen met de volgende formule:  $b = \gamma^2 G^2 \delta^2 (\Delta - \delta/3)$ . Hierbij is  $G$  de amplitude van de gradiëntpulsen,  $\delta$  de duur van de pulsen,  $\Delta$  het tijdsinterval tussen de pulsen en  $\gamma$  het gyromagnetische ratio [31].

De afstelling van de b-waarde is een nuttige manier om de focus te verleggen tussen hyper- en hypodiffuus weefsel [32]. Het nut van een hoge b-waarde is dat het kleinere diffusieafstanden en langzaam bewegende watermoleculen beter detecteert. Het nadeel van een te grote b-waarde, is dat de spatiële resolutie afneemt. Een lage b-waarde daarentegen maakt het contrast groter bij hyperdiffuus weefsel [32].



Figuur 4: Linksboven: een b1000-opname, te herkennen aan de donkere ogen. Rechts: een T2 gewogen opname, vergelijkbaar met een b0-opname welke linksonder is te zien.

### 2.4.3.3 dw-MRI in de kliniek

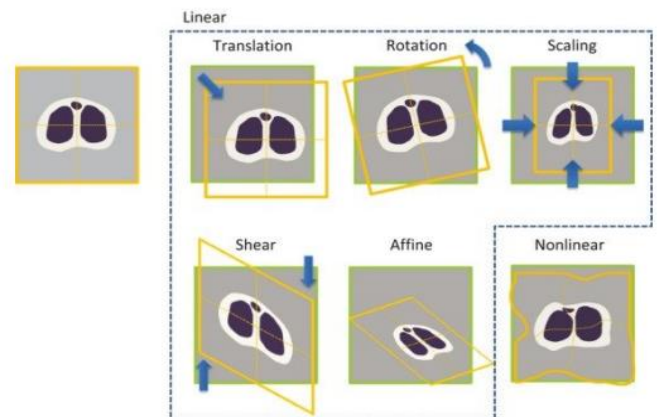
De b0- en b1000-informatie biedt de mogelijkheid om ADC-waarden te berekenen en een ADC-kaart te genereren [30]. Hoewel een ADC-kaart een lage resolutie heeft, weerspiegelt het duidelijk waar diffusie plaatsvindt en waar diffusierestictie aanwezig is. Zodoende wordt de begrenzing van een cholesteatoom scherper weergegeven op een ADC-kaart dan op een b0- of b1000-scan. Hierdoor heeft de ADC-kaart een toegevoegde waarde aan de accuraatheid van de diagnose [28]. De combinatie van een eADC-kaart, b1000-afbeelding en een T2-scan omvangt de optimale informatie voor het diagnosticeren van een cholesteatoom.

## 2.5 Registratie

Voor de fusie van multimodale beelden is de registratie de belangrijkste stap [33]. Bij registratie is er altijd sprake van een *moving image*  $M(x)$  en *fixed image*  $I(x)$ , welke gepositioneerd kunnen worden in een Cartesisch assenstelsel. In dit assenstelsel kunnen transformaties uitgevoerd worden om de beelden over elkaar heen te leggen. Er zijn twee soorten transformaties: *rigid* en *non-rigid* transformaties. *Rigid* transformaties veranderen de vorm en de grootte van het beeld niet. *Non-rigid* transformaties veranderen wel de grootte, maar niet de vorm. Daarnaast kunnen de transformaties onderverdeeld worden in lineaire en niet-lineaire registratie [33].

### 2.5.1 Lineaire registratie

Onder de lineaire registratie vallen verschillende transformaties [33]. Naast de geometrische transformaties, translatie en rotatie, kan het beeld geschaald worden in grootte. Ook zijn *shear* transformaties en *affine* transformaties mogelijk. Bij een *shear* transformatie worden lijnen parallel van elkaar verschoven. Eén vaste lijn kent geen verschuiving en de verschuiving van lijnen parallel aan de vaste lijn wordt groter naarmate de afstand tot de vaste lijn toeneemt. De verschuiving van de parallelle lijnen is aan weerszijde gespiegeld. Een *affine* transformatie is een combinatie van translatie, rotatie, schaling en een *shear* transformatie [33].



Figuur 5: Vormen van lineaire transformaties [33].



### 2.5.2 Niet-lineaire registratie

Een niet-lineaire registratie wordt gebruikt wanneer een *rigid* transformatie tussen twee sets punten niet mogelijk is. Door beweging van interne structuren is er sprake van plaatselijke deformaties waar rekening gehouden mee moet worden. Dit kan door *non-rigid* transformaties. Voor de plaatselijke deformatie wordt een model opgesteld met behulp van *B-splines* [34]. Aan de hand van de *B-spline curves* wordt een transformatie matrix opgesteld voor de lokale deformatie. Deze matrix dient gecombineerd te worden met de globale transformatie matrix [33,34]. In dit onderzoek wordt enkel gebruik gemaakt van translatie en rotatie. Er is geen sprake van lokale anatomische veranderingen die vragen om niet-lineaire registratie.

### 2.5.3 Intensity based registration

De *intensity based registration* is geschikt voor zowel monomodale fusies, als voor multimodale fusies. Gezien het onderzoek gericht is op het fuseren van MRI- met CT-beelden, is er sprake van multimodale fusie. Om de transformatiematrix te vinden, kan gebruik worden gemaakt van het *mutual information* principe. Ondanks dat grijswaarden uit twee afbeeldingen niet overeenkomen, kunnen de patronen die de pixels maken wel overeenkomen. Een toepasbaar voorbeeld in dit onderzoek is de *cochlea*. Op de CT-scan zal deze een lage grijswaarde krijgen en op een T2-MRI juist een hoge grijswaarde. De vorm van de *cochlea* en daarmee het patroon van de grijswaarden komen wel overeen.

Op basis van de *mutual information* kan een registratie gerealiseerd worden [33,35]. De *Shannon mutual information* is een parameter die de mate van *mutual information* van twee afbeeldingen kwantificeert. Deze maat is gebaseerd op de *Shannon entropy* 'H':

$$H = - \sum p_{i,j} \log p_{i,j}$$

De formule beschouwt twee pixels in twee afbeeldingen. De grijswaarden van deze pixels zijn gedefinieerd als 'i' en 'j'. De term  $p_{i,j}$  is de kans dat de eerste pixel een grijswaarde 'i' heeft en het tweede pixel een grijswaarde 'j', in hun respectievelijke afbeeldingen. Door de kans  $p_{i,j}$  te vermenigvuldigen met de logaritme van deze kans en de som hiervan te nemen voor alle pixels, wordt de gezamenlijke entropie berekend. De entropie kan ook van één afbeelding berekend worden. In dit geval zou  $p_{i,j}$  vervangen worden door  $p_i$ .

Om tot een maat te komen voor de *mutual information* wordt de entropie van de individuele afbeeldingen van de gezamenlijke entropie afgetrokken. *Mutual information* 'I' van afbeeldingen A en B wordt als volgt gedefinieerd:

$$I(A, B) = \sum_{a \in A} \sum_{b \in B} p_{AB}(a, b) \log \frac{p_{AB}(a, b)}{p_A(a) \cdot p_B(b)}$$

De waarde van 'I' laat zien in hoeverre een afbeelding goed geregistreerd is. Het laat de statistische afhankelijkheid zien van de gebeurtenis dat in afbeelding A het pixel een grijswaarde a heeft en de gebeurtenis dat in afbeelding B hetzelfde pixel een grijswaarde b heeft. Op het moment dat twee afbeeldingen goed geregistreerd zijn en er naar een pixel wordt gekeken dat bot representeert, zal de kans dat dit pixel wit wordt op de CT-scan gerelateerd zijn aan de kans dat dit pixel zwart wordt op de MRI-scan.

De *moving image* wordt in een iteratief proces over de *fixed image* bewogen. Bij elke herhaling wordt de *mutual information* berekend. Als de *mutual information* een vastgestelde drempelwaarde bereikt, stopt het proces. De mate van *mutual information* is dan dusdanig hoog dat de afbeeldingen goed overeenkomen. Ook zou het iteratieve proces compleet doorlopen kunnen worden om zo de maximaal haalbare *mutual information* en daarmee de best mogelijke transformatiematrix te vinden [33,35].

### 2.5.4 Key point based registration

Bij *key point based registration*, ook wel *feature-based registration* genoemd, worden de afbeeldingen aan de hand van zogenaamde *key points* geregistreerd. *Key points* zijn posities in het beeld met bepaalde gewenste eigenschappen. Het is belangrijk dat deze punten in beide beelden goed detecteerbaar zijn.

Daarnaast is het van belang dat deze punten reproduceerbaar, ongevoelig zijn voor ruis en dat de structuur als punt of stip te zien is op het beeld. Wanneer een structuur een lijn is, wordt het lastiger om hetzelfde punt op deze lijn als *key point* aan te stellen op de twee scans [33]. In dit onderzoek wordt met name gebruik gemaakt van automatische registratiemethodes en niet *key point based registration*.

### 3. Methode

De onderzoeksvraag luidt: ‘Welke mogelijkheden voor fusie van dw-MRI en CT voor patiënten met een recidief cholesteatoom zijn beschikbaar en welke methode sluit het meeste aan bij de situatie in Deventer Ziekenhuis?’. Dit onderzoek bestaat uit twee fases. In fase I wordt er onderzocht welke mogelijkheden voor fusie van dw-MRI en CT er beschikbaar zijn. Vervolgens wordt in fase II de klinische slag geslagen om de software te beoordelen.

#### 3.1 Fase I: Software

Fase 1 bestaat uit drie stappen. Allereerst is er een programma van eisen en een lijst van wensen opgesteld. Vervolgens is er georiënteerd op diverse fusiesoftwares, die tenslotte getoetst zijn aan het programma van eisen.

Dankzij de huidige literatuur, eigen ervaringen en klinische inzichten van medisch specialisten, zijn tekortkomingen van de huidige beeldvorming aan het licht gekomen. Uit deze inzichten is een programma van eisen opgesteld (zie tabel 1) en is deze aangevuld met een lijst van wensen (zie tabel 2). De oriëntatie op diverse fusiesoftwares heeft plaatsgevonden op het internet en in de literatuur. Daarnaast hebben specialisten opties voor softwares geleverd. Vervolgens is onderzoek gedaan naar de gevonden softwares, door deze proefondervindelijk te toetsen aan het programma van eisen.

Programma van eisen				
Technisch		Klinisch		
Multimodale fusie CT & MRI	Geautomatiseerde fusie	Wet op Medische Hulpmiddelen (WMH)	CE-markering	Betaalbaar
De multimodale fusie van CT en MRI vergt co-registratie van de twee beelden [36].	Minimaliseert de arbeidsintensiviteit voor de radiologen en bevordert de reproduceerbaarheid door een verminderde interwaarnemingsvariatie.	Het product mag geen gevaar zijn voor de klinische toestand of veiligheid van de patiënt.	Hiermee wordt bijgedragen aan de waarborging van kwaliteit van medische hulpmiddelen [37,38].	Software mag niet duur zijn of dermate arbeidsintensief zijn zodat de arbeidskosten hoog worden.

Tabel 1: Overzicht programma van eisen. Voor onderbouwing: zie appendix A.

Lijst van wensen			
Gebruiksvriendelijkheid en intuïtief	Validiteit	Reproduceerbaarheid	Algemeen toepasbaar

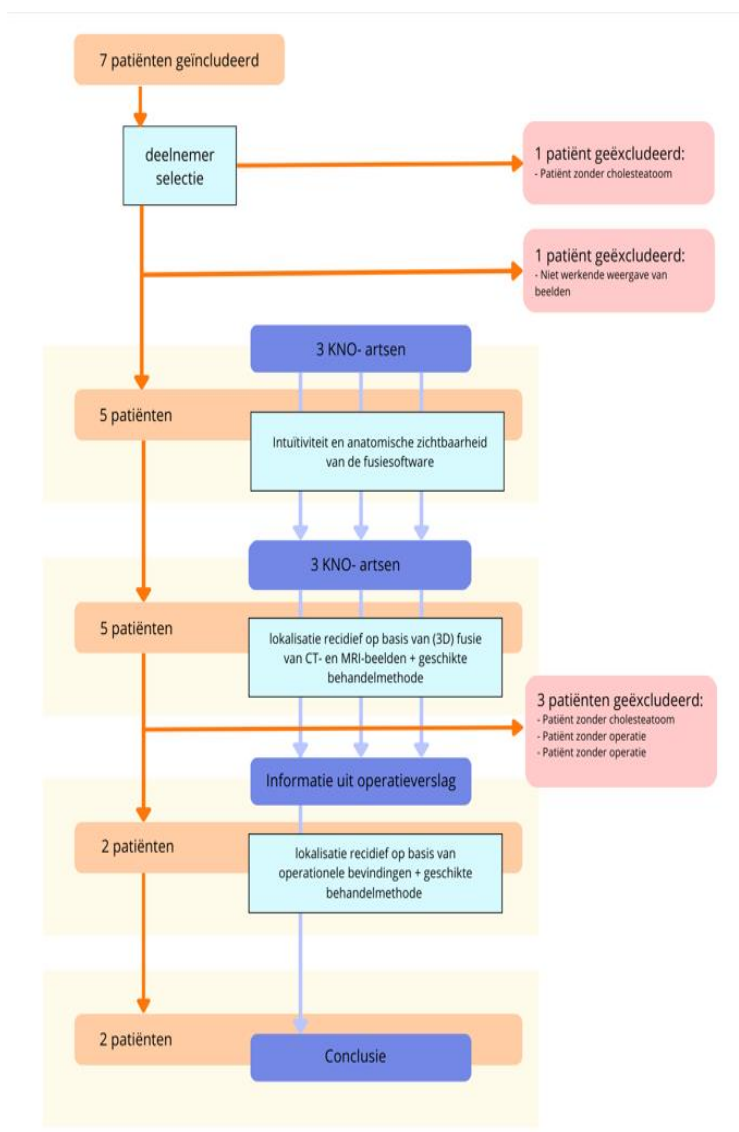
De fusie moet efficiënt kunnen worden uitgevoerd en een toegankelijke manier van gebruik.	Het uiteindelijke product, de 2D-gefuseerde scans dan wel het gefuseerde 3D-model, moet intuïtief te interpreteren zijn voor de clinici.	Fusie moet overeenkomen met de werkelijkheid.	In het beste geval geeft de softwarematige fusie hetzelfde resultaat bij een eenzelfde situatie.	Idealiter zal de fusiesoftware toepasbaar zijn in ieder ziekenhuis.
---	--	---	--	---

Tabel 2: Overzicht lijst van wensen. Voor onderbouwing: zie appendix B.

## 3.2 Fase II: De klinische slag

### 3.2.1 Retrospectief onderzoek

Het retrospectieve onderzoek is lokaal goedgekeurd door de KNO-afdeling van het Deventer Ziekenhuis en de informatie is verkregen uit het elektronisch patiënten dossier van het Deventer Ziekenhuis. De onderzoekspopulatie bestaat uit zeven patiënten met ieder een verdenking op een recidief cholesteatoom, waarbij zowel een dw-MRI, als een CT-scan gemaakt zijn. Exclusiecriteria van de onderzoekspopulatie is een vals positief recidief cholesteatoom op de dw-MRI. In dit onderzoek is om deze reden één patiënt geëxcludeerd (casus 7). Later in de onderzoeksfase is nog één patiënt geëxcludeerd wegens een technisch mankement bij het uploaden van de fusie in de viewer (casus 6). Voor de beoordeling van de lokalisatie van het cholesteatoom en het daarop volgende beleid zijn drie patiënten geëxcludeerd wegens onvoldoende retrospectieve informatie over de behandeling (casus 1, 2 en 5). Deze drie patiënten zijn wel geïnccludeerd voor de beoordeling van de kwaliteit van de fusies. Dit is schematisch weergegeven in een flowchart (zie figuur 6). Voor elke geïnccludeerde patiënt is een fusie met 3D-model gemaakt met Mimics volgens de methode beschreven in appendix C. De fusies zijn voorgelegd aan een panel van drie KNO-artsen die vervolgens individueel de fusies hebben beoordeeld aan de hand van een opgestelde vragenlijst (zie appendix D). De vragen 2 en 3 hebben betrekking op dit onderzoek, waarin de besluitvorming werd getoetst op de



Figuur 6: Flowchart inclusie patiënten

anatomische locatie en de operatieve benadering. Deze werden vergeleken met de benadering zoals omschreven staat in de operatieverslagen. De patiënten werden geanonimiseerd voorgelegd aan het panel, zodat de scans objectief bekeken konden worden.

### 3.2.2 Waardeoordeel software

De vragen 1, 4 en 5 uit de opgestelde vragenlijst (zie appendix D) geven meer informatie over de waarde van de fusies. De zichtbaarheid van specifieke anatomische structuren die belangrijk zijn voor zowel de lokalisatie als de behandelvoorkeur worden uitgevraagd. De mate van zichtbaarheid is gecategoriseerd op een 5-punts schaal (1 = niet zichtbaar, 2 = slecht zichtbaar, 3 = voldoende zichtbaar, 4 = goed zichtbaar, 5 = heel goed zichtbaar). De anatomische structuren zijn gekozen door de artsen op basis van wat zij relevant achten voor de behandeling. Ook wordt de subjectieve ervaring van de fusie met 3D-model uitgevraagd. Voor het beantwoorden van deze vragenlijst is gebruik gemaakt van casus 1 tot en met 5.

Naast dat er informatie verzameld is van casus 1 tot en met 5, is casus 1 ook gevolgd als casestudie. Voor de registratie van de casestudie is gebruik gemaakt van de T2-MRI en een *Low Dose* CT (LDCT). Uit de b1000-MRI is het cholesteatoom gesegmenteerd. Aan de hand van de *mask* die hieruit kwam, is het cholesteatoom in de T2-MRI gelokaliseerd en vervolgens daar ook gesegmenteerd. De segmentatie is ook op de T2-MRI uitgevoerd om de hoge resolutie van deze scan te benutten, dit is een stap die niet gezet is bij de retrospectieve dataset. De b1000-scan kent een lage resolutie en heeft enkel plakken in het axiale vlak. De afmeting van het cholesteatoom wordt in de longitudinale as niet meer geschat door middel van plakdiktes van 3 mm, omdat bij deze casus de T2-scan wel sagittale en coronale plakken bevat. Enkel de resolutie van de T2-scan en de accuraatheid van de registratie bepalen de maten waarin het model kan afwijken van de werkelijkheid. Aan de hand van de CT-scan zijn de benige structuren gesegmenteerd. Het cholesteatoom uit de T2-scan en de benige structuren zijn in een 3D-model samengevoegd. Het gehele fusieproces is gedaan in Mimics. Tot slot is de fusie inclusief het 3D-model voorgelegd aan drie KNO-artsen, waaronder de behandelend arts, om de meerwaarde van de fusie te bespreken.

## 4. Resultaten

### 4.1 Fase I: Software

Software	Fusiemogelijkheden	CE-markering	Indicatie kosten (per jaar) *	Opmerkingen
Amide	Niet multimodaal	Nee	Gratis [39].	
Radiant	Niet multimodaal	Nee	39 euro [40].	
Visible Patient	Niet multimodaal	Ja	Gratis [41].	
Post DICOM	Niet multimodaal	Nee	1200 euro [42].	Werkt op webbrowser
OsiriX MD	Fusie gelukt maar, incorrecte registratie	Lite-versie niet, gelicentieerd wel	Lite-versie gratis Complete versie: 820 euro [43].	Enkel op iOS Integratie met elke PACS-server
Horos	Fusie gelukt maar, incorrecte registratie	Lite-versie niet, gelicentieerd wel	Gratis [44].	Enkel op iOS
Siemens Image Fusion Software	Fusie mogelijk Handmatige- en automatische registratie	Ja	Niet bekend	Geen toegang geweest tot dit programma tijdens dit onderzoek Webviewer beschikbaar Niet algemeen toepasbaar: Alleen voor Siemens apparaten
Philips IntelliSpace Portal 11	Fusie mogelijk Handmatige registratie	Ja	Niet bekend	Handmatige fusie gezien in MST door radioloog Geen 3D-modellen Niet algemeen toepasbaar: Alleen voor Philips apparaten
Inobitec DICOM-viewer Pro	Fusie mogelijk Handmatig registratie Point based registratie	Nee (Zou in 2022 kunnen komen) **	1406 dollar*** [45]	Webviewer en PACS-server  **In verband met de geopolitieke situatie in Oost-Europa verkrijgt Inobitec voorlopig geen CE-markering  ***Prijs zal hoogstwaarschijnlijk stijgen na verkrijgen CE-markering
Materialise Mimics Medical versie 24.0	Fusie mogelijk Point based registratie Automatische registratie	Ja	Geschat op 13.000 euro per jaar	Webviewer beschikbaar en algemeen toepasbaar Kan in samenwerking met 3D-lab in MST per fusie uitgevoerd worden, betaald per fusie (Mogelijk gedeelde licentie)

\*Alle prijzen zijn vastgesteld op 17-6-2022 om 13:45 uur.

Tabel 3: Overzicht resultaten fusiesoftwares

In tabel 3 zijn de belangrijkste resultaten van het onderzoek samengevat. De belangrijkste aspecten die zijn weergegeven, zijn: de mogelijkheid tot fusie, een CE-markering en de bijbehorende kosten. De softwares Amide, Radiant, Visible Patiënt en Post DICOM ondersteunen geen multimodale fusie, waardoor de fusie van dw-MRI en CT niet kan worden bewerkstelligd. De iOS softwares OsiriX MD en Horos zijn ook niet geschikt voor de softwarematige fusie van dw-MRI en CT, ondanks dat ze wel multimodale fusie ondersteunen. Echter, een valide registratie van de multimodale beelden is niet gerealiseerd in dit onderzoek, waardoor deze softwares niet toepasbaar zijn.

Fusiesoftwares die een multimodale fusie ondersteunen inclusief een valide registratie zijn; Materialise Mimics Medical 24.0, Siemens Image Fusion Software, Philips IntelliSpace Portal 11 en Inobitec DICOM viewer Pro. De fusiesoftwares Siemens Image Fusion Software en Philips IntelliSpace Portal 11 beschikken beide wel over een CE-markering, maar kunnen geen automatische registratie verwezenlijken [46,47]. Daarnaast zijn ze ook niet algemeen toepasbaar, doordat de softwares enkel verkrijgbaar is bij een Siemens of Philips apparaat. Inobitec DICOM-viewer Pro waarborgt een valide automatische registratie en is ook intuïtief in gebruik. Echter, Inobitec beschikt niet over een CE-markering en zal dit ook niet in de nabije toekomst ontvangen [48]. Hierdoor kan de software niet toegepast worden in de kliniek. Mimics beschikt over een automatische registratiefunctie, is intuïtief in gebruik, is algemeen toepasbaar op apparaten van verschillende fabrikanten, beschikt over een CE-markering en verwezenlijkt een valide fusie. Daarnaast is er een *webviewer* beschikbaar, waardoor fusies en modellen op afstand beschikbaar zijn. De volledige verslaglegging van de fusiesoftwares is te vinden in appendix E.

## 4.2 Fase II: De klinische slag

### 4.2.1 Retrospectief onderzoek

	Lokalisatie vanuit fusie door artsen	Locatie uit OK-verslag	Behandelmethode vanuit fusie door artsen	Uitgevoerde behandel-methode
CASUS 2	Achter boven in middenoor	<i>Epitympanum</i>	Sparend: transmeetaal	<i>Combined Approach Technique</i>
	Middenoor		Transmeetaal	
	Middenoor, achter boven kwadrant		Transmeetaal	
CASUS 4	Dorsaal in mastoïdectomie holte	"Het cholesteatoom gaat uit van het <i>pars tensa</i> (achteronder), het <i>pars flaccida</i> , en breidt zich uit naar middenoor."  "Daarnaast sprake van een gehoorgang cholesteatoom met uitbreiding richting het mastoïd."	Retroauriculair, gehoorgang niet openen	<i>Combined Approach Technique</i>
	Mastoïdholte tegen dura aan		Retroauriculair	
	Mastoïd dorsaal groeiend tegen het <i>tegmen</i>		Retroauriculair, gehoorgang niet openen	

Tabel 4: Resultaten retrospectief onderzoek lokalisatie en operatietechniek

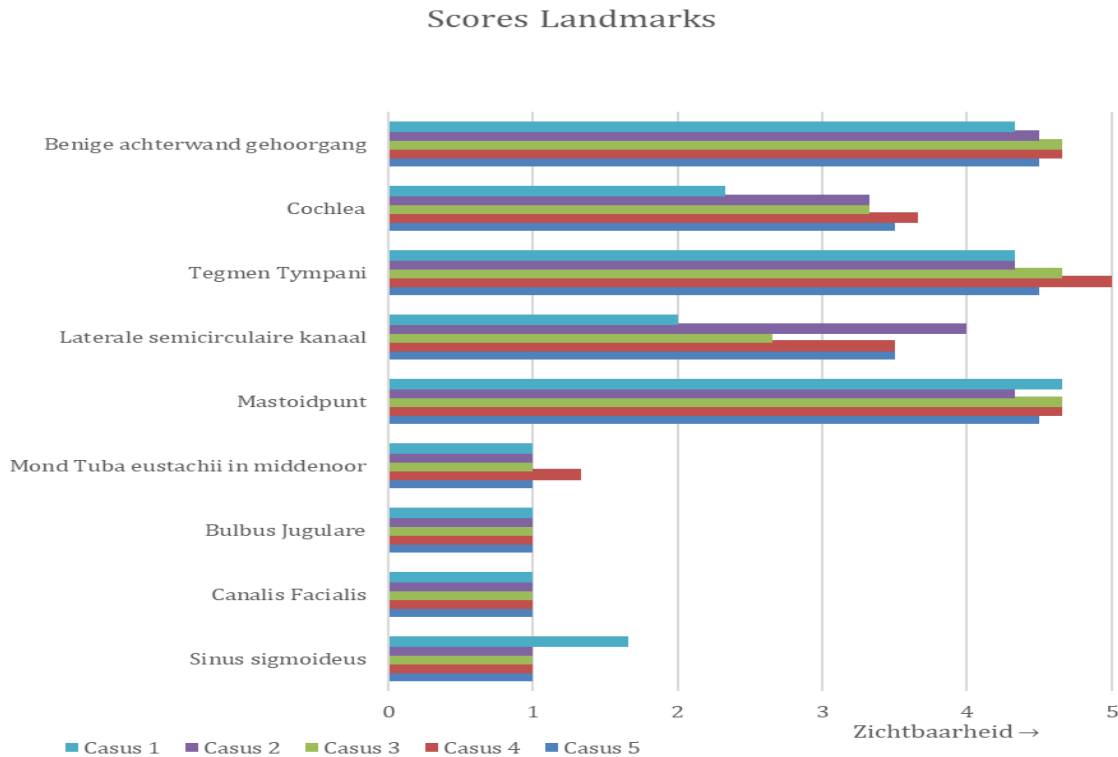
In tabel 4 zijn de twee casussen weergegeven welke geïnccludeerd konden worden voor het onderzoek naar de lokalisatie en benadering. Hierin wordt per casus beoordeeld op welke locatie het cholesteatoom zich bevond en dit wordt vergeleken met het OK-verslag. Hetzelfde geldt voor de operatie methode. Bij casus 2 lokaliseren de KNO-artsen het cholesteatoom in het middenoor, waarvan twee artsen het cholesteatoom achter boven in het middenoor specificeren. Uit het operatieverslag blijkt dat het cholesteatoom in werkelijkheid in het *epitympanum* gevonden is. Dit komt overeen met de lokalisatie van de fusie. Alle artsen verkozen hierbij een transmeatale benadering na beoordeling van de fusie. Echter, in werkelijkheid werd een CAT uitgevoerd.

Bij casus 4 werd het cholesteatoom dorsaal in de mastoïdholte gelokaliseerd door de KNO-artsen. Uit het operatieverslag blijkt dat het cholesteatoom zich in werkelijkheid in het middenoor en in de gehoorgang bevond met uitbreiding richting het mastoïd. Dit komt deels overeen met de lokalisatie van de fusie. Op basis van de fusiebeelden werd door de KNO-artsen een retroauriculaire benadering geprefereerd, zonder opening van de gehoorgang. Uit het operatieverslag blijkt dat er in werkelijkheid gebruik is gemaakt van een CAT.



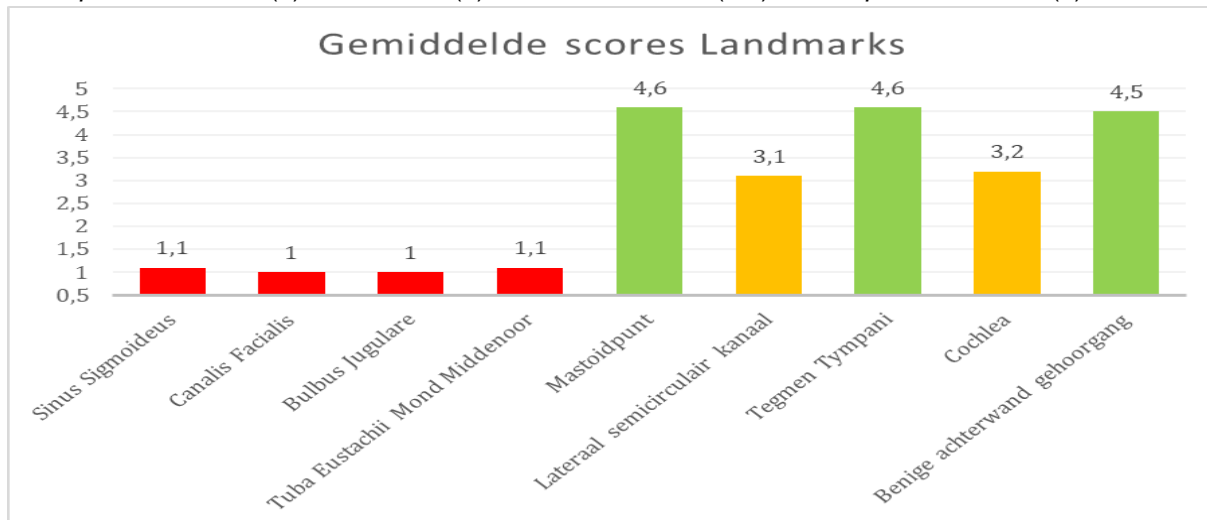
#### 4.2.2 Waardeoordeel software

De resultaten van het onderzoek zijn gebaseerd op vijf casussen, waaronder één casus die een vijfjarig jongetje betreft (casus 1). Hierbij moet rekening gehouden worden met het feit dat de fusie en het 3D-model gebaseerd waren op een LDCT. In figuur 6 staan de resultaten uit het onderzoek naar de zichtbaarheid van bepaalde operatieve *landmarks*. 1 Betekent slecht zichtbaar en 5 duidt een heldere weergave aan. Alle scores zijn gemiddeld genomen over de beoordeling van drie artsen.



Figuur 7: Scores landmarks per casus

Naast de structuren uit de vragenlijst, werden op *high dose* CT-scans ook andere structuren opgemerkt en beoordeeld welke doorgaans als *landmarks* worden gebruikt tijdens interventies. Deze structuren betreffen het *caput mandibulae* (5), de *malleus* (5), het ronde venster (4.5) en de *spina van Henle* (5).



Figuur 8: Gemiddelde scores van de landmarks

## 5. Discussie

Het doel van dit onderzoek is overbehandeling van een recidief cholesteatoom, veroorzaakt door tekortkomingen van huidige beeldvorming, te verminderen met behulp van softwarematige fusie van dw-MRI en CT. Dit heeft geleid tot het doel een passende software te vinden en een kleinschalige, klinische evaluatie uit te voeren. De bepaling van de klinische meerwaarde van fusie in de behandeling van een cholesteatoom is wereldwijd eerder onderzocht. Artsen en onderzoekers van University General Hospital Valencia beschouwen gefuseerde afbeeldingen als een meerwaarde [49]. Bovendien heeft een onderzoek van Stanford University bij twaalf casussen gekeken wat de meerwaarde van de fusies is in de klinische besluitvorming van patiënten met een cholesteatoom [50]. Zij komen ook tot de conclusie dat fusie van dw-MRI en CT een toevoeging is op de huidige beeldvorming. Deze onderzoeken versterken de indicatie van dit onderzoek.

### 5.1 Subjectieve benadering van de resultaten

#### 5.1.1 Retrospectieve dataset

Niet alle resultaten zijn in lijn met de hypothese. Een voorbeeld hiervan is te zien in één van de twee casussen uit de retrospectieve dataset. Tijdens de operatie bleek dat het cholesteatoom zich bevond in zowel het middenoor, als de gehoorgang. Op de fusie werd het cholesteatoom echter enkel in het middenoor gelokaliseerd door het artsenpanel. Naast mogelijke technische tekortkomingen van de fusietechniek valt dit op twee andere manieren te verklaren. Het is onbekend welke tijd er tussen de dw-MRI en de operatie zit, waardoor het cholesteatoom verder gegroeid kan zijn en de grootte en vorm van het cholesteatoom veranderd zou kunnen zijn. Daarnaast is de handmatige segmentatie niet uitgevoerd door deskundige radiologen en is het dus mogelijk dat het cholesteatoom in de gehoorgang gemist is. Het is dus niet met zekerheid te zeggen dat deze incongruentie tussen model en werkelijkheid te herleiden is tot technische tekortkomingen van de fusiemethode.

#### 5.1.2 Waardeoordeel

Uit het onderzoek is gebleken dat de 3D-modellen een meerwaarde hebben ten opzichte van huidige beeldvorming. Er is echter ook gebleken dat sommige *landmarks*, met name de weke delen, niet goed zichtbaar zijn op de 3D-modellen. Dit is te verklaren door het feit dat er een fusie gemaakt is op basis van de CT-scan en de dw-MRI. Uit de dw-MRI is het cholesteatoom gesegmenteerd en samengevoegd met het 3D-model van de CT-scan. Op een CT-scan zijn de benige structuren het beste te zien, waardoor dit automatisch ook het geval is voor de 3D-modellen. Het is belangrijk om in gedachte te houden dat de weke delen op de 2D-fusie wel zichtbaar zijn. De T2-MRI geeft hier voldoende informatie. Tot slot is er de mogelijkheid om meer anatomische structuren dan enkel de schedel en het cholesteatoom te segmenteren. De *sinus sigmoideus* zou uit de T2-MRI gesegmenteerd kunnen worden en toegevoegd kunnen worden aan het 3D model. Het is echter niet bekend hoe arbeidsintensief dit proces zou zijn, want het segmenteren van andere structuren paste niet in het tijdsbestek van deze opdracht.

#### 5.1.3 Beeldvorming dataset

De MRI-beelden uit de dataset zijn in het axiale vlak gemaakt. De fusiesoftware, in dit geval Mimics, reconstrueert een coronale en sagittale MRI. Echter, de plakdikte van de axiale MRI bedraagt 3 mm. Dit betekent dat de reconstructie van een coronale en sagittale MRI beperkt zijn in resolutie. Dit is dan ook terug te zien in het 3D-model bij de segmentatie van het cholesteatoom. Daarnaast zou de registratie van de CT met de T2-MRI inaccurater kunnen zijn door het tekort aan informatie. Vandaar het advies om waar mogelijk 3D-MRI scans te maken in het vervolg voor een verbeterde diagnostiek van een recidief cholesteatoom.

#### 5.1.4 Afwijkende registraties

Tijdens het fuseren van de dw-MRI en CT-scans uit de dataset, verliepen twee casussen moeizaam in Mimics, waarbij de registratie een afwijking liet zien. De oorzaak hiervan is tot op heden onbekend. Er is

getracht de casussen in een ander softwareprogramma, zoals Inobitec, te fuseren om vast te kunnen stellen of het een gebrek van Mimics is ten opzichte van Inobitec. Echter liet Inobitec dezelfde afwijking zien in de registratie. Om deze reden woog dit gebrek niet zwaarder in de afweging van de aanbevolen software.

## 5.2 Plus- en minpunten

### 5.2.1 Fase I: Software

Zoals beschreven in de 'Resultaten' zijn de fusiesoftware Siemens Image Fusion Software en Philips IntelliSpace Portal 11 in staat om fusies te bewerkstelligen, maar is hier wel een licentie voor nodig. In dit onderzoek is het niet mogelijk geweest om dit zelf te testen, omdat er geen Philips of Siemens licentie beschikbaar was. Hierdoor is het antwoord op de vraag; '*In hoeverre is softwarematige fusie van dw-MRI en CT mogelijk?*' voor deze softwares enkel gebaseerd op literatuur en expertise van deskundigen. In tegenstelling tot de andere softwares in dit onderzoek is er geen gebruik gemaakt van de softwares zelf. Dit is een kanttekening die geplaatst moet worden bij het advies dat gegeven wordt.

Zoals eerder genoemd is, lieten zowel Mimics als Inobitec een afwijking zien bij de registratie van twee casussen. Met behulp van de *pre-alignment* functie en de automatische registratie functie van Mimics kon geen optimale registratie gerealiseerd worden zoals dat bij de andere patiënten uit de dataset wel lukte. De oorzaak van de afwijking is tijdens dit onderzoek niet achterhaald. Het is dus onduidelijk of de oorzaak van deze afwijking ligt aan de softwares, de registratiefunctie of de eigenschappen van de data. Uiteindelijk is ervoor gekozen om het middenoor in te kaderen met een *region of interest* en middels deze functie in Mimics de automatische registratie te laten draaien. Op deze manier is het gebied in en rond het middenoor het beste geregistreerd, maar zal de afwijking tussen de scans radiaal toenemen vanaf *region of interest*. Dit gaf de beste lokalisatie van het cholesteatoom.

### 5.2.2 Fase II: De klinische slag

Ook in het retrospectieve onderzoek hebben zich beperkingen voorgedaan. Allereerst was het niet mogelijk om een universele conclusie te trekken gezien de grootte van de dataset. Naast de kleine onderzoekspopulatie die bestond uit zeven patiënten, waarvan er twee voortijdig al geëxcludeerd werden, zijn de verkregen subjectieve data afkomstig van een beoordelaarspaneel bestaande uit drie artsen. Het kleine aantal beoordelaars en casussen leidt tot een lage significantie. Tevens moet ook rekening gehouden worden met het feit dat de consistentie van en tussen de artsen niet getest is. Wel is het opmerkelijk dat alle drie de artsen dezelfde beoordeling geven over de locatie en behandelingsmethode van het cholesteatoom. Onderzoek naar de fusie van dw-MRI en CT voor pediatrische patiënten met een cholesteatoom laat een lage interbeoordelaarsvariatie zien bij het beoordelen van gefuseerde beelden, maar het is niet zeker of dat in dit onderzoek ook geldt [51]. Dit maakt het lastig om het verkregen antwoordgemiddelden als betrouwbaar te achten. Er kan enkel een indicatie gegeven worden, waarop een grootschaliger onderzoek kan worden aanbevolen.

Ten tweede is de beoordeling van de 2D CT- en MRI-scan en de lokalisatie van het cholesteatoom ten tijde van de diagnose niet bekend. Hierdoor kan de vergelijking niet gemaakt worden tussen de lokalisatie op basis van de huidige beeldvorming en op basis van de fusies en de 3D-modellen. Dit is iets wat in andere studies wel wordt waargenomen [49,50].

Ten derde zou herinneringsbias een rol gespeeld kunnen hebben in dit onderzoek. De modellen zijn gegenereerd aan de hand van verkregen data uit het Deventer Ziekenhuis waar de beoordelaars werkzaam zijn. Binnen de onderzoeksopzet waren de 3D-modellen weliswaar geanonimiseerd, maar mogelijk was een casus aan bepaalde details te herkennen, waardoor het beleid mede werd gekozen door herinnering aan de casus. Bovendien viel het op dat de artsen de nieuwe techniek intuïtiever ervoeren bij de latere beoordelingen. Mogelijk speelt een leercurve hier een belangrijke rol, want naarmate meer 3D-modellen beoordeeld werden, nam de kennis van mogelijkheden van de software toe. Tenslotte moet rekening gehouden worden met het feit dat de resultaten met betrekking tot de intuïtiviteit gebaseerd zijn op subjectieve opvattingen.

## 5.3 Speculatie over meerwaarde voor het vakgebied

### 5.3.1 Segmentatie uit T2-MRI

In de casestudie is het 3D-model gerealiseerd door de benige structuren te segmenteren uit de LDCT en is het cholesteatoom te segmenteren uit de T2-MRI. In de rest van de dataset is het cholesteatoom gesegmenteerd uit de dw-MRI, omdat deze het beste onderscheid maakt tussen cholesteatoom en andere weke delen. Echter, de dw-MRI heeft een lage resolutie. Daarnaast heeft dw-MRI in tegenstelling tot de T2-MRI van het nieuwe protocol geen sagittale of coronale doorsnedes. De grote plakdikte en lage resolutie van dw-MRI is iets wat in de literatuur vaker als een beperking van deze techniek gekenmerkt wordt [50]. Door een *mask* te maken van het cholesteatoom van de b1000-scan en deze over de T2-MRI te leggen, kon in de casestudie het cholesteatoom in de T2-MRI onderscheiden en gesegmenteerd worden. Dit resulteerde in een 3D-model van het cholesteatoom met een hogere resolutie. Ook de resolutie van het gesegmenteerde cholesteatoom in de 2D-fusie was hoger. Er is geen onderzoek gedaan naar segmentatie van het cholesteatoom in de T2-MRI. Dit zou een mogelijkheid kunnen zijn om de beperkte resolutie van dw-MRI te omzeilen.

### 5.3.2 Primair cholesteatoom

Op dit moment bestaat het diagnostisch onderzoek van een primair cholesteatoom uit otoscopie en indien gewenst een CT-scan [49]. Uit overleg met de KNO-artsen van het Deventer Ziekenhuis blijkt dat het wellicht ook mogelijk is om een dw-MRI te maken bij een verdenking van een primair cholesteatoom en aan de hand daarvan een fusie te maken. Dit zou meer gedetailleerde informatie kunnen geven over de locatie van het primaire cholesteatoom en daardoor ook kunnen bijdragen aan het verlagen van de residukans en aan sparendere operaties. Andere onderzoeken naar de meerwaarde van fusies van dw-MRI en CT in de operatieve planning van een cholesteatoom limiteren hun onderzoeksgroepen en conclusies ook niet tot recidief cholesteatomen [49,50].

### 5.3.3 Schedelgroei

Voor een recidief cholesteatoom zal enkel een dw-MRI volstaan voor de diagnose. Om de recente dw-MRI te kunnen evalueren met de benige structuren, is er de wens dat de oude CT gebruikt kan worden voor de fusie met de recente dw-MRI. Echter, tijdens de casestudie bleek dat de schedelgroei bij kinderen een valide fusie en daarmee een nauwkeurige lokalisatie van het recidief in de weg stond. Uit de literatuur blijkt dat de schedel tot ongeveer het 21e levensjaar groeit [52,53]. De CT-scan betrof een kleinere schedel dan de dw-MRI. Bij een fusie van een oude CT en een recente dw-MRI moet men zich dus bewust zijn van de aanwezigheid van een fusie-onnauwkeurigheid ten gevolge van de schedelgroei.

### 5.3.4 Low dose CT

Om bij kinderen toch een recente CT-scan te kunnen maken, zonder een grote stralingsbelasting, is er in de casestudie gebruik gemaakt van een LDCT. Dit is een CT-scan die naar schatting een tiende van de hoeveelheid straling gebruikt ten opzichte van een reguliere craniale CT [54]. De casestudie heeft aangetoond dat een LDCT gefuseerd kan worden met een dw-MRI en de lokalisatie van het recidief verbetert. Een beperking van de LDCT is het gebrek aan anatomische informatie van de *ossicula auditus*, wat een reguliere CT wel bevat. Zolang de oude reguliere CT voldoende informatie biedt en gefuseerd kan worden met de recente dw-MRI heeft deze scan de voorkeur. Zodra wel een fusie gewenst is en de oude CT dit niet kan ondersteunen vanwege veranderde anatomie, is een LDCT een gunstige mogelijkheid. Naast LDCT zijn er meer alternatieven die overwogen kunnen worden.

### 5.3.5 Cone beam CT

Een ander alternatief van CT met een lage dosis is CBCT. De bundel en detectoren roteren vanuit één punt en hebben maar één rotatie nodig om het hele gezichtsveld driedimensionaal te kunnen vastleggen. De stralingsdosis zal lager zijn ten opzichte van een conventionele CT-scan, maar ook het contrast en resolutie van de weke delen is lager [17,26]. De dosis van een craniale CBCT-scan is gemiddeld 0,2 mSv [55]. De dosis van een reguliere craniale CT is gemiddeld 1,5 mSv [55]. Het verschil in dosis tussen de CBCT en de reguliere CT is aanzienlijk en het is derhalve dus ook de overweging waard om bij een recidief

cholesteatoom een CBCT-scan te maken. Hiervoor zal echter wel eerst bepaald moeten worden of een fusie met CBCT-scan mogelijk is en bijdraagt aan de lokalisatie van een recidief cholesteatoom.

### 5.3.6 Bone MRI

Een *bone* MRI is een MRI-scan waarop botten goed te onderscheiden zijn. Om ervoor te zorgen dat er een hoog beeldcontrast zal optreden tussen bot en andere weefsels, wordt er gebruik gemaakt van een lage *flip angle* [56]. Dit zorgt ervoor dat signalen van zacht weefsel onderdrukt worden, om het bot zo optimaal mogelijk in beeld te krijgen. Bovendien is er geen sprake van ioniserende straling bij een MRI. Echter, *bone* MRI heeft als grootste beperking dat botstructuren nabij lucht lastig te onderscheiden zijn [56]. De botstructuren van de externe gehoorgang, de *ossicula auditus* en het inwendige gehoororgaan zouden hierdoor niet duidelijk weergegeven kunnen worden. Vandaar dat een *bone* MRI geen goede optie is voor het recent afbeelden van de benige structuren van het oor.

### 5.3.7 Landmarks

In dit onderzoek is gebruik gemaakt van de automatische registratiefunctie van Mimics. Als men geen gebruik maakt van automatische registratie, is handmatige registratie op basis van *key points* mogelijk. In een gesprek met een radioloog uit het Medisch Spectrum Twente (MST) over eventuele *landmarks* werden de semicirculaire kanalen voorgesteld als optie. De semicirculaire kanalen vormen op zichzelf een assenstelsel en zouden daarmee geschikte *landmarks* zijn ten behoeve van de drie dimensionale registratie. Uit de literatuur blijkt dat structuren die als een punt of stip te zien zijn op het beeld, goede *key points* kunnen zijn [33]. Echter, wanneer een structuur een lijn is, wordt het lastiger om hetzelfde punt op deze lijn als *key point* aan te stellen op de twee scans. De semicirculaire kanalen zijn bogen die in sommige vlakken als lijnstukken voorkomen. Deze kanalen zijn dus niet geschikt als *landmarks*.

## 5.4 Koppeling advies

Dit onderzoek heeft zich gericht op de toepasbaarheid van fusies van dw-MRI en CT en de meerwaarde van deze fusies in de klinische setting van het Deventer Ziekenhuis. Dit onderzoek kan worden beschouwd als een doelmatige indicatie voor het Deventer Ziekenhuis. Daadwerkelijke implementatie van fusies in het protocol vergt een uitgebreider wetenschappelijke studie. Een aanzet voor een dergelijk grootschaliger onderzoek wordt beschreven in het advies.

## 6. Advies

### 6.1 Fase I: Software

Voor het maken van multimodale fusies met een juiste registratie kan gebruikt gemaakt worden van IntelliSpace en Mimics in de kliniek. Eén van de voordelen van het gebruik van Mimics is dat 3D-modellen gemaakt kunnen worden van de fusies. Daarnaast is Mimics overal toepasbaar en werkt de software niet enkel op hardware van Philips, in tegenstelling tot IntelliSpace. Bovendien bevat Mimics een *webviewer*, waardoor er op afstand naar fusies en 3D-modellen gekeken kan worden. Tenslotte heeft Mimics een automatische registratiefunctie, waardoor de arbeidsintensiviteit afneemt. Er wordt geadviseerd om gebruik te maken van fusies en 3D-modellen als mogelijke aanvulling op de huidige beeldvorming, waarvoor Mimics door bovenstaande redenen wordt aanbevolen.

### 6.2 Fase II: De klinische slag

Dit onderzoek geeft een suggestie dat fusie van dw-MRI en CT met bijbehorend 3D-model een klinische meerwaarde kan hebben in het diagnostische en therapeutische proces voor een recidief cholesteatoom. Om deze meerwaarde te bevestigen, is echter een grootschalig onderzoek noodzakelijk. Het is van belang dat er een grotere onderzoekspopulatie is. Er moet berekend worden wat de grootte van de dataset moet zijn om een significant resultaat te kunnen bepalen. Om de grootte te bepalen, kan gebruik gemaakt worden van een power analyse. Technisch kan het onderzoek als volgt vormgegeven worden; eerst wordt geadviseerd 2D-beelden twee keer te laten beoordelen door het artsenspanel om de consistentie van de beoordeling te definiëren. Hier moet een tijd tussen zitten, om herinneringsbias te voorkomen. Vervolgens zullen de fusies en de 3D-beelden ook twee keer beoordeeld worden met hetzelfde tijdsinterval. In de beoordeling is de locatie van het cholesteatoom de sleutelparameter, omdat hier de operatiemethode uit volgt. De locatie is tevens een parameter die als goed of fout gekenmerkt kan worden. Deze resultaten moeten een statistische analyse ondergaan. Van belang is dat de validiteit van de fusies wordt bepaald. Dit kan aan de hand van de sensitiviteit en de specificiteit [57,58]. Met deze kenmerken kan het discriminerend vermogen van een test worden bepaald, waarvoor er een ROC-curve wordt opgesteld. Ook de *likelihood ratios* kunnen iets zeggen over de validiteit. De reproduceerbaarheid van de fusies kan gekwantificeerd worden voor categoriale en continue variabelen. Bij categoriale variabelen wordt er naar het overeenkomende percentage tussen de eerste en tweede waarneming van de eerste en tweede beoordelaar gekeken. Om toeval weg te vangen zal ook de Cohen's Kappa worden gebruikt. Voor de continue variabelen kunnen er scatterplots en Bland-Altman plots worden geplott, kan er gezocht worden naar een correlatiecoëfficiënt en naar een intraclass correlatiecoëfficiënt [57,58].

## 7. Conclusie

### 7.1 Fase I: Software

De resultaten hebben uitgewezen dat softwarematige fusie van dw-MRI en CT bij patiënten met een recidief cholesteatoom mogelijk is, mits de software een multimodale fusie ondersteunt en beschikt over een geschikte registratiefunctie. In dit onderzoek is verder gewerkt met Mimics voor het nader te beantwoorden van de hoofdvraag en de slag te slaan naar de kliniek. De keuze voor deze software is gebaseerd op de gebruikerservaring, de algemene toepasbaarheid, de CE-markering en de kwaliteit van de fusiesoftware en de wensenlijst van de KNO-artsen. Voorbeelden van fusies en 3D-modellen van Mimics zijn te vinden in appendix F.

### 7.2 Fase II: De klinische slag

#### 7.2.1 Retrospectief onderzoek

De resultaten geven de indicatie dat de fusies en het 3D-model duidelijk zijn in de weergave van de locatie van het cholesteatoom. Hoewel de gevonden locatie met een marge goed werd ingeschat, is de schatting niet volledig overeenkomend met de daadwerkelijke locatie. Dit onderzoek indiceert dat de fusie van dw-MRI en CT bijdraagt aan een betere operationele planning en beeldvorming van een recidief cholesteatoom.

#### 7.2.2 Waardeoordeel software

Op de 2D-beelden van de fusies van dw-MRI en CT zijn de klinisch relevante *landmarks* zichtbaar. Echter, in het 3D-model zijn niet alle *landmarks* zichtbaar. Met name weke delen zijn niet identificeerbaar. Bij een fusie met een LDCT zijn door de lage resolutie nog minder *landmarks* zichtbaar. Uit de responsen van het artsenpanel wordt duidelijk dat de nieuwe manier van beeldvorming intuïtief is. De software biedt een toegankelijk 3D-model met een hoge resolutie. Er is een indicatie dat een fusie met een 3D-model van toegevoegde waarde is op de huidige beeldvorming in de kliniek. Dit blijkt ook uit de bevindingen die voortkomen uit de casestudie.

## 8. Referentielijst

- [1] Cholesteatoma – Ear Surgery Information Center n.d. <https://www.earsurgery.org/conditions/cholesteatoma/> (accessed June 21, 2022).
- [2] Timmer ML, Borggreven PA, van de Langenberg R, Quak JJ, Colnot DR. Cholesteatoom. *Nederlands Tijdschrift Voor Geneeskunde* 2020;164.
- [3] Harris AT, Mettias B, Lesser THJ. Pooled analysis of the evidence for open cavity, combined approach and reconstruction of the mastoid cavity in primary cholesteatoma surgery. *Journal of Laryngology and Otology* 2016;130:235–41. <https://doi.org/10.1017/S0022215116000013>.
- [4] Tomlin J, Chang D, McCutcheon B, Harris J. Surgical technique and recurrence in cholesteatoma: A meta-analysis. *Audiology and Neurotology* 2013;18:135–42. <https://doi.org/10.1159/000346140>.
- [5] Lindeboom C, van Doremalen R. TGO Opdracht KNO Deventer. 2022.
- [6] Mulder H. Keel-, neus- en oorchirurgie. Keel-, neus- en oorchirurgie. 1e ed., Maarssen: Elsevier gezondheidszorg; 2005, p. 65–87.
- [7] Jackler RK. Cholesteatoma – Oto Surgery Atlas 2020.
- [8] Cholesteatoma: About the Surgery... – Ear Surgery Information Center n.d. <https://www.earsurgery.org/conditions/cholesteatoma/cholesteatoma-about-the-surgery/> (accessed May 9, 2022).
- [9] Keith L. Moore, Arthur F. Dalley II AMRA. Head: Ear. Clinically Oriented Anatomy. 8th editio, LWW; 2017, p. 971–81.
- [10] Anne M.R. Agur AFDI. Head: Ear. Grant's Atlas of Anatomy. 14th ed., LWW; 2016, p. 680–9.
- [11] 4.1.1(2). De functie van de uitwendige gehoorgang: resonantie, filtering en lokalisatie - Audiologieboek n.d. <https://audiologieboek.nl/content/de-functie-van-de-uitwendige-gehoorgang-resonantie-filtering-en-lokalisatie/> (accessed June 21, 2022).
- [12] Mazer BD. Otitis Media. *Pediatric Allergy: Principles and Practice: Third Edition* 2016:219-227.e3. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-29875-9.00025-2>.
- [13] Juliano AF, Ginat DT, Moonis G. Imaging review of the temporal bone: Part I. Anatomy and inflammatory and neoplastic processes. *Radiology* Juliano, A F, Ginat, D T, & Moonis, G (2013) Imaging Review of the Temporal Bone: Part I Anatomy and Inflammatory and Neoplastic Processes *Radiology*, 269(1), 17–33 2013;269:17–33. <https://doi.org/10.1148/RADIOL.13120733>.
- [14] Cholesteatoom n.d. <https://www.kno.nl/patienten-informatie/oor/cholesteatoom/> (accessed June 21, 2022).
- [15] 4.2.1(2). Impedantie-transformatie in het middenoor - Audiologieboek n.d. <https://audiologieboek.nl/content/impedantie-transformatie-in-het-middenoor/> (accessed May 10, 2022).
- [16] Anatomie & fysiologie / NKO Sint-Augustinus Antwerpen n.d. [https://neus-keel-oor.be/nl/nko/oor/anatomie\\_fysiologie/#functie](https://neus-keel-oor.be/nl/nko/oor/anatomie_fysiologie/#functie) (accessed May 10, 2022).
- [17] Jerry Prince JL. Medical Imaging Signals and Systems. 2nd editio. Pearson; 2014.
- [18] Kuo CL. Etiopathogenesis of acquired cholesteatoma: Prominent theories and recent advances in biomolecular research. *Laryngoscope* 2015;125:234–40. <https://doi.org/10.1002/LARY.24890>.
- [19] Waidyasekara P, Dowthwaite SA, Stephenson E, Bhuta S, McMonagle B. Massive Temporal Lobe Cholesteatoma. *Case Reports in Otolaryngology* 2015;2015:1–4. <https://doi.org/10.1155/2015/121028>.
- [20] 3.2.1(3). Anatomie van het uitwendige oor en het middenoor - Audiologieboek n.d. <https://audiologieboek.nl/content/3-2-13-anatomie-van-het-uitwendige-oor-en-het-middenoor/> (accessed May 10, 2022).
- [21] Semaan MT, Megerian CA. The Pathophysiology of Cholesteatoma. *Otolaryngologic Clinics of North America* 2006;39:1143–59. <https://doi.org/10.1016/J.OTC.2006.08.003>.



- [22] Cholesteatoom - KnoCare n.d. <https://www.knocare.nl/oor/ooroperaties/cholesteatoom/> (accessed May 2, 2022).
- [23] Nelson RA. Temporal bone surgical dissection manual. House Ear Institute; 1983.
- [24] Henninger B, Kremser C. Diffusion weighted imaging for the detection and evaluation of cholesteatoma. *World Journal of Radiology* 2017;9:217. <https://doi.org/10.4329/WJR.V9.I5.217>.
- [25] Russell K, Hobbie BJR. Computed Tomography. Intermediate Physics for Medicine and Biology. 5th editio, Springer Science & Business Media; 2007, p. 454–7.
- [26] Bell D, Nadrljanski M. Computed tomography. *RadiopaediaOrg* 2010. <https://doi.org/10.53347/RID-9027>.
- [27] A. van Oosterom en T.F. Oostendorp. Beeldvorming met behulp van kernspinresonantie, MRI. Medische Fysica. 5e druk, Houten: Bohn Stafleu van Loghum; 2016, p. 118–24.
- [28] Thiriart S, Riehm S, Kremer S, Martin E, Veillon F. Apparent Diffusion Coefficient Values of Middle Ear Cholesteatoma Differ from Abscess and Cholesteatoma Admixed Infection. *American Journal of Neuroradiology* 2009;30:1123–6. <https://doi.org/10.3174/AJNR.A1473>.
- [29] Exponential ADC - Questions and Answers in MRI n.d. <https://mriquestions.com/exponential-adc.html> (accessed June 21, 2022).
- [30] Goel A. b values. *RadiopaediaOrg* 2014. <https://doi.org/10.53347/RID-26733>.
- [31] Goel A, Bashir U. Diffusion-weighted imaging. *RadiopaediaOrg* 2012. <https://doi.org/10.53347/RID-16718>.
- [32] Koh DM, Padhani AR. Diffusion-weighted MRI: a new functional clinical technique for tumour imaging. [Http://DxDoiOrg/101259/Bjr/29739265](http://DxDoiOrg/101259/Bjr/29739265) 2014;79:633–5. <https://doi.org/10.1259/BJR/29739265>.
- [33] van der Heijden F, Siepel FJ. Image registration - From theory to practice. Enschede: 2021.
- [34] Shackelford J, Kandasamy N, Sharp G. Unimodal B-Spline Registration. High Performance Deformable Image Registration Algorithms for Manycore Processors 2013:13–43. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-407741-6.00002-5>.
- [35] Goshtasby AA. Similarity and Dissimilarity Measures 2012:7–66. [https://doi.org/10.1007/978-1-4471-2458-0\\_2](https://doi.org/10.1007/978-1-4471-2458-0_2).
- [36] Birkfellner W, Figl M, Furtado H, Renner A, Hatamikia S, Hummel J. Multi-Modality imaging: A software fusion and image-guided therapy perspective. *Frontiers in Physics* 2018;6:66. <https://doi.org/10.3389/FPHY.2018.00066/BIBTEX>.
- [37] Leenen HJJ, Gevers JKM, Legemaate J, Ploem MC. Kwaliteit van zorg: 6.4.4. Medische Hulpmiddelen. Handboek Gezondheidsrecht. 8e herziene druk, 2020, p. 538–9.
- [38] Wanneer valt software onder de nieuwe Europese regels voor medische hulpmiddelen? | Rijksoverheid.nl n.d. <https://www.rijksoverheid.nl/onderwerpen/medische-hulpmiddelen/vraag-en-antwoord/wanneer-valt-software-onder-de-nieuwe-europese-regels-voor-medische-hulpmiddelen> (accessed June 22, 2022).
- [39] AMIDE: a Medical Image Data Analysis Tool n.d. <http://amide.sourceforge.net/> (accessed June 15, 2022).
- [40] DICOM Viewer - RadiAnt | Store | Pricing n.d. <https://www.radiantviewer.com/store/pricing/> (accessed June 15, 2022).
- [41] Modalities - Visible Patient n.d. <https://www.visiblepatient.com/en/professionals/modalities/> (accessed June 15, 2022).
- [42] Prijzen | PostDicom n.d. <https://www.postdicom.com/nl/pricing> (accessed June 15, 2022).
- [43] OsiriX Store n.d. <https://pixmeo.onfastspring.com/osirix-md-monthly-subscription> (accessed June 15, 2022).
- [44] Our Mission - Horos Project n.d. <https://horosproject.org/about/> (accessed June 22, 2022).
- [45] Own products of Inobitec / Inobitec DICOM Viewer, Inobitec Web DICOM Server, Inobitec DICOM Server (PACS) n.d. <https://inobitec.com/eng/buy/dicomviewer/> (accessed June 15, 2022).

- [46] Image Fusion n.d. <https://www.siemens-healthineers.com/nl/magnetic-resonance-imaging/options-and-upgrades/clinical-applications/image-fusion> (accessed June 15, 2022).
- [47] IntelliSpace Portal 11 | Philips Healthcare n.d. <https://www.philips.nl/healthcare/product/HC881103/intellispace-portal-11> (accessed June 15, 2022).
- [48] Inobitec / Inobitec DICOM Viewer, Inobitec Web DICOM Viewer, Inobitec DICOM Server (PACS), custom software development n.d. <https://inobitec.com/eng/> (accessed June 15, 2022).
- [49] Campos A, Mata F, Reboll R, Peris ML, Basterra J. Computed tomography and magnetic resonance fusion imaging in cholesteatoma preoperative assessment. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 2017;274:1405–11. <https://doi.org/10.1007/S00405-016-4415-5>.
- [50] Locketz GD, Li PMMC, Fischbein NJ, Holdsworth SJ, Blevins NH. Fusion of Computed Tomography and PROPELLER Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging for the Detection and Localization of Middle Ear Cholesteatoma. *JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery* 2016;142:947–53. <https://doi.org/10.1001/JAMAOTO.2016.1663>.
- [51] Sharma SD, Hall A, Bartley AC, Bassett P, Singh A, Lingam RK. Surgical mapping of middle ear cholesteatoma with fusion of computed tomography and diffusion-weighted magnetic resonance images: Diagnostic performance and interobserver agreement. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 2020;129:109788. <https://doi.org/10.1016/J.IJPORL.2019.109788>.
- [52] van Buuren S. Groeidiagrammen 2010 Nederlandse jongens 1-12 jaar. 2010.
- [53] van Buuren S. Groeidiagrammen 2010 Nederlandse meisjes 1–21 jaar. 2010.
- [54] Bom S. Stralingsratio low dose-CT 2022.
- [55] Vergelijking stralingsdosis 2022.
- [56] Eley KA, McIntyre AG, Watt-Smith SR, Golding SJ. “Black bone” MRI: a partial flip angle technique for radiation reduction in craniofacial imaging. *The British Journal of Radiology* 2012;85:272. <https://doi.org/10.1259/BJR/95110289>.
- [57] Bouter L.M., van Dongen M.C.J.M., Zielhuis G.A., Zeegers M.P.A. Diagnostiek en Prognostiek. Kernboek Epidemiologie. 7e druk, Houten: Bohn Stafleu van Boghum; 2016, p. 189–224.
- [58] Bouter L.M., van Dongen M.C.J.M., Zielhuis G.A., Zeegers M.P.A. Validiteit en betrouwbaarheid. Kernboek Epidemiologie. 7e druk, Houten: Bohn Stafleu van Boghum; 2016, p. 83–124.
- [59] OsiriX DICOM Viewer | Overview n.d. <https://www.osirix-viewer.com/osirix/overview/> (accessed June 15, 2022).
- [60] Gelaude F, Sloten J vander, Lauwers B. Accuracy assessment of CT-based outer surface femur meshes. <https://McManuscriptcentralCom/Tcas> 2010;13:188–99. <https://doi.org/10.3109/10929080802195783>.
- [61] Jamali AA, Deuel C, Perreira A, Salgado CJ, Hunter JC, Strong EB, et al. Linear and angular measurements of computer-generated models: Are they accurate, valid, and reliable? <https://McManuscriptcentralCom/Tcas> 2010;12:278–85. <https://doi.org/10.3109/10929080701680265>.

## 9. Appendix

### Appendix A: Programma van eisen

De fusiesoftwares worden in de oriëntatiefase getoetst aan een programma van eisen. Hieronder staan de eisen onderverdeeld in technische en klinische eisen. Deze eisen zijn vervolgens gerangschikt naar prioriteit.

#### A.1 Technisch

##### A.1.1 Multimodale fusie moet mogelijk zijn (CT & MRI)

De belangrijkste eis van de fusiesoftware is dat deze in staat moet zijn om beelden van verschillende beeldvormende modaliteiten, CT en MRI, kan fuseren. Eenvoudige DICOM-viewers zijn in staat om fusies van afbeeldingen uit dezelfde modaliteit te creëren. De multimodale fusie van CT en MRI vergt co-registratie van de twee beelden. Voor multimodale fusie is een patiëntgebonden assenstelsel waarin de twee modaliteiten een gemeenschappelijk referentiekader hebben essentieel [36]. Over het algemeen is dit niet het geval, waardoor fusie van verschillende modaliteiten lastiger is ten opzichte van fusies van dezelfde modaliteit.

##### A.1.2 Geautomatiseerde fusie

Bij voorkeur kan de fusiesoftware de registratie geautomatiseerd uitvoeren. Dit minimaliseert de arbeidsintensiviteit voor de radiologen en bevordert de reproduceerbaarheid door een verminderde interwaarnemingsvariatie. Met name het co-registratie proces is arbeidsintensief zodra dit handmatig moet gebeuren. De beelden moeten dan handmatig in hetzelfde assenstelsel in drie dimensies worden afgesteld op elkaar. Er kan tijd bespaard worden middels *point based registration*, maar fusiesoftware die de gehele registratie automatisch en accuraat kan uitvoeren krijgt de voorkeur.

#### A.2 Klinisch

##### A.2.1 Wet op Medische Hulpmiddelen en CE-markering

De fusiesoftware moet voldoen aan de Wet op Medische Hulpmiddelen (WMH), omdat deze ondersteuning kan bieden bij de operatieve planning van de behandeling van een recidief cholesteatoom [37,38]. Vanuit de WMH gelden de volgende algemene regels:

- Het product mag geen gevaar zijn voor de klinische toestand of veiligheid van de patiënt.
- Eventuele risico's zijn aanvaardbaar t.o.v. het nut.

Zodra de software geïncorporeerd zal worden in het protocol, moet de software CE-gemarkeerd zijn. Dat laat zien dat het hulpmiddel aan de Europese normen omtrent veiligheid, gezondheid, milieu en consumentenbescherming voldoet. Met de CE-markering wordt bijgedragen aan de waarborging van kwaliteit van medische hulpmiddelen [37,38].

##### A.2.2 Betaalbaar

Multimodale fusiesoftwares zijn over het algemeen duur. Om de toepassing in de praktijk door te kunnen voeren, is een aantrekkelijk kostenplaatje gewenst. Nog een eis is dat de fusiesoftware niet arbeidsintensief moet zijn. Hoe meer tijd de fusie vergt van radiologen, hoe duurder de fusie zal uitvallen.

## Appendix B: Lijst van wensen

Naast het opgestelde programma van eisen die gebruikt wordt voor de selectie van de fusiesoftware zijn er ook enkele wensen aan de fusiesoftware. Deze wensen hebben een rol in de afweging voor een potentiële toepassing in de kliniek.

### B.1 Gebruiksvriendelijkheid en intuïtief

De kwaliteit van de fusiesoftware zal afhangen van degene die de fusie dan wel mogelijk handmatig uitvoert en van degene die oordeelt aan de hand van de fusie. Hiervoor is het belangrijk dat de fusiesoftware waar mogelijk gebruiksvriendelijk is. De gebruiksvriendelijkheid en intuïtiviteit worden getoetst voor zowel degene die de fusie uitvoert als de clinicus die gebruik maakt van de gefuseerde beelden.

- Maker van de fusie

Voor de maker van de fusie is het van belang dat de fusie efficiënt kan worden uitgevoerd. Dit houdt onder andere in dat de fusie weinig tijd moet kosten, zo min mogelijk gecompliceerde stappen bevat en handig te gebruiken is. Indien de fusie handmatig moet worden uitgevoerd, weegt de gebruiksvriendelijkheid zwaarder dan bij een geautomatiseerde fusie. In dit geval draagt een gebruiksvriendelijkere fusiesoftware bij aan reproduceerbaarder resultaat. Op basis van eigen ervaring kan hier een uitspraak over worden gedaan.

- Gebruiker van de fusie

Het uiteindelijke product, de 2D-gefuseerde scans dan wel het gefuseerde 3D-model, moet intuïtief te interpreteren zijn voor de clinici. Van belang is dat de informatie uit zowel de dw-MRI als de CT goed op elkaar aansluiten. Daarnaast moet de weergave van de fusie moet handig te gebruiken zijn. De gebruiksvriendelijkheid en intuïtiviteit van de gebruiker van de fusie kan getest worden middels enquêtes en gesprekken met meerdere gebruikers.

### B.2 Validiteit

De validiteit van de fusie wil praktisch gezien zeggen, doet de fusie wat de fusie moet doen. Om iets te kunnen zeggen over de validiteit zal de methode ook vergeleken moeten worden met de “oude/huidige” standaard. Mocht de verwachting er zijn dat de fusiemethode doet wat die moet doen, dan zal er getracht worden een kort onderzoek op te stellen en uit te voeren om een inzicht te kunnen krijgen in het toekomstperspectief.

### B.3 Reproduceerbaarheid

In het beste geval geeft de softwarematige fusie hetzelfde resultaat bij een eenzelfde situatie. Automatisering van de fusie zal een grote bijdrage leveren aan de reproduceerbaarheid door de interwaarnemersvariatie te beperken. Verschillende gebruikers zullen bij een handmatige fusie, niet exact dezelfde resultaten krijgen. Bij een handmatige fusie is de kans op intrawaarnemersvariatie groter, want een softwarematige fusie is per definitie consistentere dan een fusie gemaakt door een persoon.

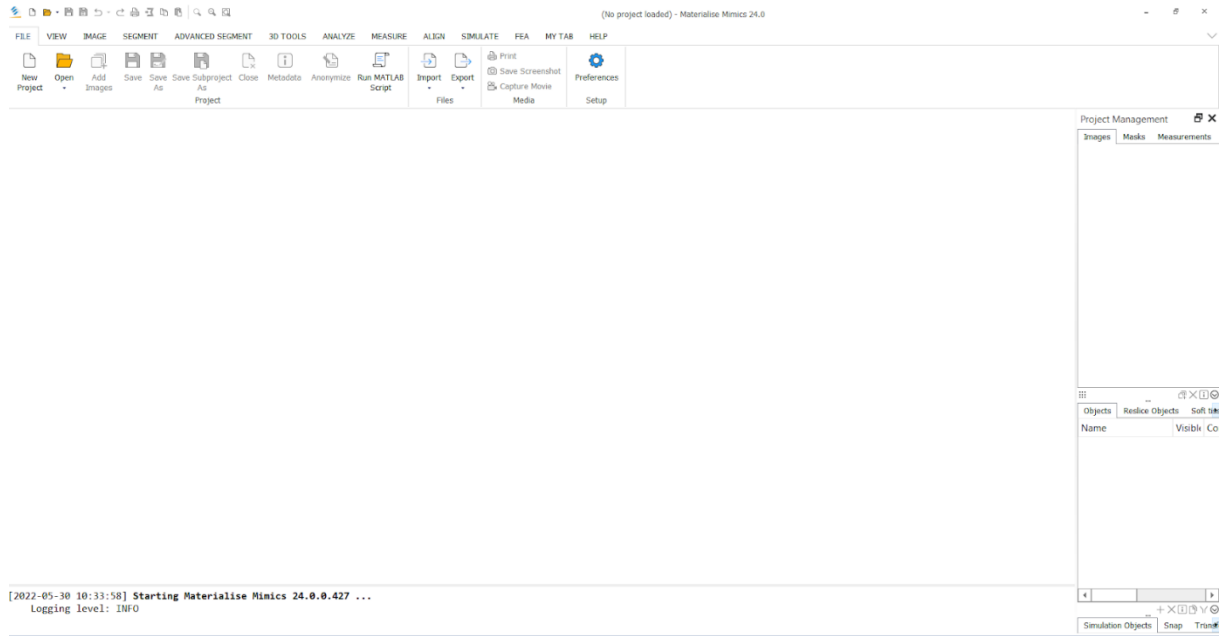
### B.4 Algemeen toepasbaar

Idealiter zal de fusiesoftware toepasbaar zijn in ieder ziekenhuis, mocht de fusiesoftware bijdragen aan de beeldvorming van recidieve cholesteatomen. Aandachtspunten hiervoor zijn de beschikbare apparatuur per ziekenhuis, de kosten en de toegankelijkheid van de fusiesoftware.

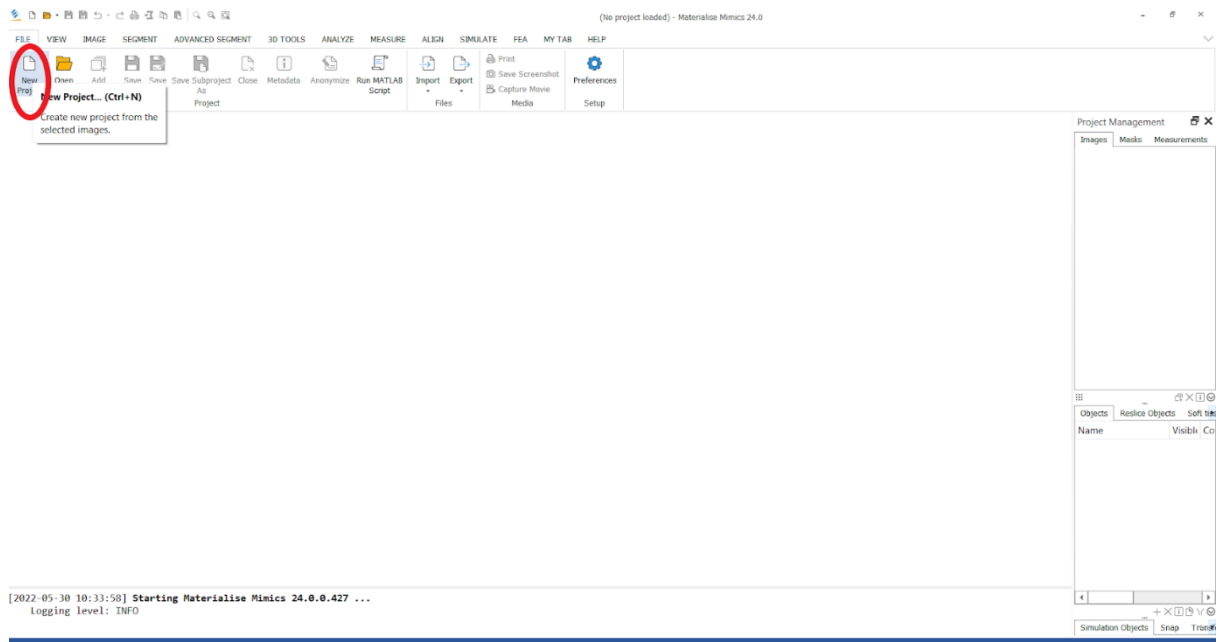
## Appendix C: Handleiding Mimics

### 1. Casus openen

Bij het openen van het programma zal het onderstaande scherm verschijnen.

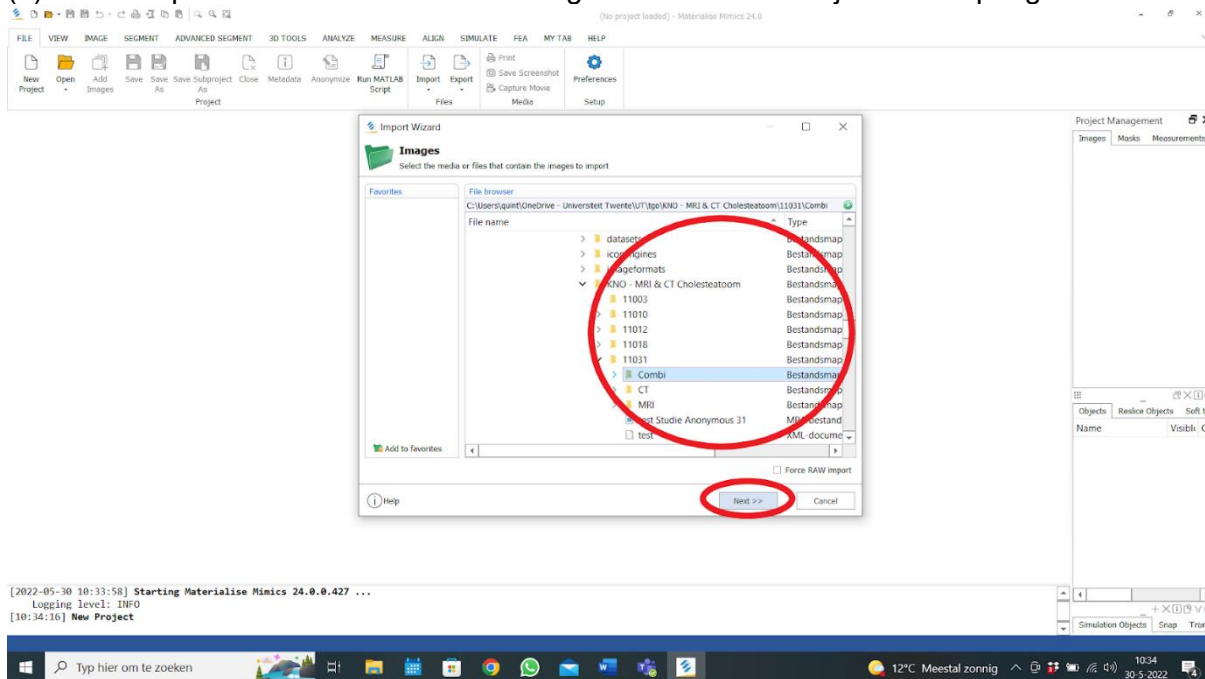


Voor het openen van een nieuwe casus, klik op het tabblad 'file'. Dit kan ook met de sneltoets (Ctrl + N).

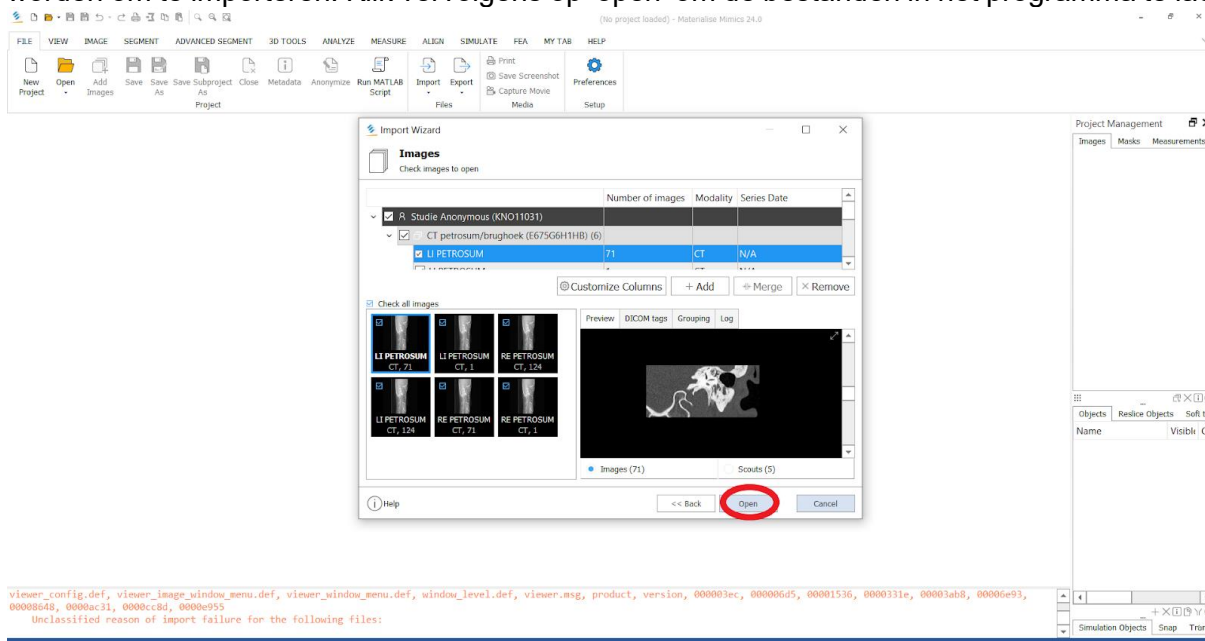


< De import wizard wordt geopend >

- (1) Selecteer de map met de juiste bestanden van de MRI- en CT-scans van de juiste patiënt.
- (2) Klik op 'next' om verder te gaan zodra de juiste map geselecteerd is.

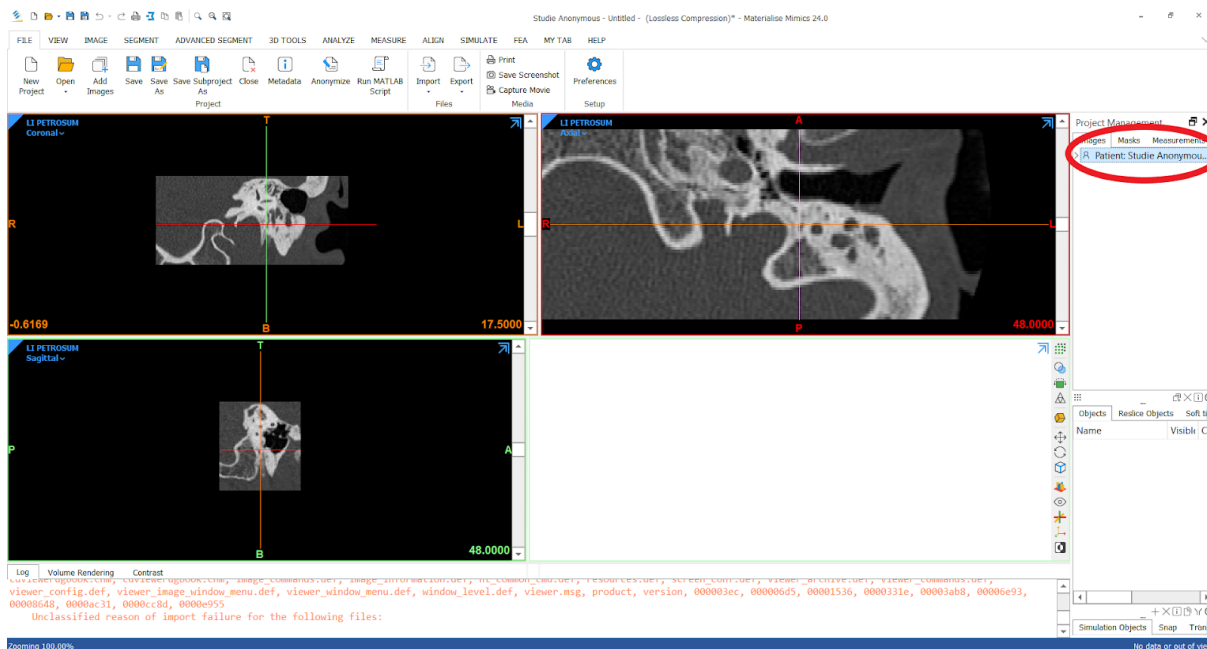


De *import wizard* zal de map met scans openen, waarna de gewenste map geselecteerd kan worden om te importeren. Klik vervolgens op 'open' om de bestanden in het programma te laden.

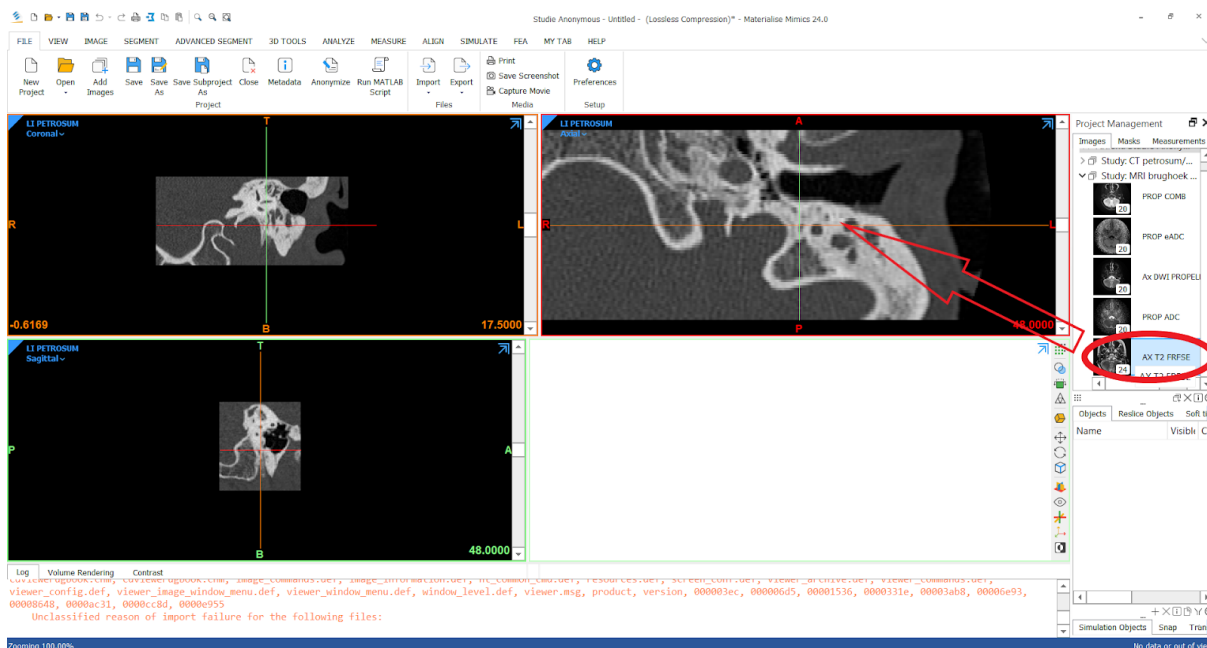


## 2. Transformatie registratie

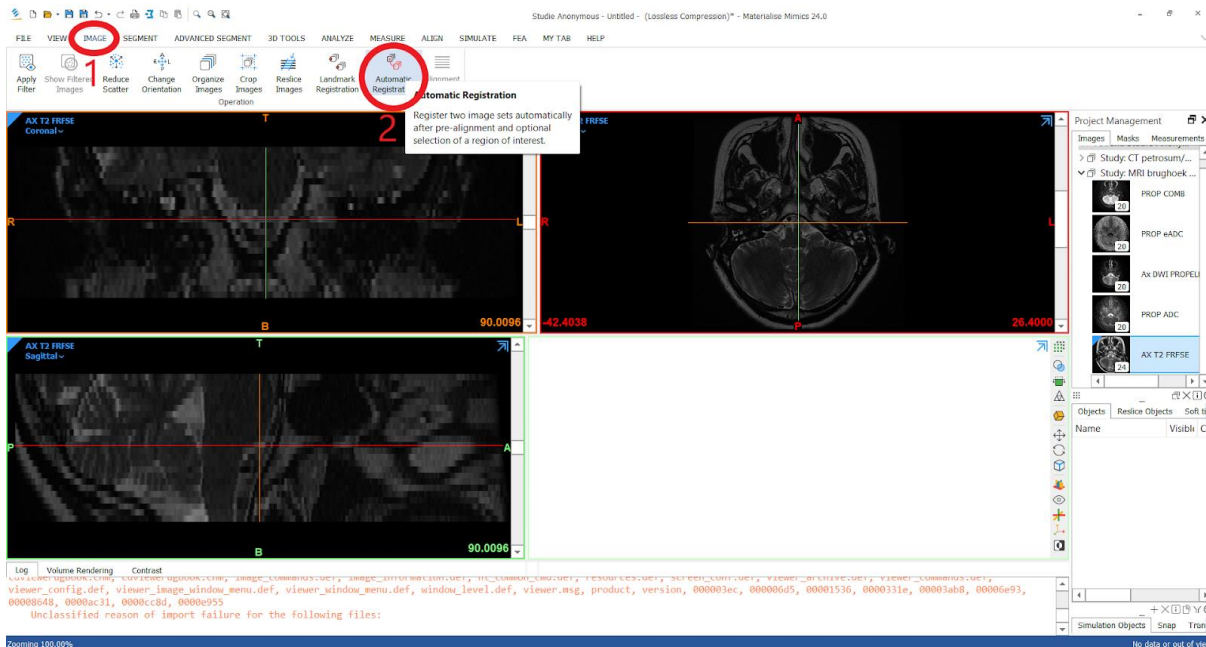
Nadat de scans in het programma geladen zijn, zullen deze aan de rechterkant van het scherm te vinden zijn. De volgende stap is de transformatie registreren, om te zorgen dat de MRI en CT juist over elkaar geplaatst kunnen worden. In het 'Project Management' kunnen de afbeeldingen gekozen worden door in het tabblad 'Images' op de juiste patiënt te klikken. Zo kan de map MRI en CT geopend worden.



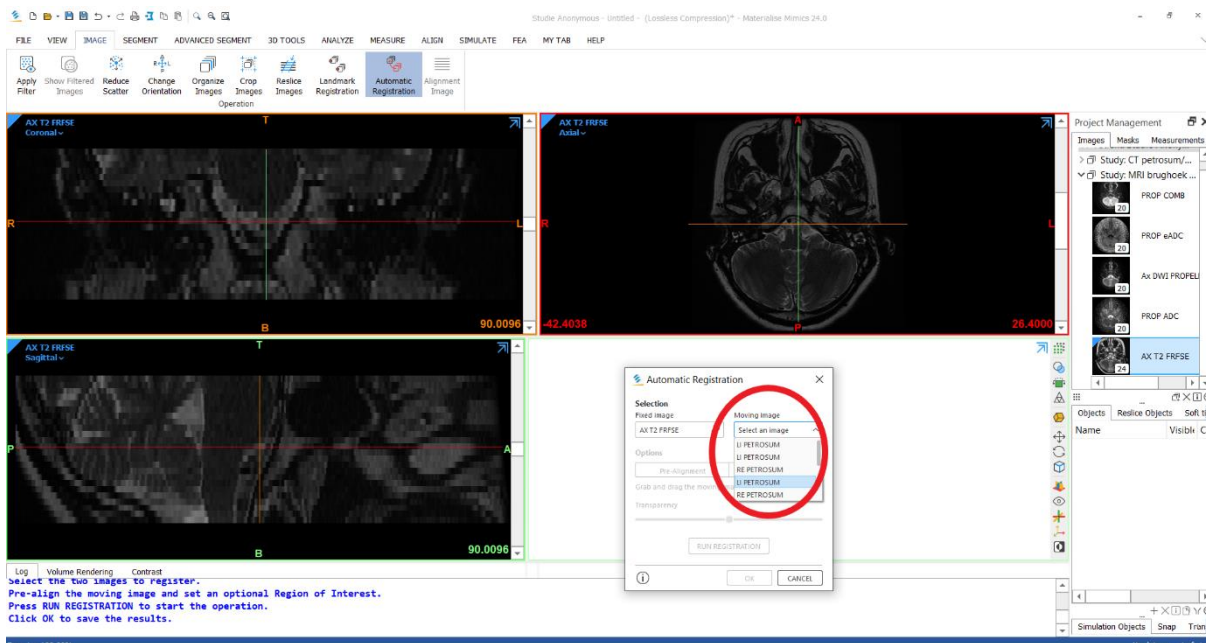
Om de transformatie registratie te maken, open de map met de MRI-scans. Hieruit sleep je de T2-MRI naar links in de afbeelding. Zo open je de T2-MRI in het programma.



Vervolgens (1) moet het tabblad 'image' geselecteerd worden, waarna (2) op de knop 'automatic registration' geklikt moet worden.

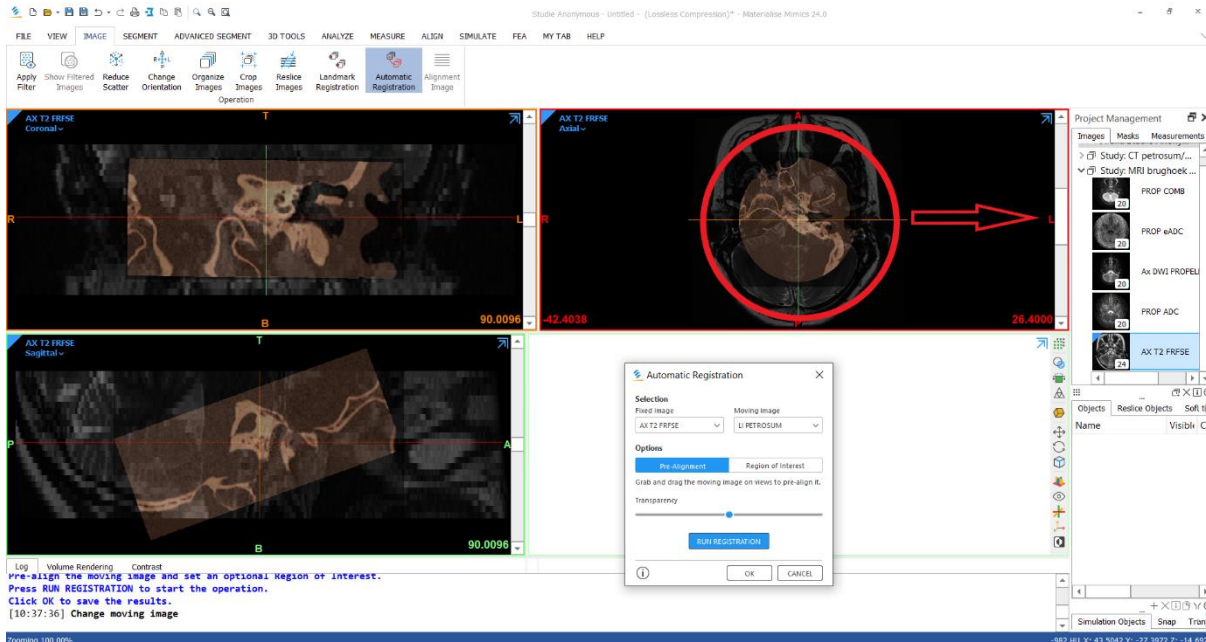


Het menu voor de automatische registratie wordt geopend. Als *fixed image* staat er nu de T2-MRI-scan in, deze kan behouden worden. Voor de *moving image* wordt de CT-scan gekozen, aan de kant van het cholesteatoom. Dat kan gedaan worden door onder 'moving image' op 'select an image' te klikken en de juiste scan te selecteren.

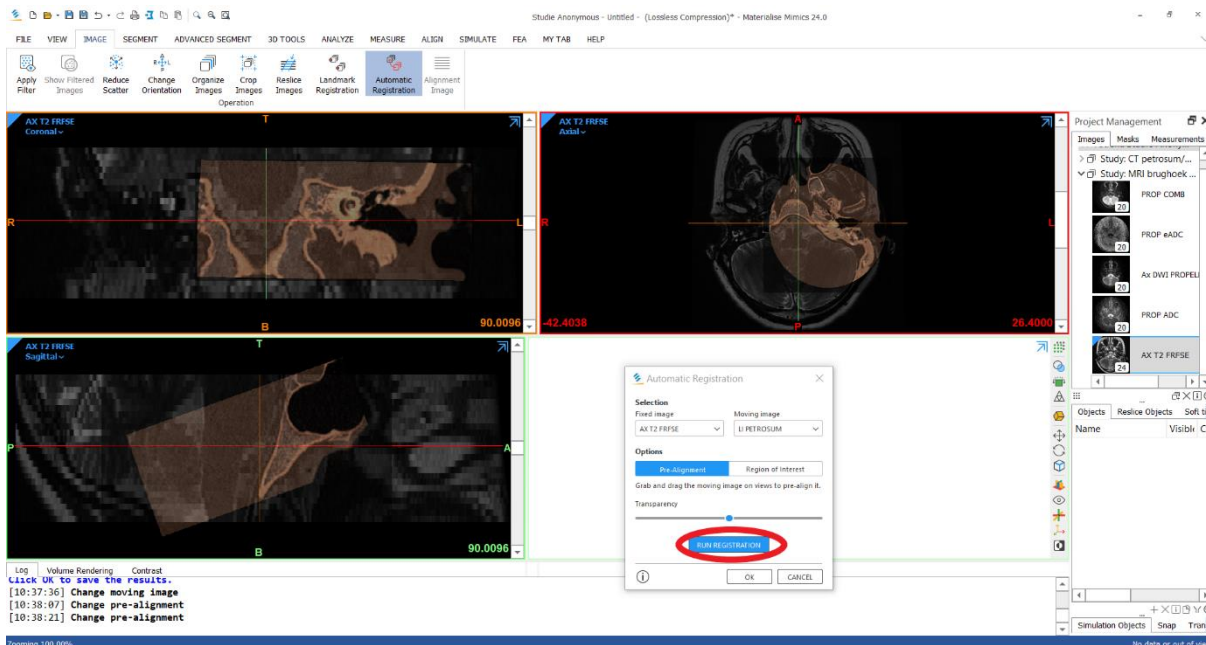


De CT-scan zal over de T2-MRI geplaatst worden. Deze zal nog niet in het juiste vlak staan. Om de automatische registratie sneller te laten verlopen kan de CT-scan op de axiale scan met de muis verslept worden. In het voorbeeld hieronder moet de CT-scan iets naar rechts worden geslept.

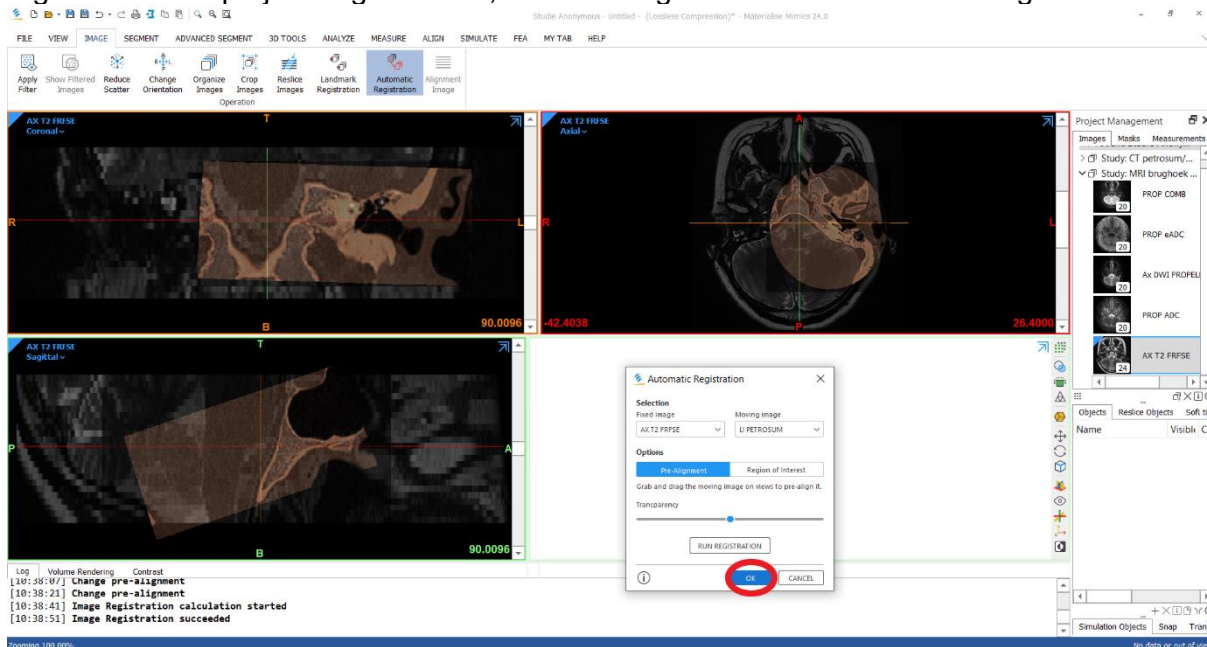




Hieronder is de CT-scan handmatig naar rechts geplaatst over de MRI. Hierin komen de anatomische structuren op de CT en MRI op het oog overeen met elkaar. Wanneer dit gedaan is kan er op 'Run registration' geklikt worden. Dit proces kan even duren, afhankelijk van de grootte van de transformaties die gemaakt moeten worden.



Wanneer de registratie voltooid en op het oog goed is, kan er op 'OK' geklikt worden. Hierdoor wordt de transformatie automatisch opgeslagen. Wanneer er vaker op 'Run' geklikt wordt, worden de transformaties niet opgeslagen, alleen als er op 'OK' geklikt wordt. Indien er niet eerder een registratie in dit project uitgevoerd is, zal deze registratie 'Transformation 1' genoemd worden.

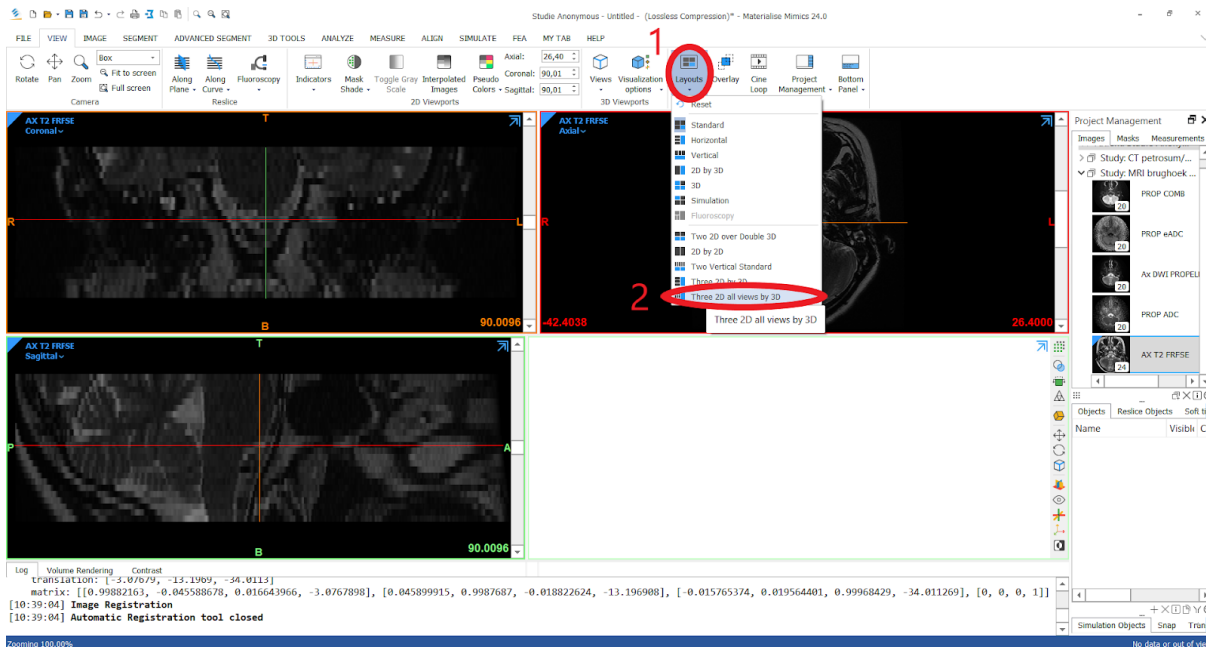


### 3. Masks

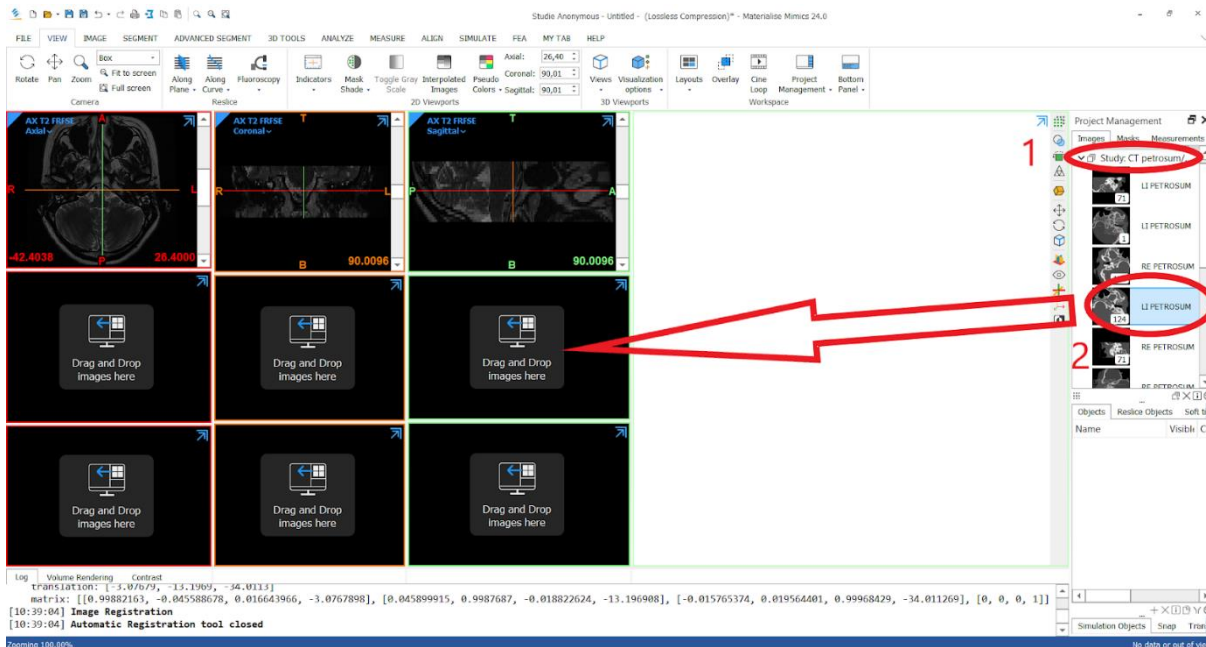
De volgende stap is een *mask* maken van de T2-MRI, dw-MRI (DWI) en CT van de kant van het cholesteatoom. Dit is noodzakelijk om de beelden om te zetten in een 3D-model.

#### 3.1 Lay-out selecteren

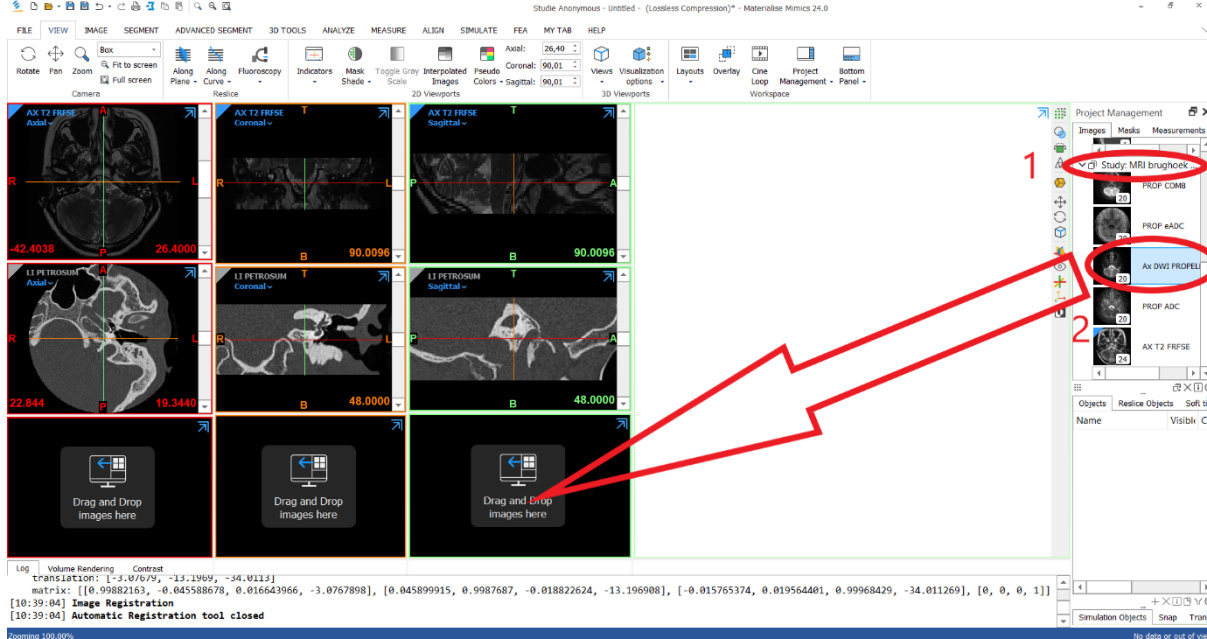
Allereerst moet de lay-out veranderd worden om de juiste scans in beeld te krijgen met elkaar. In het tabblad 'view' moet (1) geklikt worden op de knop 'Layouts'. Selecteer (2) in het submenu de optie 'Three 2D all views by 3D'.



Er zal nu een reeks vensters verschijnen, zoals hieronder. Hierin zal de eerder geopende T2-MRI te zien zijn en 2 lege rijen. Selecteer (1) bij het tabblad 'images' bij 'Project Management' de map met de CT-scans. Sleep (2) hieruit de juiste CT-scan die gebruikt moet worden voor de fusie naar de tweede rij, om deze hier weer te geven.



Selecteer vervolgens (1) bij het tabblad 'images' bij 'Project Management' de map met de MRI-scans. Sleep (2) hieruit de DWI voor de fusie naar de derde rij, om deze hier weer te geven.

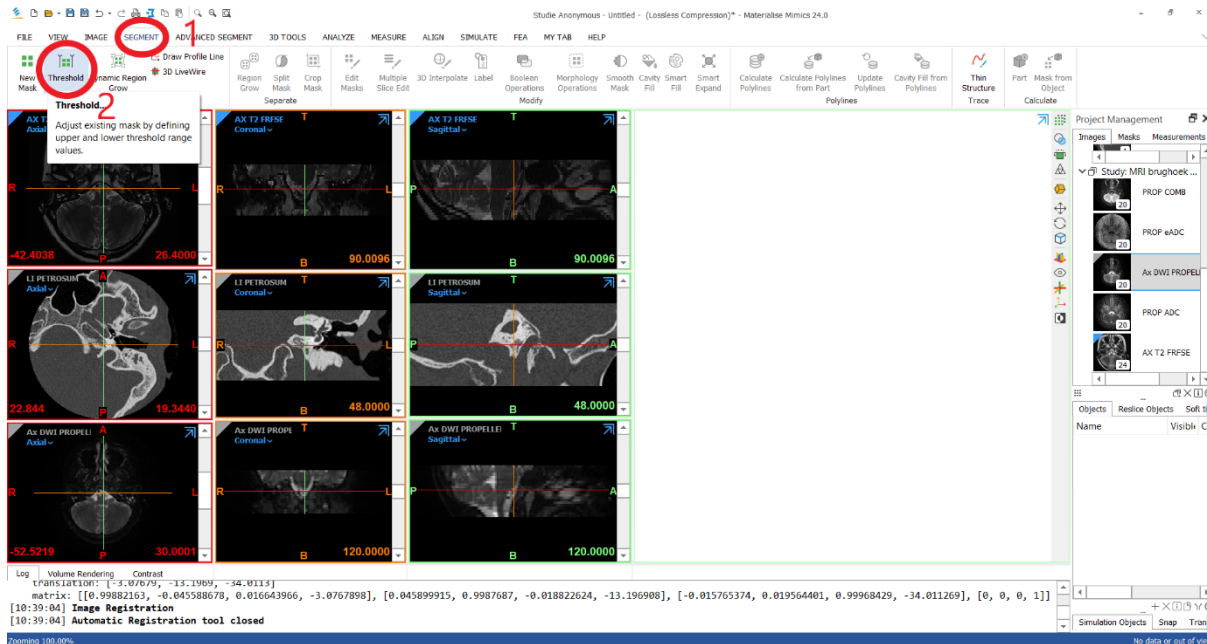


## 3.2 Mask maken

Nu de juiste lay-out is geselecteerd, kunnen er *masks* gemaakt worden van deze drie scans voor de omzetting naar 3D-objecten.

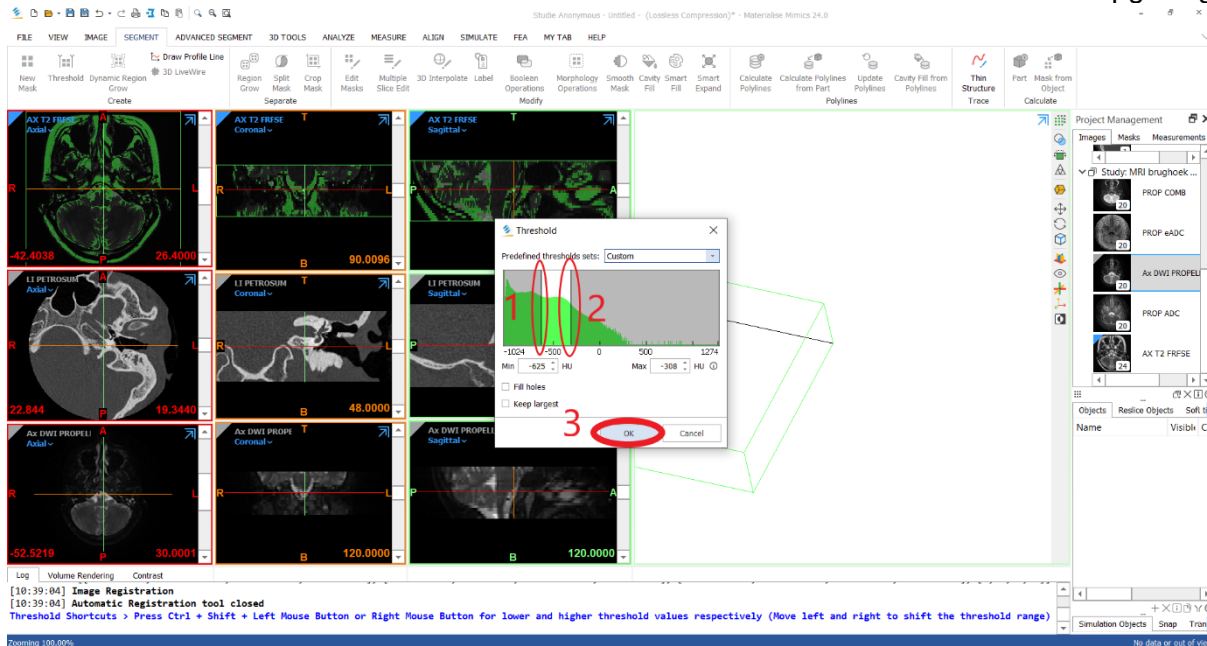
### 3.2.1 MRI

Om de *mask* van de MRI te maken moet er eerst (1) op het tabblad 'Segment' geklikt worden. Klik vervolgens (2) op de tweede knop aan de linkerkant, de 'Threshold' knop.

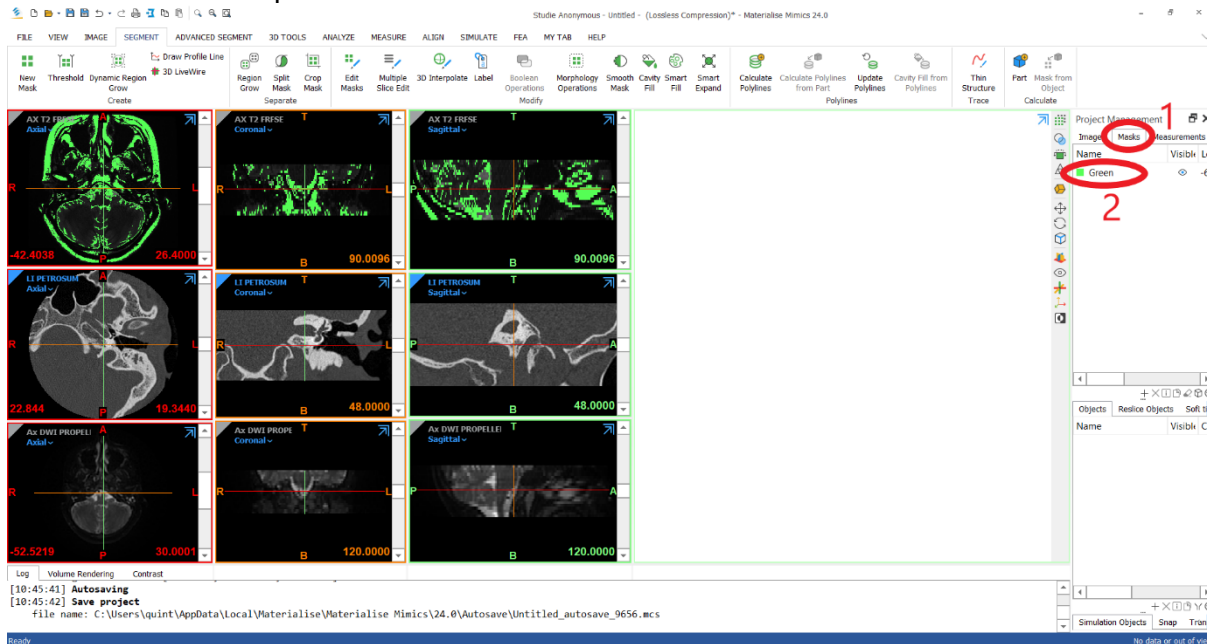


Het menu voor de 'Threshold' zal nu geopend worden. Selecteer hier de juiste *Hounsfield Units (HU)* met behulp van de balken die verslept kunnen worden. Zie cirkel 1 en 2. Deze moeten zo

verslept worden, dat de nuttige informatie van de MRI in de *mask* gekleurd worden. Wanneer de juiste *threshold* is ingesteld, kan (3) op OK geklikt worden. Deze *mask* zal nu automatisch opgeslagen worden.



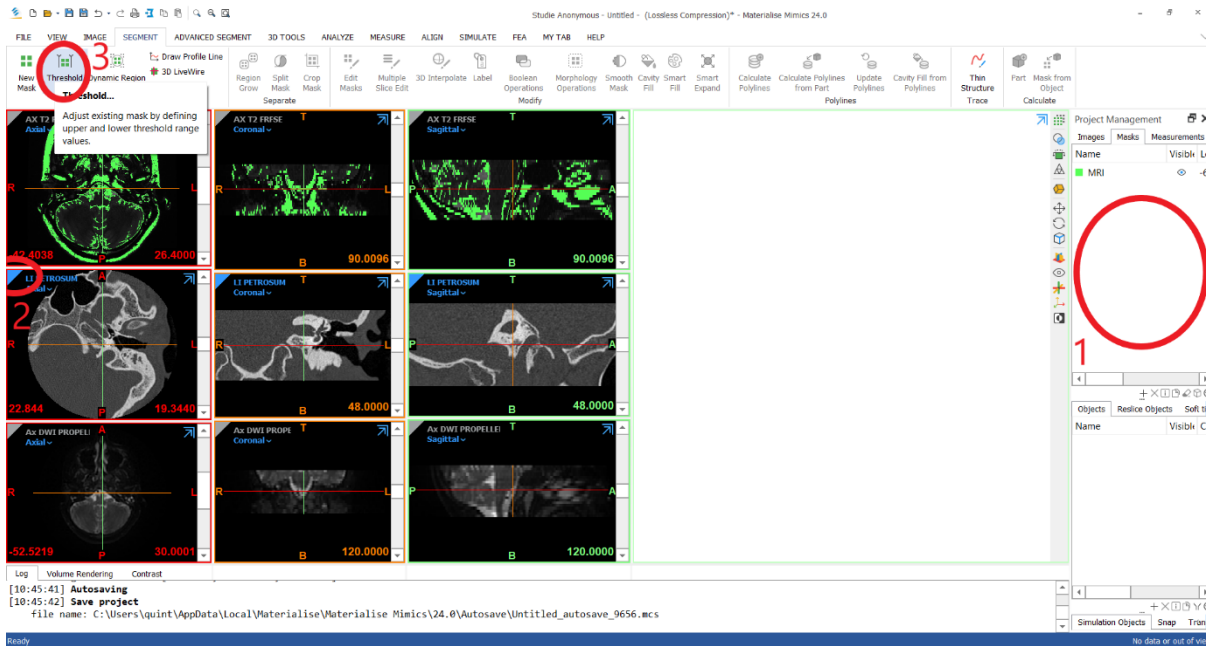
Nu moet de *mask* hernoemd worden, zodat duidelijk is welke *mask* dit is. Aan de rechterkant in het 'Project Management' kan (1) het tabblad 'Masks' geselecteerd worden. Vervolgens (2) kan met dubbelklik op de tekst 'Green' de naam veranderd worden naar MRI.



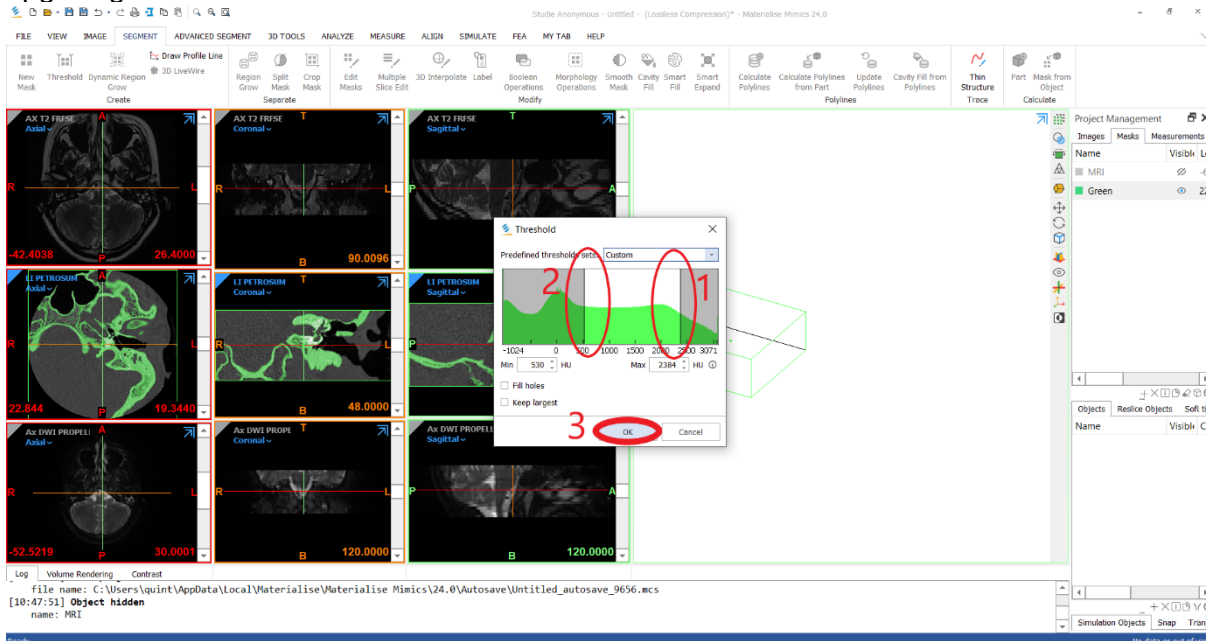
### 3.2.2 CT

Als tweede moet er een *mask* gemaakt worden van de CT-scan. Allereerst moet de *mask* van de eerder gemaakte MRI gedeselecteerd worden en moet de CT-scan geselecteerd worden. Klik (1) eerst op het witte vlak onder de *mask* van de MRI om de *mask* te deselecteren. Klik dan (2) op

grijze driehoekje linksboven op de axiale scan van de CT. Als deze geselecteerd is, zal deze blauw kleuren. Wanneer dit gedaan is kan er weer onder het tabblad 'Segment' op (3) 'Threshold' geklikt worden.

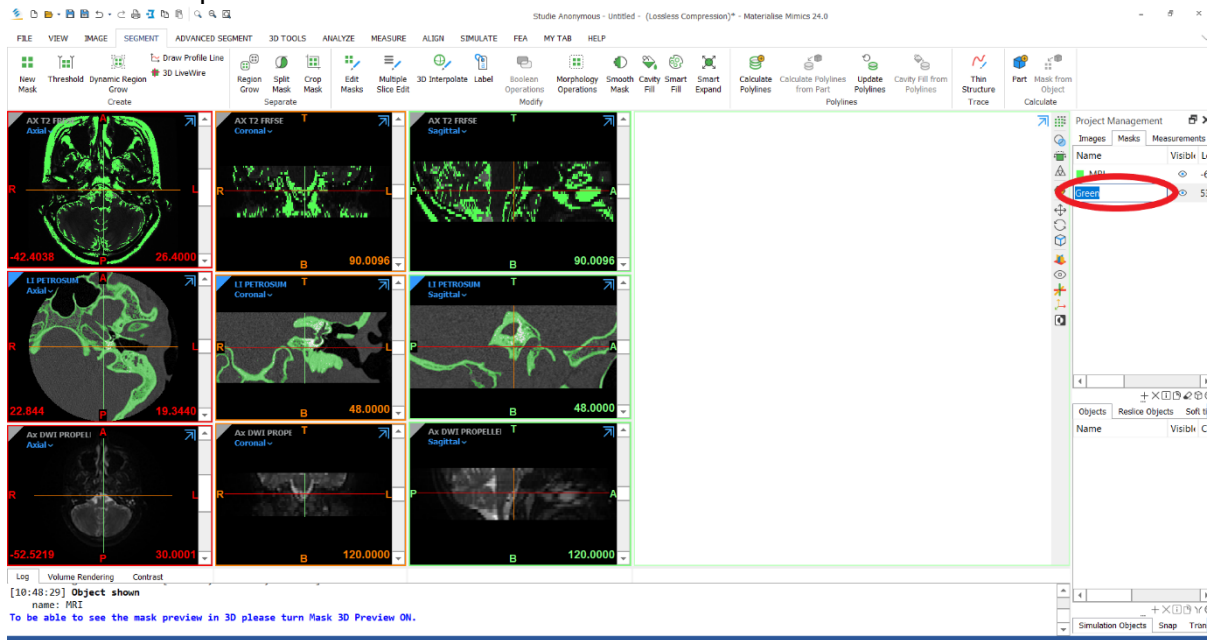


Het menu voor de 'Threshold' zal nu geopend worden. Selecteer hier de juiste *Hounsfield Units* met behulp van de balken die verslept kunnen worden. Zie cirkel 1 en 2. Deze moeten zo verslept worden, dat de nuttige informatie van de CT in de *mask* gekleurd worden. Wanneer de juiste threshold is ingesteld, kan (3) op OK geklikt worden. Deze *mask* zal nu automatisch worden opgeslagen.

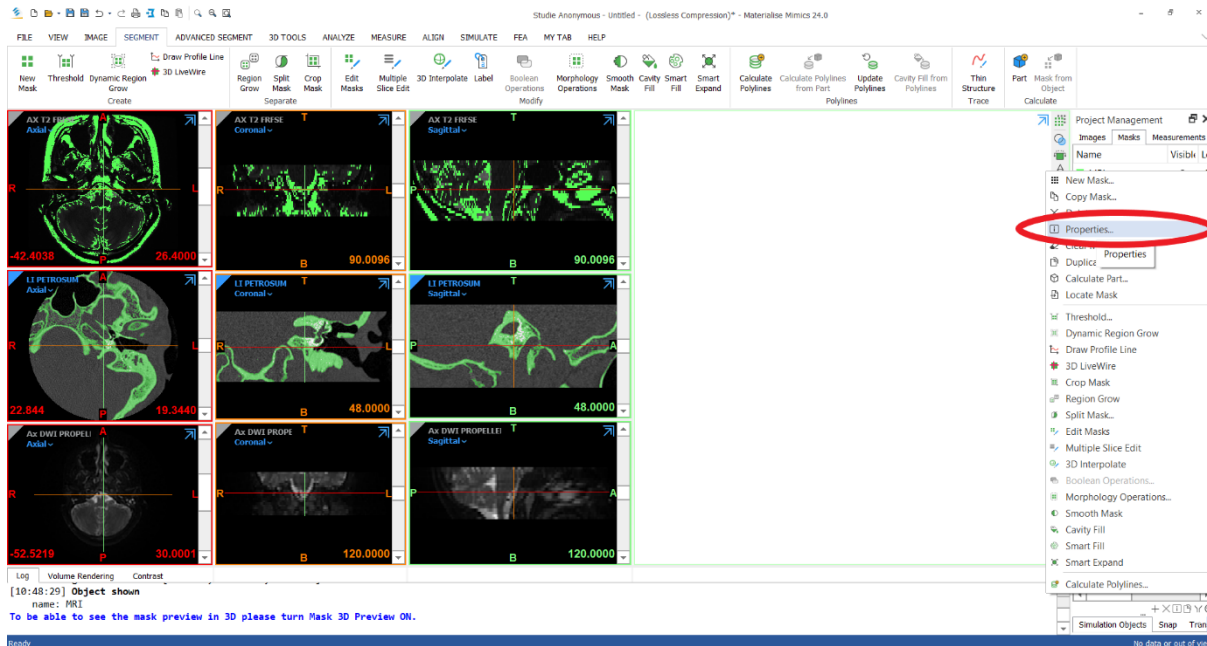


Nu moet de *mask* hernoemd worden, zodat duidelijk is welke *mask* dit is. Aan de rechterkant in het 'Project Management' kan het tabblad 'Masks' geselecteerd worden. Vervolgens kan met

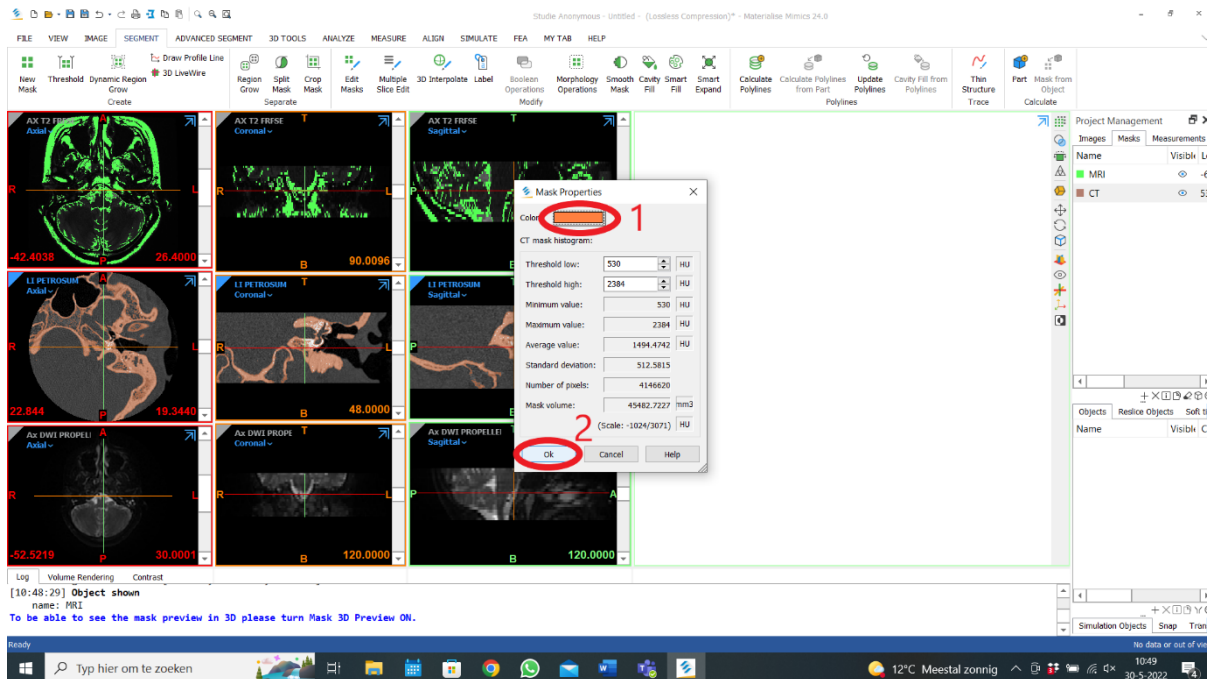
dubbelklik op de tekst 'Green' de naam veranderd worden naar CT.



Nu kan er met de rechtermuisklik op de *mask* van de CT geklikt worden, om de kleur van de *mask* te veranderen. Zo kan er onderscheid gemaakt worden tussen de verschillende scans. Klik vervolgens op de knop 'Properties'.

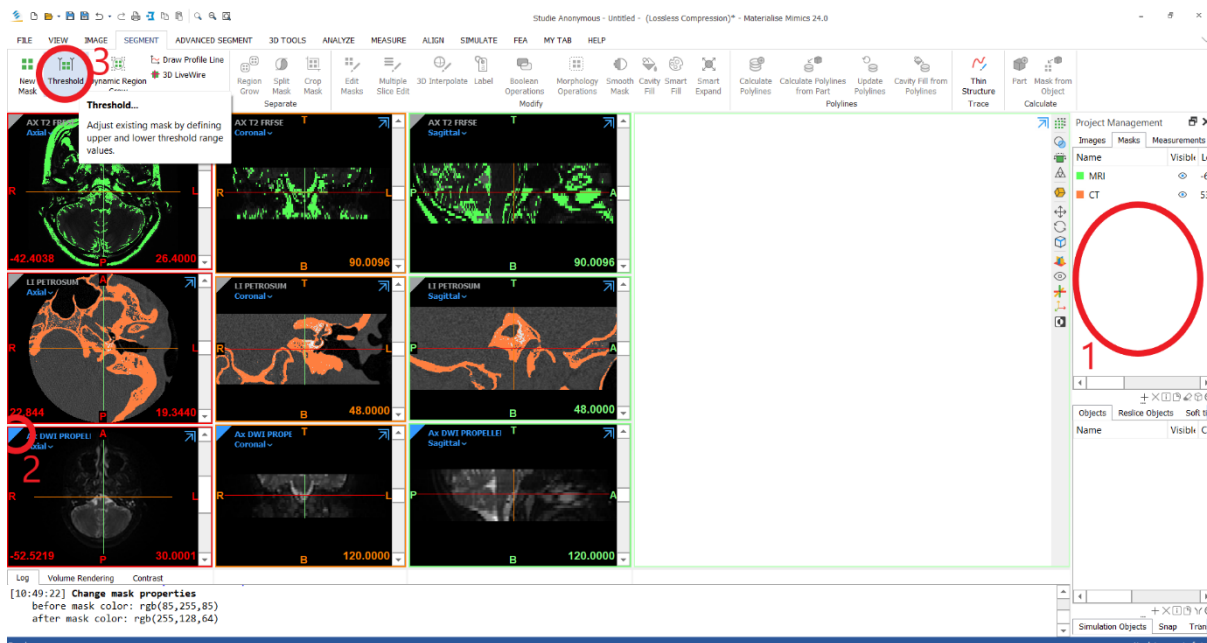


Het menu voor de 'Mask Properties' wordt geopend. Klik (1) hierin op de knop met de kleur naast 'Color'. Er komt een menu met verschillende kleuren geopend. Kies hierin de kleur oranje en klik op 'OK'. Wanneer dit is aangepast, klik (2) op 'OK'.



### 3.2.3 dw-MRI

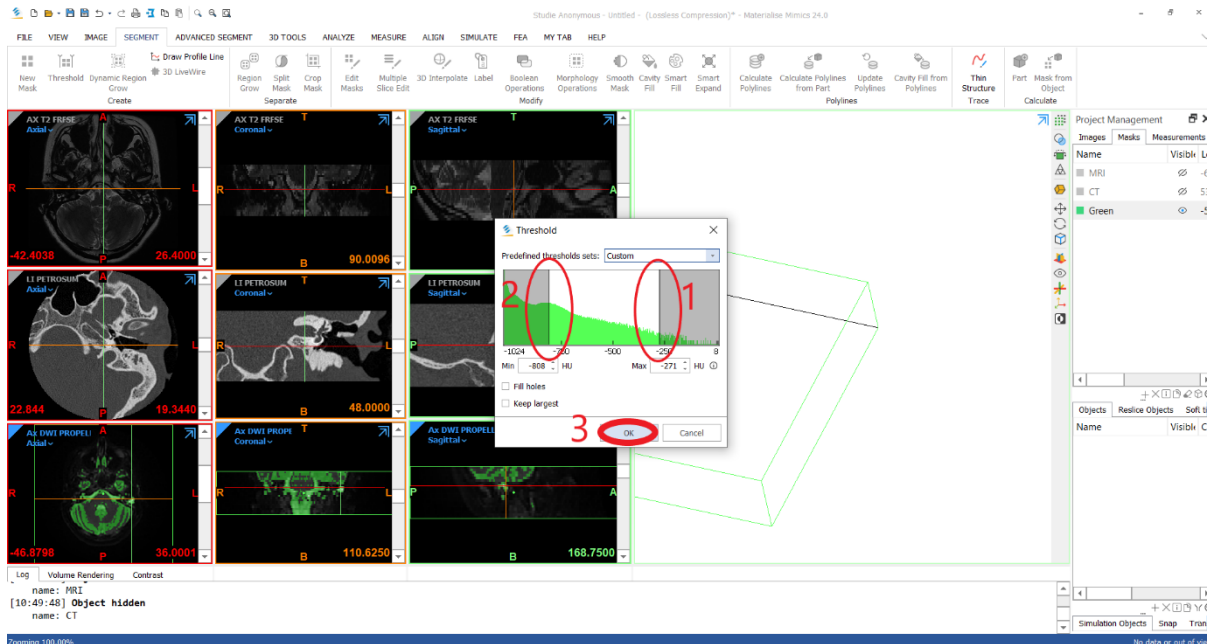
Als derde moet er een *mask* gemaakt worden van de DWI. Allereerst moet de *mask* van de eerder gemaakte CT gedeselecteerd worden en moet de DWI-scan geselecteerd worden. Klik (1) eerst op het witte vlak onder de *mask* van de MRI en CT om de *mask* te deselecteren. Klik dan (2) op grijs driehoekje linksboven op de axiale scan van de DWI. Als deze geselecteerd is, zal deze blauw kleuren. Wanneer dit gedaan is kan er weer onder het tabblad 'Segment' op (3) 'Threshold' geklikt worden.



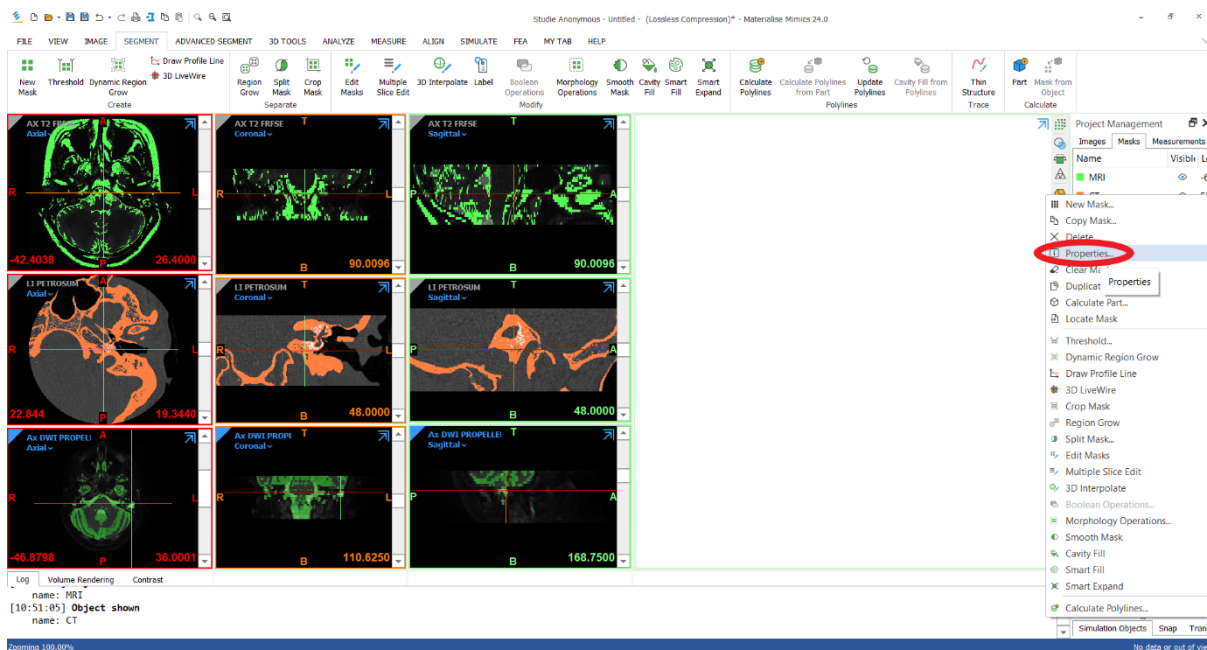
Het menu voor de 'Threshold' zal nu geopend worden. Selecteer hier de juiste *Hounsfield Units* met behulp van de balken die versleept kunnen worden. Zie cirkel 1 en 2. Deze moeten zo versleept worden, dat de nuttige informatie van de DWI in de *mask* gekleurd worden. Het is hierin



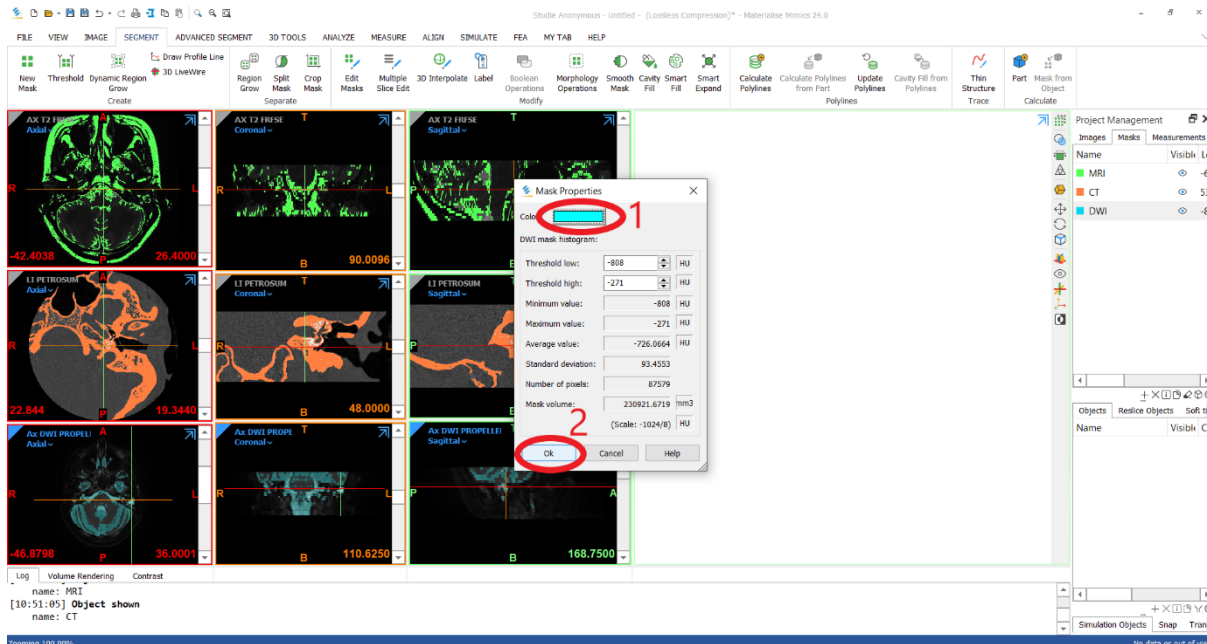
belangrijk dat het cholesteatoom goed gekleurd wordt met de juiste intensiteit. Wanneer de juiste *threshold* is ingesteld, kan (3) op OK geklikt worden. Deze *mask* zal nu automatisch worden opgeslagen.



Nu moet de *mask* hernoemd worden, zodat duidelijk is welke *mask* dit is. Aan de rechterkant in het 'Project Management' kan het tabblad 'Masks' geselecteerd worden. Vervolgens kan met dubbelklik op de tekst 'Green' de naam veranderd worden naar DWI. Nu kan er met de rechtermuisklik op de *mask* van de DWI geklikt worden, om de kleur van de *mask* te veranderen. Zo kan er onderscheid gemaakt worden tussen de verschillende scans. Klik vervolgens op de knop 'Properties'.

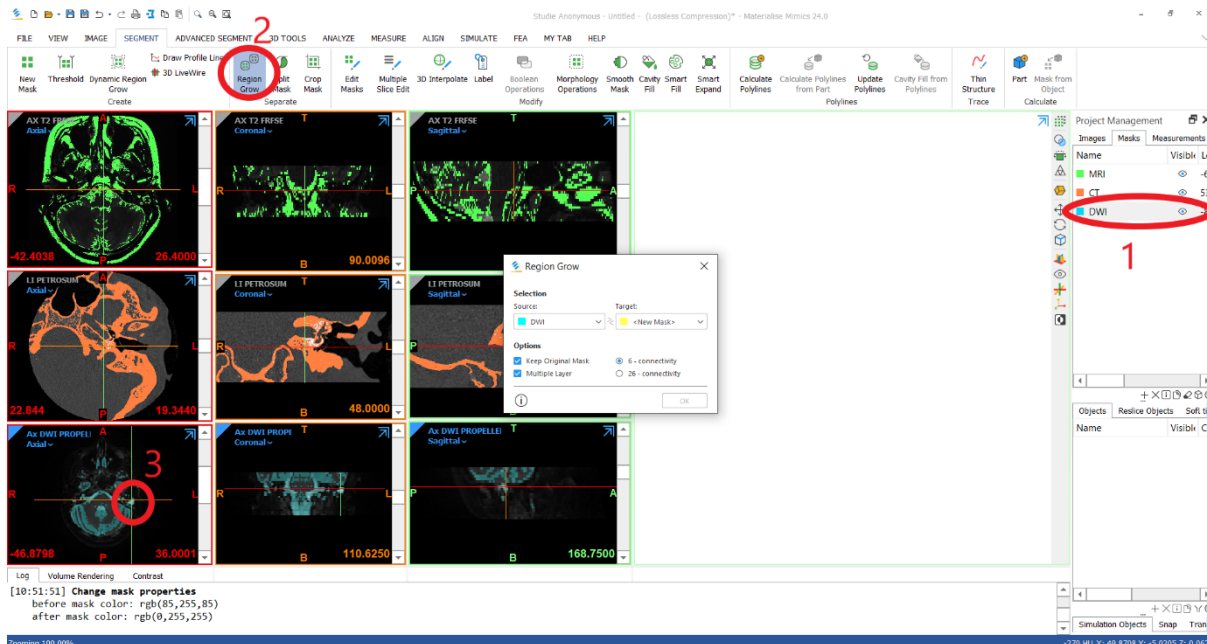


Het menu voor de 'Mask Properties' wordt geopend. Klik (1) hierin op de knop met de kleur naast 'Color'. Er komt een menu met verschillende kleuren geopend. Kies hierin de kleur blauw en klik op 'OK'. Wanneer dit is aangepast, klik (2) op 'OK'.

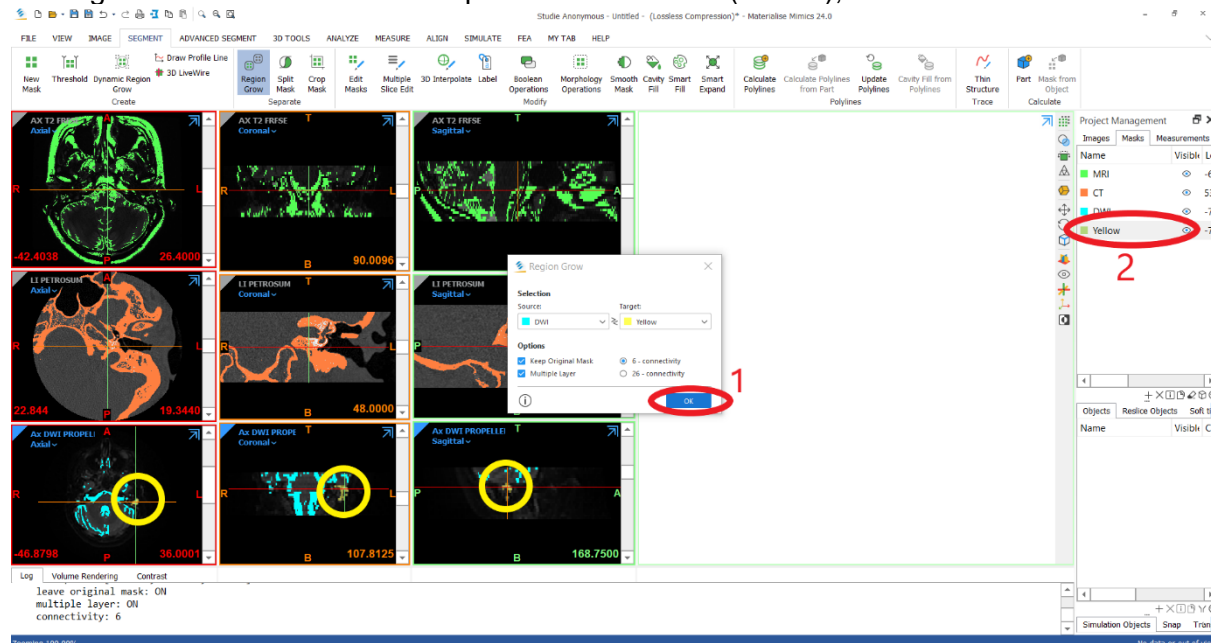


## 4. Cholesteatoom segmenteren

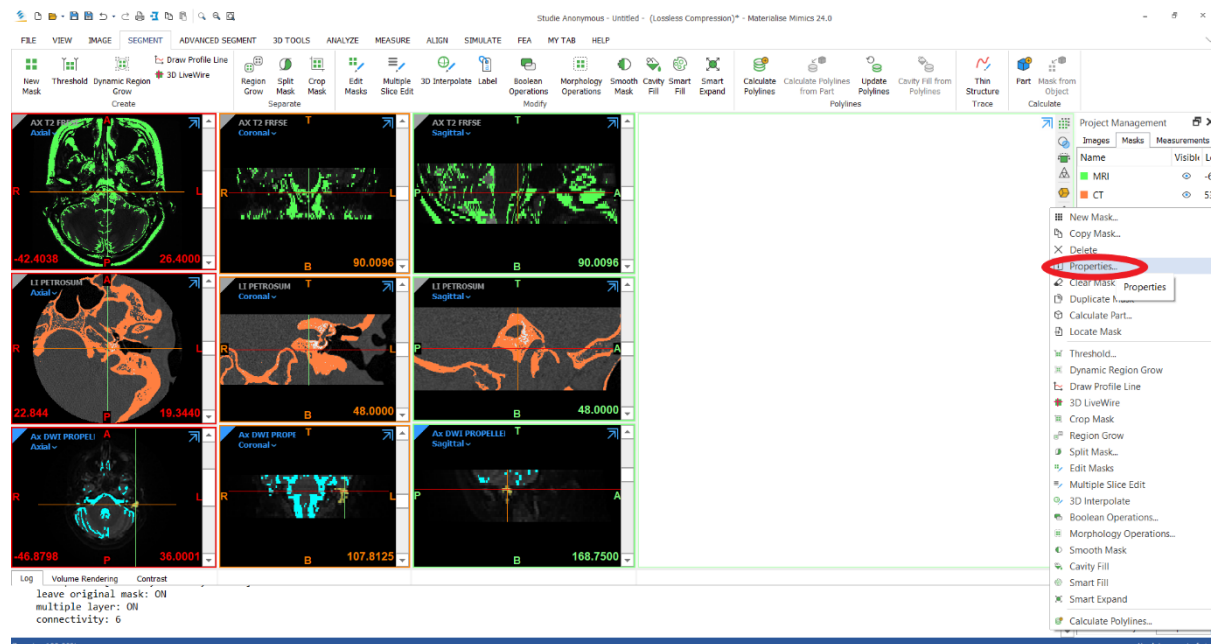
Vervolgens is het belangrijk om het cholesteatoom te segmenteren ten opzichte van de rest van de DWI. Zo blijft alleen de diffusie van het cholesteatoom over en niet die van de hersenen, welke afleidend kunnen werken in het model. Selecteer (1) de *mask* van de DWI, door op de DWI te klikken bij het tabblad 'Mask' bij het 'Project Management'. (Zorg ook hier weer dat het driehoekje linksboven in de axiale scan van de DWI, blauw is). Klik hierna (2) op de knop 'Region Grow'. Er zal een menu open van de 'Region Grow', zoals hieronder.



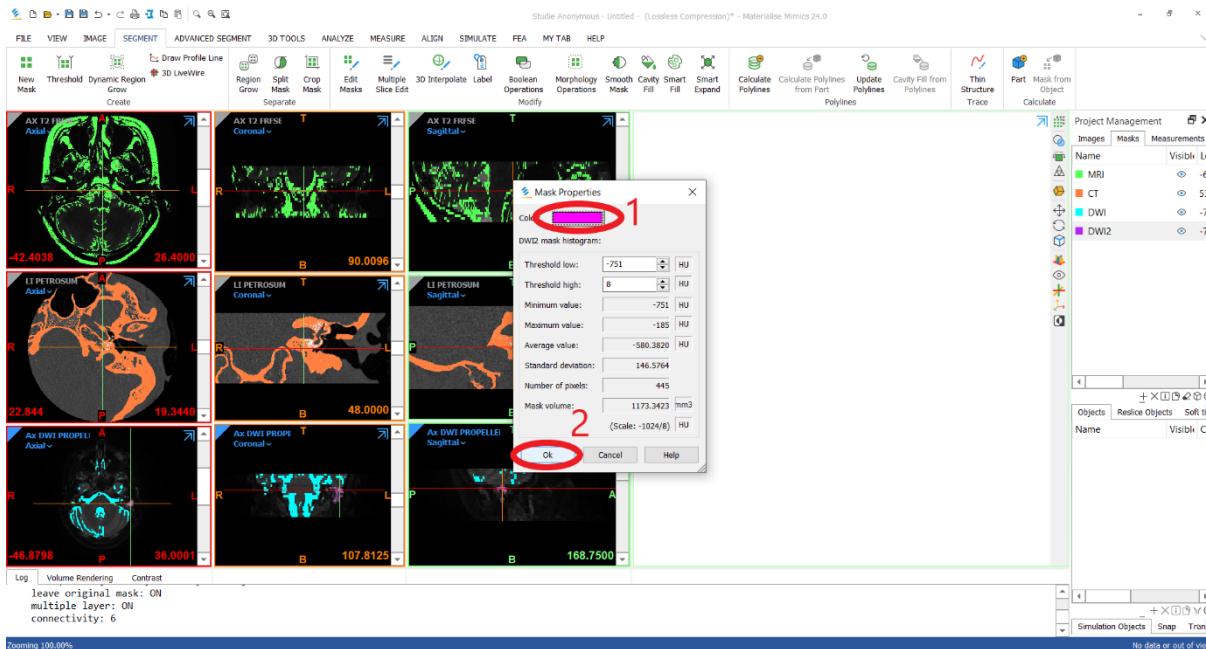
Selecteer nu met de muis in de axiale scan van de DWI het cholesteatoom. (Zoals omcirkeld in het geel in de afbeelding hieronder. Controleer in de andere richtingen of het gehele cholesteatoom van blauw naar geel is gegaan). Wanneer dit gedaan is, (1) klik op 'OK'. Klik (2) vervolgens met de muis dubbel op de nieuwe *mask* (Yellow), en hernoem deze naar DWI2.



Nu kan er met de rechtermuisklik op de *mask* van de DWI2 geklikt worden, om de kleur van de *mask* te veranderen. Zo kan er onderscheid gemaakt worden tussen de verschillende scans en het cholesteatoom opvallend laten kleuren. Klik op de knop 'Properties'



Het menu voor de 'Mask Properties' wordt geopend. Klik (1) hierin op de knop met de kleur naast 'Color'. Er komt een menu met verschillende kleuren geopend. Kies hierin de kleur roze en klik op 'OK'. Wanneer dit is aangepast, klik (2) op 'OK'.

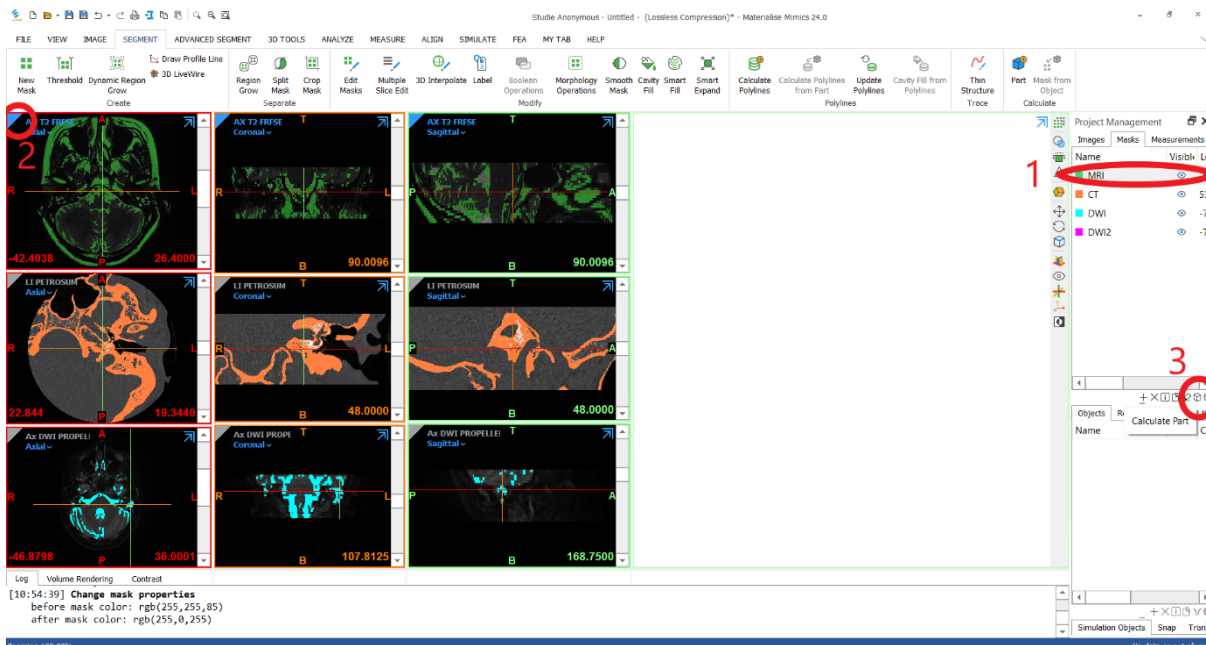


## 5. Objecten maken voor 3D-model

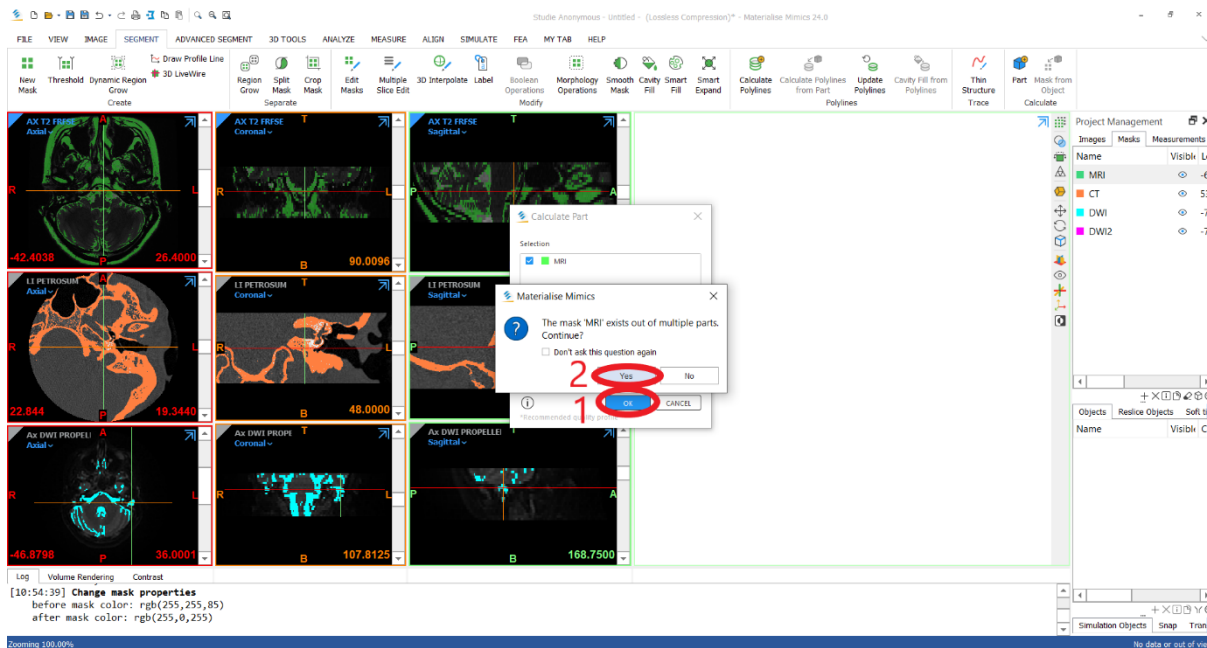
Nu moeten de *masks* omgezet worden in objecten, zodat deze als 3D-model weergegeven kan worden. Aangezien de omzetting van MRI naar object en 3D-model in de praktijk geen toevoeging geeft aan de lokalisatie, kan dit onderdeel over geslagen worden. Voor de volledigheid is deze wel uitgewerkt in de handleiding.

### 5.1 MRI

Allereerst moet (1) de *mask* van de MRI geselecteerd worden in het 'Project Management'. Vervolgens moet (2) de scan geselecteerd worden, door in de linkerbovenhoek te klikken van de axiale scan van de MRI, zodat deze blauw wordt. Klik (3) dan op het tweede blokje van rechts om de *mask* om te zetten in een object.

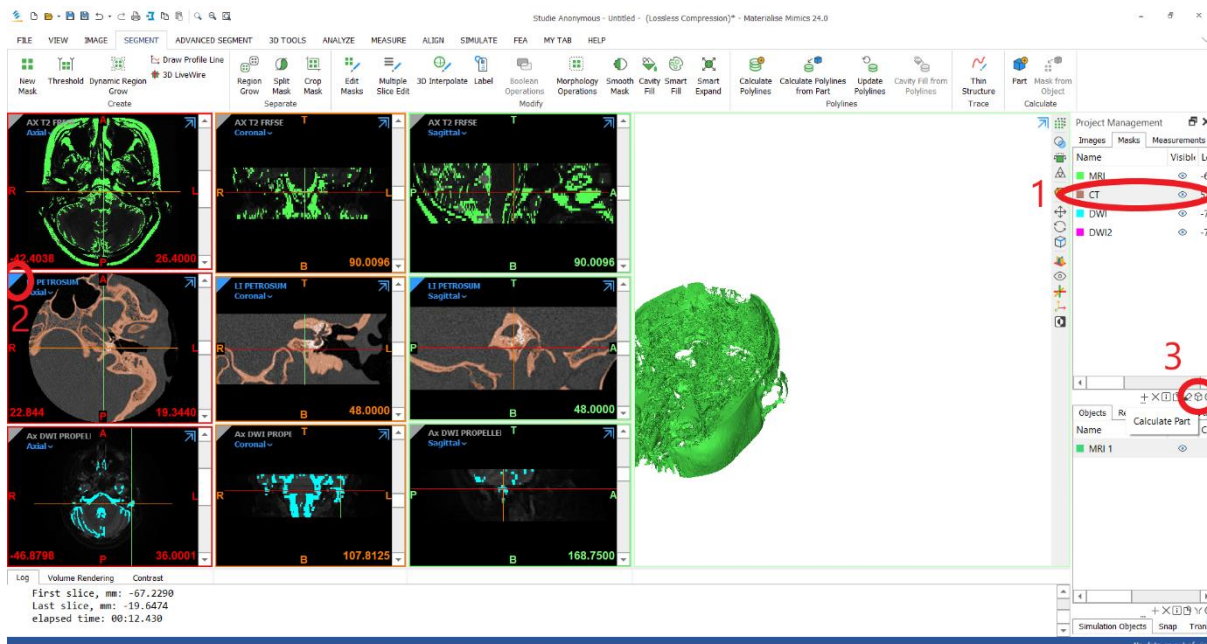


Het menu voor omzetting van *mask* naar object zal verschijnen. Zorg dat de MRI aangevinkt is. Klik (1) dan op 'OK'. Er zal een pop-up verschijnen, zoals hieronder. Selecteer (2) dan 'Yes'. Vervolgens zal het 3D-model verschijnen.

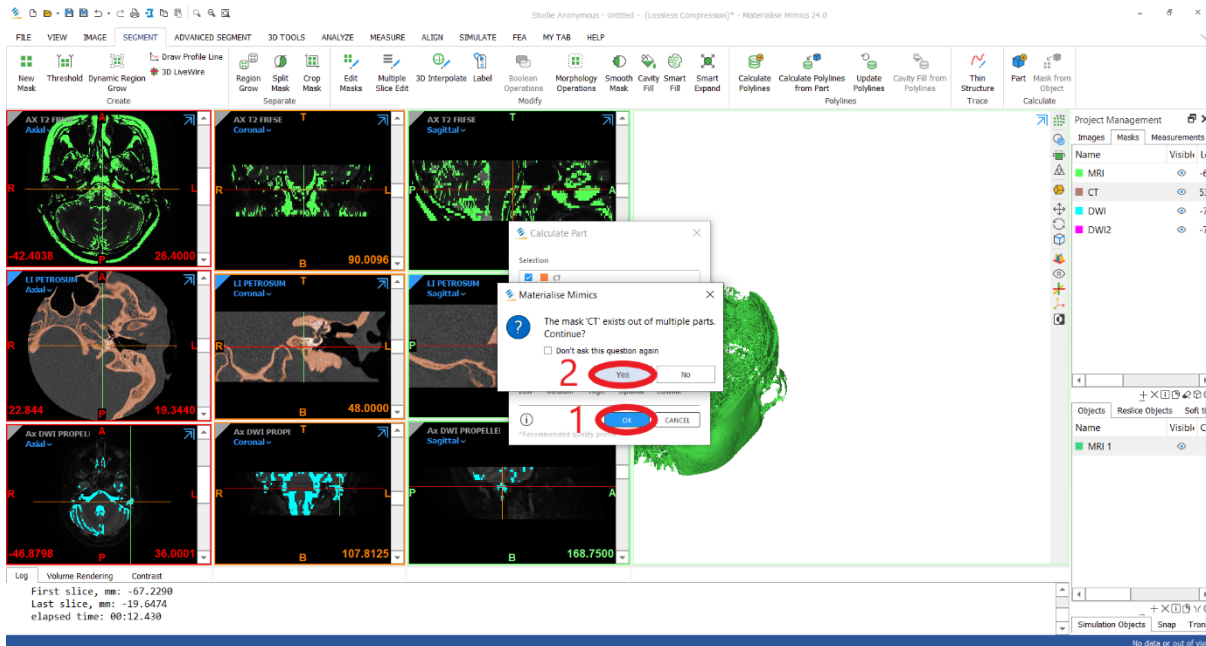


## 5.2 CT

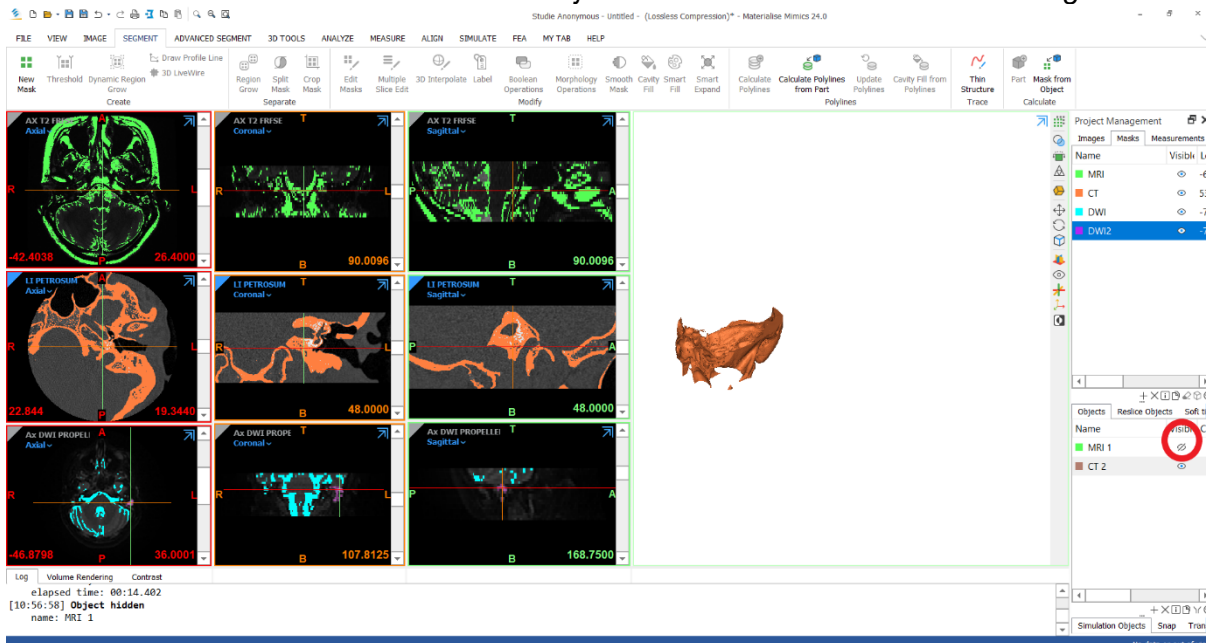
Eerst zal (1) de *mask* van de CT geselecteerd moeten worden in het 'Project Management'. Dan moet (2) de scan geselecteerd worden, door in de linkerbovenhoek te klikken van de axiale scan van de CT, zodat deze blauw wordt. Klik (3) vervolgens op het tweede blokje van rechts om de *mask* om te zetten in een object.



Het menu voor omzetting van *mask* naar object zal verschijnen. Zorg dat de CT aangevinkt is. Klik (1) dan op 'OK'. Er zal een pop-up verschijnen, zoals hieronder. Selecteer (2) dan 'Yes'. Hierdoor zal het 3D-model verschijnen.

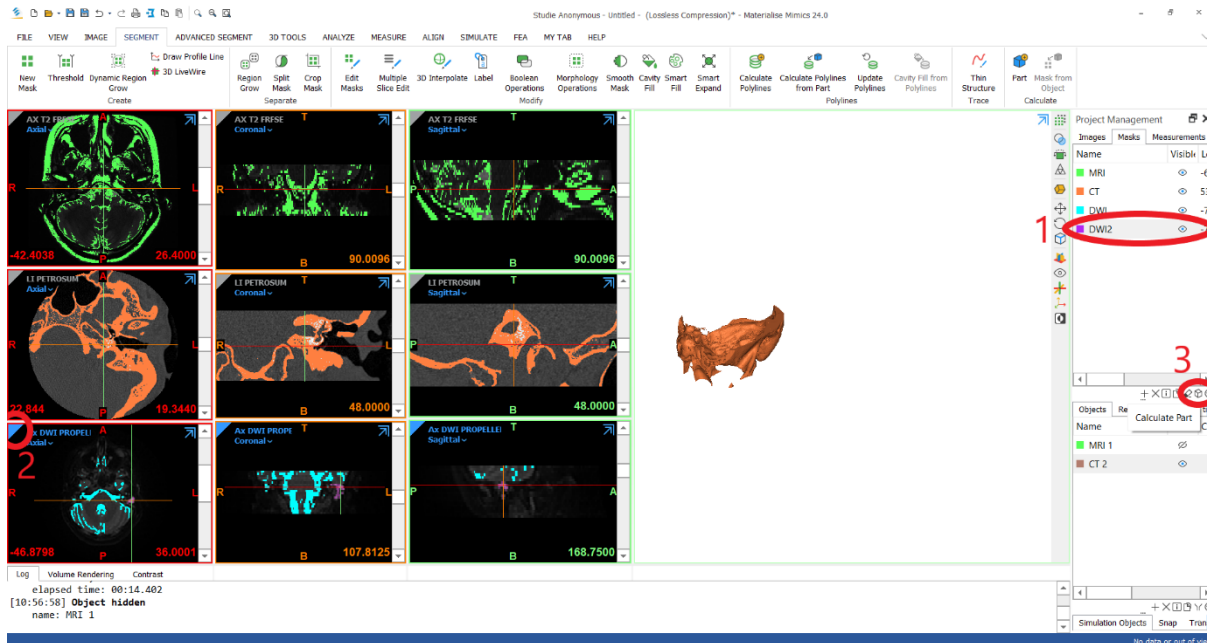


Indien de stap van de omzetting van de MRI van mask tot object overgeslagen is, kan deze stap ook overgeslagen worden. Ga dan verder bij: 5.3 dw-MRI. Om geen hinder te ondervinden van het 3D-model van de MRI, kan deze onzichtbaar gezet worden. Dit kan door bij 'Objects' op het oogje te klikken onder visibility. Als het oogje met een streep er doorheen is, dan is deze niet meer zichtbaar. Doe dit enkel bij de MRI 1 om deze weg te laten.

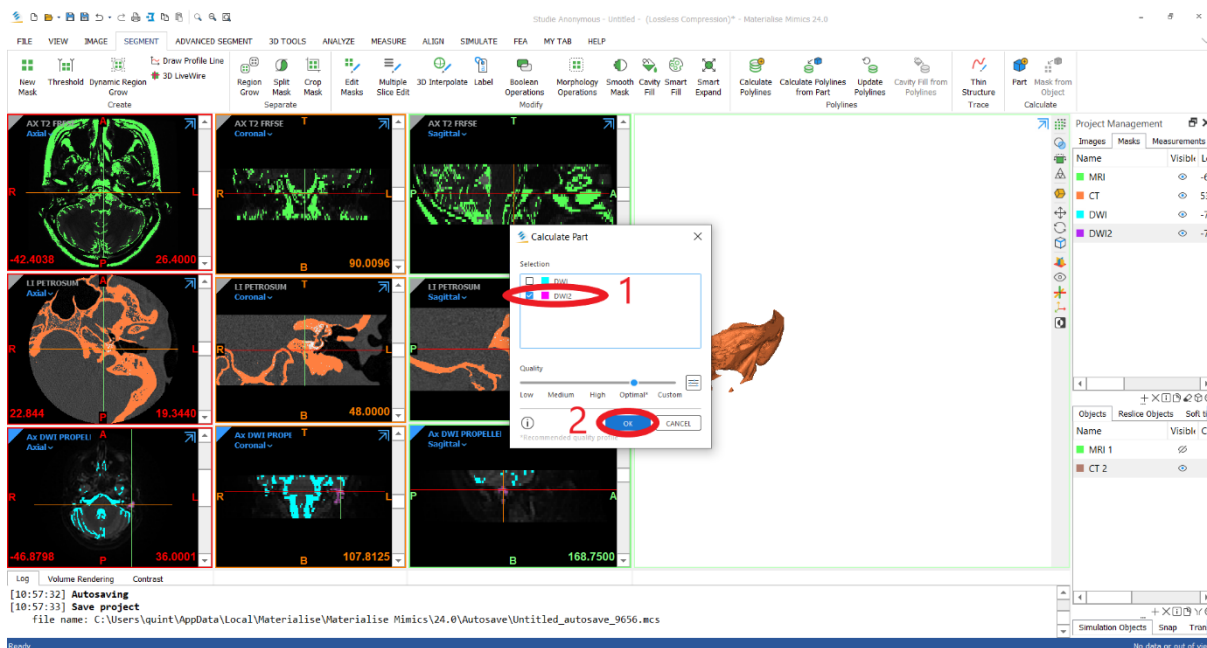


## 5.3 dw-MRI

Eerst zal (1) de *mask* van de DWI geselecteerd moeten worden in het 'Project Management'. Vervolgens moet (2) de scan geselecteerd worden, door in de linkerbovenhoek te klikken van de axiale scan van de DWI, zodat deze blauw wordt. Klik (3) dan op het tweede blokje van rechts om de *mask* om te zetten in een object.

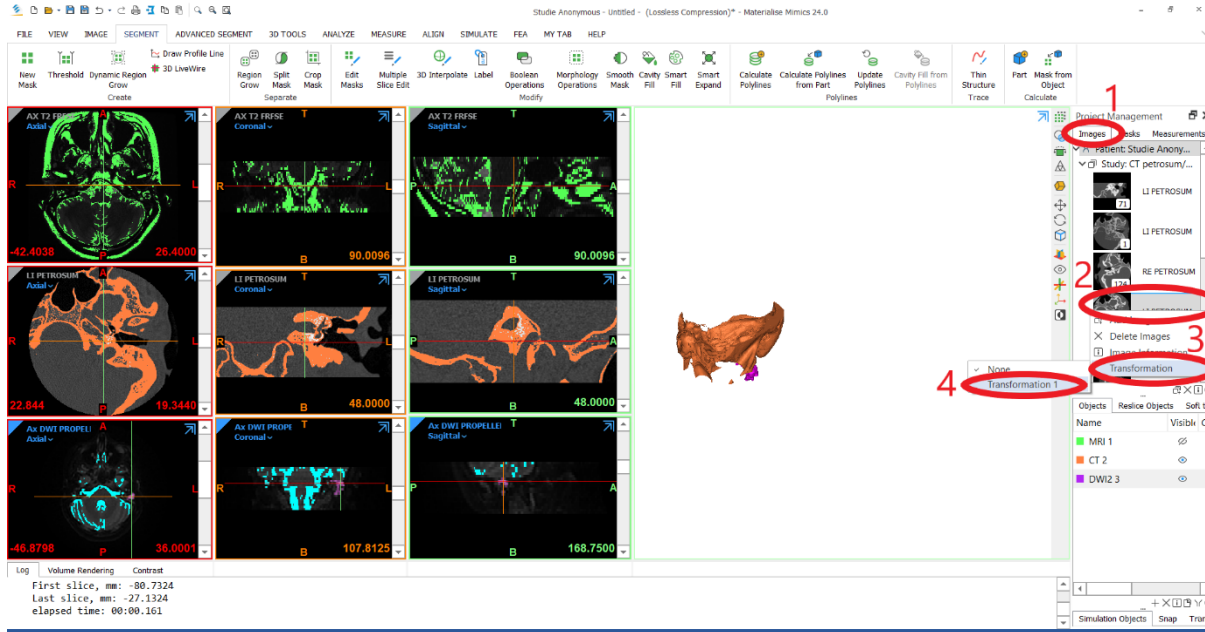


Het menu voor omzetting van *mask* naar object zal verschijnen. Zorg (1) dat alleen de "DWI2" aangevinkt is, zodat je enkel het gesegmenteerde cholesteatoom omzet in een 3D-model. Klik (2) dan op 'OK'. Er kan een pop-up verschijnen, zoals hieronder. Selecteer (2) dan 'Yes'. Vervolgens zal het 3D-model verschijnen.



## 6. Transformatie toepassen

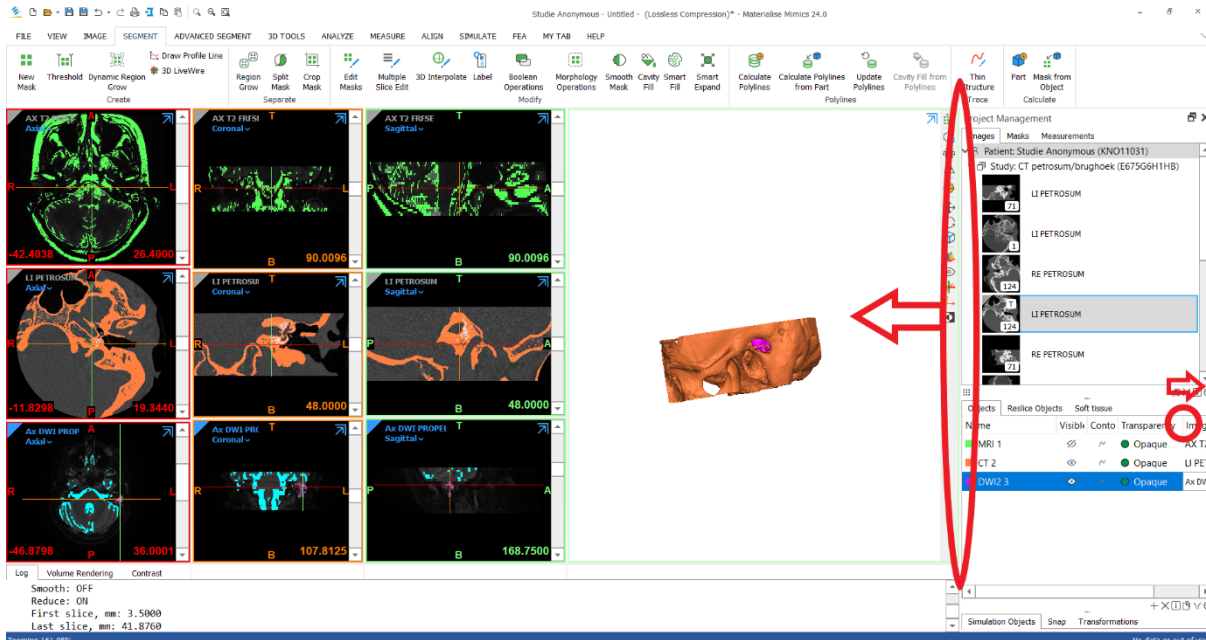
In de afbeelding hieronder is goed te zien dat het model niet volledig overeenkomt met de werkelijkheid. Het cholesteatoom ligt buiten de schedel. Om dit aan te passen moet de eerder gemaakte transformatie toegepast worden. Selecteer (1) in 'Project Management' eerst het tabblad 'Images'. Selecteer (2) vervolgens met de rechtermuisklik de CT-scan die gebruikt is voor de transformatie registratie en voor de fusie. Klik (3) vervolgens op 'Transformation'. Klik (4) op 'Transformation 1' om de transformatie toe te passen uit hoofdstuk 2.



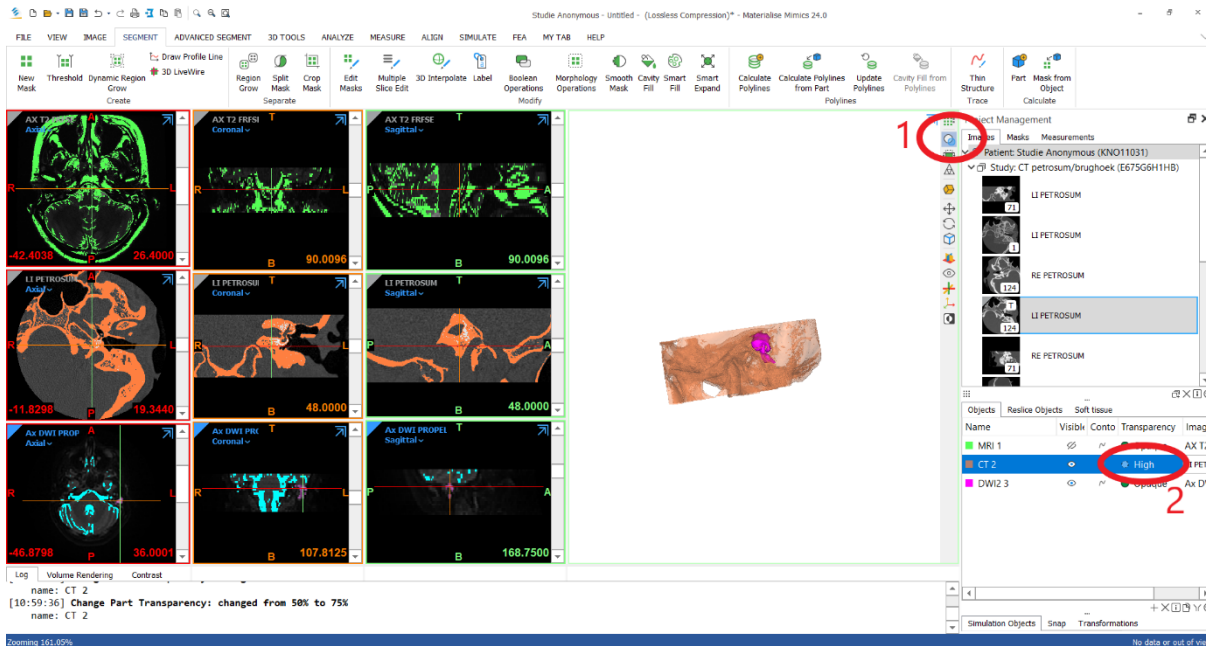
## 7. Transparantie

Nu de transformatie is toegepast en het cholesteatoom op de juiste plek is in het model ten opzichte van de CT-scan, kan er door het model gescrold worden. Om het cholesteatoom beter zichtbaar te maken ten opzichte van de benige structuren uit de gehoorgang, kan het 3D-model van de CT transparanter gemaakt worden. Het menu aan de rechterkant kan iets breder gemaakt worden, zodat het tabblad 'Objects' beter zichtbaar is. Zo kan het menu breder gemaakt worden door de balk naar links te schuiven (linker cirkel) en 'transparency' naar rechts te slepen (rechter cirkel). Zo is de tekst onder 'Transparency' beter zichtbaar.





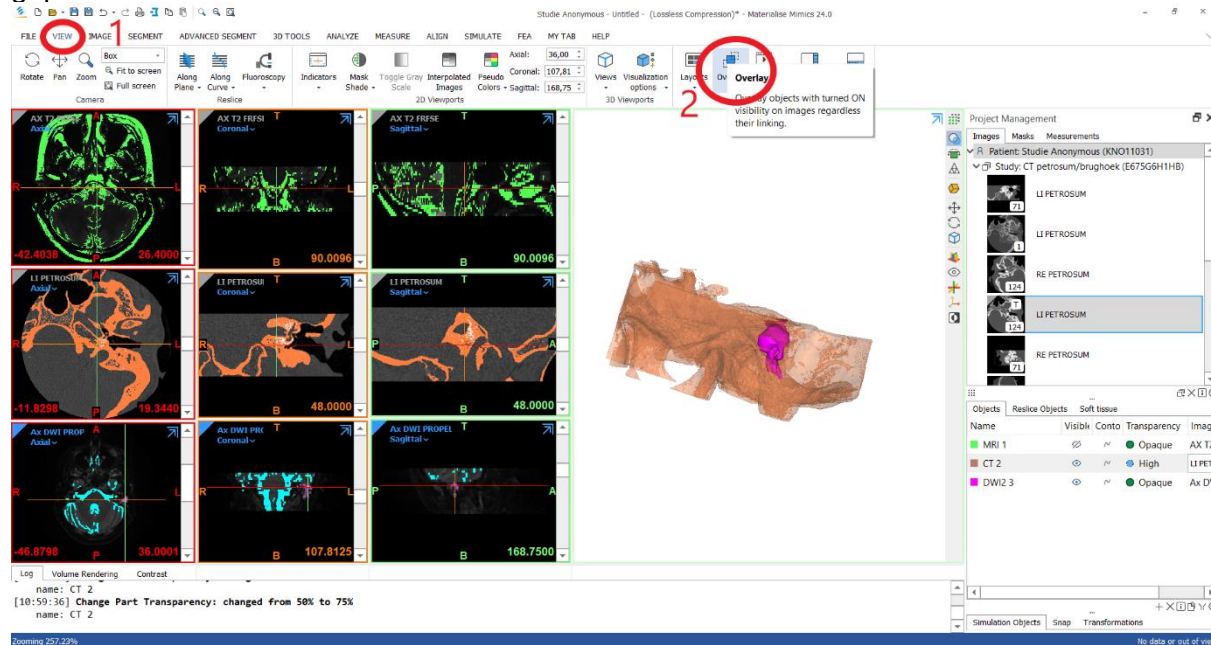
Selecteer (1) vervolgens op de 'transparency' knop. Daarna (2) kan bij het tabblad 'Objects' onder 'Transparency' op 'Opaque' geklikt worden tot deze op 'High' staat. Zo is de CT zeer transparant en is het cholesteatoom goed zichtbaar.



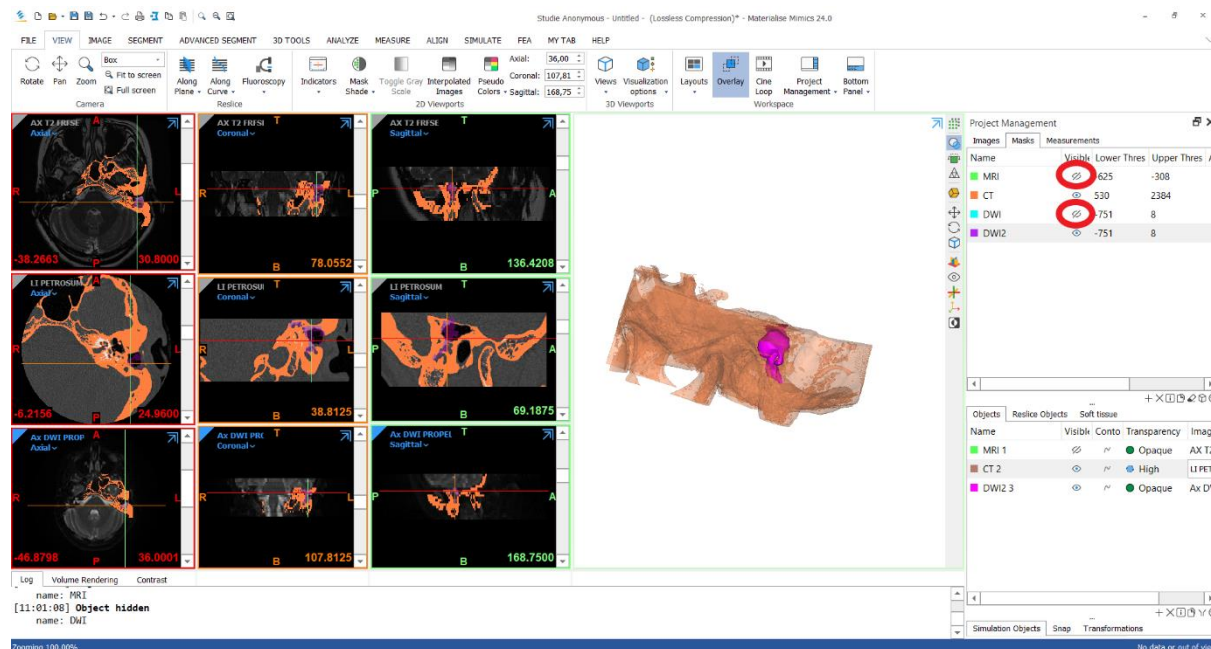
## 8. Fusie overlay in 2D beeld

De fusie kan ook in aan de linkerkant in de 2D-beelden geplaatst worden. Zo kan er ook in 2D door de scans gescrold worden met de juiste fusie. Selecteer (1) hiervoor het tabblad 'View' boven in de balk. Klik (2) vervolgens op de knop 'Overlay'. Zo worden de *masks* over elkaar in de scans

geplaatst.



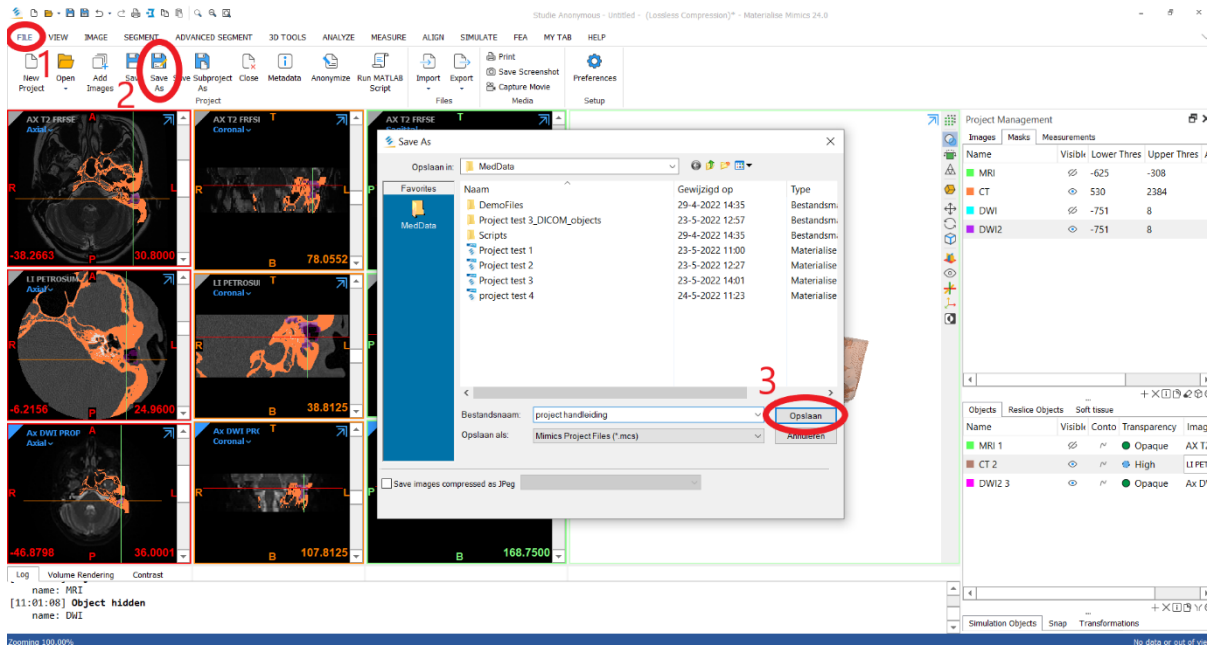
Om de focus te leggen op het cholesteatoom en de benige structuren van de gehoorgang uit de CT, kunnen de *masks* van de MRI en DWI onzichtbaar worden gemaakt. Zo blijft er enkel de DWI2 (cholesteatoom) en de CT (de benige structuren van de gehoorgang) over. Selecteer bij 'Project Management' het tabblad 'Masks'. Klik op het oogje onder 'Visibility' bij MRI en DWI, zodat hier een streep door komt en dus onzichtbaar wordt.



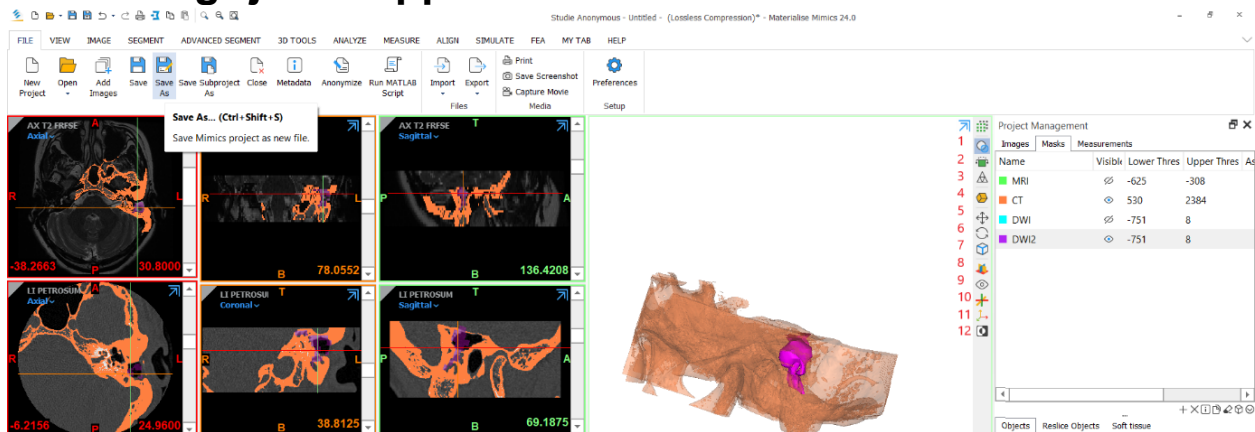
Nu is er een volledig 2D en 3D model waar doorheen gescrold kan worden en in 3D door gekeken kan worden.

## 9. Casus opslaan

Om de casus te delen, dient deze opgeslagen te worden. Dit kan gedaan worden door bovenin te klikken (1) op het tabblad 'File'. Vervolgens (2) moet op de knop 'Save As' geklikt worden. Er opent een menu, waarin gebladerd kan worden waar het bestand opgeslagen moet worden. Selecteer hier de juiste map waar het model opgeslagen moet worden en geef de casus de juiste naam. Selecteer (3) vervolgens opslaan, waarna het project opgeslagen is.



## 10. Belangrijke knoppen



1	<b>Transparency</b>	Schakelen tussen ondoorzichtige en transparante weergaven voor zichtbare onderdelen
2	<b>Clipping</b>	Visualiseer de sectie waarin u geïnteresseerd bent

3	<b>Show/ Hide Triangles</b>	Schakel de zichtbaarheid van driehoeken op zichtbare delen in
4	<b>Volume Rendering</b>	Visualiseer 2D-beeldgegevens als een 3D-object zonder enige segmentatie
5	<b>Pan</b>	Sleep uw 2D- of 3D-weergave om de positie van het interessegebied te wijzigen
6	<b>Rotate</b>	Draai het 3D-object om de kijkhoek op de 3D-weergave te wijzigen
7	<b>Select 3D View</b>	
8	<b>Reference Planes</b>	Toon referentievlakken van de huidige positie in de 3D-weergave
9	<b>Show/ Hide Objects</b>	Toon referentievlakken van de huidige positie in de 3D-weergave
10	<b>3D Navigation Indicator</b>	Toon de indicator die de huidige positie in de 3D-weergave visualiseert
11	<b>Coordinate System</b>	Toon de referentie van het coördinatensysteem in 3D-weergave
12	<b>Invert Background</b>	Huidige ingestelde achtergrond van 3D-weergave omkeren

## Muisknoppen

<i>Linkermuisknop</i>	Selecteren
<i>Rechtermuisknop ingedrukt</i>	Rotate
<i>Scrollknop ingedrukt</i>	Pan
<i>Scrollen met scrollknop</i>	Zoom

## Appendix D: Vragenlijst retrospectief onderzoek

1. In hoeverre zijn onderstaande structuren te zien op de beelden? Vul de onderstaande tabel in.

Structuur	Score				
	1 = Heel slecht / Niet	2 = Slecht	3 = Voldoende	4 = Goed	5 = Heel goed
Sinus sigmoideus					
Canalis facialis					
Bulbus jugulare					
Mond tuba eustachii in middenoor					
Mastoidpunt					
Laterale semicirculaire kanaal					
Tegmen tympani (benige begrenzing middelste schedelgroeve)					
Cochlea					
Benige achterwand gehoorgang					

2. Wat is de locatie van het cholesteatoom?

---



---



---



---



---

3. Welke behandelmethode zou worden uitgevoerd op basis van deze beelden?

---

---

---

---

---

---

4. Is deze vorm van beeldvorming intuïtief? Leg uit

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

5. Heeft de 3D fusie een toegevoegde waarde boven op de losse CT en MRI-beelden?

---

---

---

---

---

---

---

---

## Appendix E: Volledige verslaglegging fusiesoftwares

### Software zonder multimodale fusie

Softwares die geen multimodale fusie kan bewerkstelligen zijn: Amide, Radiant, Visible Patient en Post Dicom. Deze softwares zijn vooral bedoeld om data te visualiseren, zogeheten DICOM viewers. Amide en Radiant hebben ook enkele tools voor het analyseren en registreren van volumetrische datasets voor medische beeldvorming. Dit werkt enkel met één modaliteit, waardoor deze softwares niet aan het programma van eisen voldoen voor dit onderzoek. Geen van deze softwares zijn CE-gemarkeerd, behalve Visible Patient. Amide en Visible Patient zijn gratis, Radiant kost 39 euro per jaar en Post Dicom kost 1200 euro per jaar [39–42]. Deze softwares zijn deze niet bruikbaar voor de toepassing van dit onderzoek, omdat deze niet in de kliniek kunnen worden toegepast en geen multimodale fusie kunnen bewerkstelligen.

### Software zonder correcte registratie

#### OsiriX MD

OsiriX MD is de complete versie van OsiriX, welke alleen werkzaam is op iOS. Het is een overzichtelijk medische DICOM-viewer. Daarnaast bevat dit programma geavanceerde 2D- en 3D-nabewerkingstechnieken, innovatieve technieken voor 3D- en 4D-navigatie en een integratie met elke PACS-server. OsiriX MD is gecertificeerd voor klinisch gebruik, als een klasse II medisch hulpmiddel (FDA, CE, ANVISA) [59].

Ondanks een fijne interface, is het niet gelukt om multimodale beelden te fuseren met een juiste registratie. De CT-scans kunnen gefuseerd worden met MRI-scans, maar er wordt geen juiste transformatiematrix berekend. Wegens gebrek aan tijd, is het in dit onderzoek het niet gelukt om een goede fusie te bewerkstelligen. Indien er meer onderzoek gedaan wordt naar dit programma, bestaat de kans dat er wel een mogelijkheid voor een juiste registratie gevonden wordt. OsiriX MD kost 820 euro voor één jaar inclusief updates. Er is ook een optie voor vijf jaar updates, wat 2783 euro kost [43].

#### Horos

Horos is een gratis, open source DICOM-viewer. De software is gebaseerd op de software van OsiriX MD, waardoor de softwares erg op elkaar lijken [44]. De software heeft 2D- en 3D-nabewerkingstechnieken en technieken voor 3D-navigatie. Het probleem bij deze software is gelijk aan OsiriX MD, namelijk de incorrecte registratie. Horos is ook niet CE-gecertificeerd, waardoor dit programma niet toepasbaar is binnen de kliniek.

### Mogelijke fusiesoftware

#### Siemens Image Fusion Software

Siemens biedt CE-gemarkeerde software voor verwerking en visualisatie van scans van verschillende modaliteiten. Er kunnen tot vier datasets worden samengevoegd, waaronder dubbele modaliteiten. De registratie kan op twee manieren. Naast *point based* registratie kunnen beelden geregistreerd worden met behulp van automatische registratie, waarvan de transformatiematrix opgeslagen kan worden na registratie voor later gebruik met datasets [46]. De fusie is helaas enkel te gebruiken op apparaten van Siemens, waardoor deze niet overal toepasbaar is. Daarnaast zijn er in de software geen 3D-modellen beschikbaar van de fusies. De software is niet nauwkeurig door handmatig gekozen *landmarks*, waardoor variatie kan ontstaan in gemaakte fusies. Tijdens dit onderzoek is er geen toegang geweest tot deze software. Deze beoordeling is enkel gebaseerd op de literatuur.

#### IntelliSpace

Philips IntelliSpace Portal 11 is een CE-gemarkeerde software voor visualisatie en analyse die is ontworpen voor diagnostische processen en follow-up [47]. Philips IntelliSpace Portal 11 biedt de mogelijkheid scans weer te geven via een webbrowser. Hierdoor is de weergave van de scans toegankelijk zowel binnen als buiten het ziekenhuis. Deze software kan een multimodale fusie bewerkstelligen, welke handmatig uitgevoerd wordt door middel van *landmarks* op de scans. Hierdoor kan er variatie ontstaan in gemaakte fusies. Echter, er kan in het programma geen 3D-model gemaakt worden uit de fusie. Deze software werkt

enkel met apparaten van Philips, waardoor deze niet overal toepasbaar is. Ook valt de fusiesoftware buiten het standaardpakket, waardoor dit extra kosten met zich meebrengt [47].

## **Inobitec**

Inobitec DICOM-viewer Pro, versie 2.7.1. is een Russische software voor medische beeldverwerking, diagnostiek en operatieve planning, ontwikkeld in 2021. Deze software is te downloaden van de website van Inobitec, net als de licenties voor pakketten. Er is van Inobitec ook een DICOM Webviewer en een server voor PACS beschikbaar [48].

## **Multimodale beeldvorming**

Inobitec DICOM-viewer Pro kan een multimodale fusie uitvoeren met CT- en MRI-scans. Enkel de MRI-scans kunnen als *fixed image* geselecteerd worden. De CT-scan vormt de *moving image*. De transformatie gaat handmatig, of door middel van *point based* registratie. Er kunnen punten in de CT-scan en MRI-scan geselecteerd worden op basis van *landmarks*. Deze punten kunnen vervolgens automatisch over elkaar geplaatst worden, waardoor er in transformatie plaatsvindt. Er is ook een automatische registratiefunctie. Deze werkt niet naar behoren, aangezien dit principe op pixelintensiteit werkt en niet op *mutual information*. De functie is niet bruikbaar voor multimodale fusie, door het verschil in grijswaarden per weefselstructuur tussen CT en MRI.

## **Wet op medische hulpmiddelen en CE-markering**

Momenteel heeft Inobitec geen CE-markering. De software zou in 2022 een CE-markering krijgen, maar heeft deze tot op heden niet ontvangen, waardoor deze niet aan de WMH voldoet [37]. Wegens de geopolitieke situatie in Oost-Europa, is de verwachting dat Inobitec deze markering niet zal ontvangen in de nabije toekomst. Hierdoor kan deze niet opgenomen worden in het protocol en gebruikt worden in de kliniek.

## **Gebruiksvriendelijk en intuïtief**

Een overige wens is dat het software gebruiksvriendelijk en intuïtief is. Het is een software die makkelijk te gebruiken is. De fusie kan binnen tien minuten gemaakt worden, waardoor het niet arbeidsintensief is. Door middel van de *point based* registratie kan het proces versneld worden. Op de website van Inobitec is een duidelijke gebruikershandleiding beschikbaar in het Engels. Daarnaast heeft Inobitec een *webviewer*, die gebruikt kan worden door de beoordelende partij. De *webviewer* is ook toegankelijk voor mensen zonder de licentie. Er hoeft geen kennis van het maken van modellen te zijn voor de gebruiker van de *webviewer*. Daarin kan gemakkelijk worden gescrold door zowel 2D-scans als 3D-modellen.

## **Algemeen toepasbaar**

Het softwarepakket met licentie is tegen betaling verkrijgbaar voor iedereen. Er is ook een Inobitec Dicom Webviewer en een Inobitec Dicom Server (PACS). Deze toevoegingen zijn ideaal voor het gebruik in de kliniek, aangezien iedereen die toegang heeft tot de scans en fusies door de modellen kan scrollen. Bovendien kunnen de scans gemakkelijk toegevoegd worden aan het elektronisch patiëntendossier met behulp van de server. Bij gebruik van Inobitec is een krachtige computer wenselijk. Een goede videokaart, werkgeheugen en processor zijn vereisten. Uit eigen ervaring is gebleken dat oudere computers of laptops niet altijd voldoen aan de vraag van de software. Hierdoor lopen deze soms vast en kunnen onopgeslagen fusiebeelden verloren gaan. Tevens werkt het programma traag, waardoor het moeilijk is om zonder haperingen door het 3D-model te gaan.

## **Betaalbaar**

De kosten voor CE-gemarkeerde, multimodale fusiesoftware zijn normaliter erg hoog. Inobitec heeft op dit moment geen CE-markering, waardoor de kosten van Inobitec relatief goedkoop zijn, 1402 dollar voor een jaar [48]. In dit jaar zal elk kwartiel een update plaatsvinden. Het is mogelijk om voor 433 dollar twee jaar lang updates krijgen en voor 704 dollar extra is het mogelijk om drie jaar lang updates te krijgen [48]. Er moet wel rekening gehouden worden met dat de prijs van Inobitec verhoogd kan worden, wanneer deze software een CE-markering ontvangt.



## Materialise Mimics Medical 24.0

Materialise Mimics (*Materialise Interactive Medical Image Control System*) Medical 24.0 is een beeldverwerkingssoftware voor 3D-ontwerp en modellering. Het wordt gebruikt om 3D-modellen te maken van 2D-beeldgegevens. De *region of interest* (ROI) wordt geconverteerd naar een 3D-model met behulp van een *marching cubes*-algoritme [60,61]. Deze 3D-modellen kunnen worden gebruikt voor verscheidene technische toepassingen. Het is ontwikkeld in een ISO-omgeving met een CE en FDA 510k pre-market goedkeuring voor de medische editie.

## Multimodale beeldvorming

Mimics kan fusies uitvoeren met verschillende modaliteiten. De MRI-scans kunnen als *fixed images* gebruikt worden, om als *moving image* de CT automatisch te laten transformeren over de MRI. Hiervan wordt de transformatiematrix opgeslagen na registratie voor later gebruik met datasets.

## Wet op Medische Hulpmiddelen en CE-marking

Het 'Medical'-softwarepakket van de Materialise Mimics Innovation Suite bestaat momenteel uit de softwarecomponenten: Materialise Mimics Medical versie 24.0 en Materialise 3-matic Medical versie 16.0. Materialise Mimics Medical 24.0 is ook bedoeld voor het meten en plannen van behandelingen. Materialise Mimics Medical 24.0 moet worden gebruikt in combinatie met deskundig klinisch oordeel. Het 'Research'-softwarepakket van Materialise Mimics Innovation Suite bestaat momenteel uit de volgende softwarecomponenten: Materialise Mimics versie 24.0 en Materialise 3-matic versie 16.0. Materialise Mimics en Materialise 3-matic zijn geen medische hulpmiddelen. Daarentegen zijn Mimics Medical en 3-matic Medical wel medische hulpmiddelen en producten met CE-markering.

## Gebruiksvriendelijk en intuïtief

Een overige wens is dat de software gebruiksvriendelijk en intuïtief is. Het maken van de fusies is eenvoudig. Daarnaast heeft Mimics een *webviewer* die gebruikt kan worden door de beoordelende partij. De *webviewer* is ook toegankelijk voor mensen zonder de licentie. Via deze *webviewer* kan de beoordelend arts de gemaakte modellen bekijken, zonder zelf kennis te hoeven hebben van het maken van modellen. Er zitten nuttige functies in de *webviewer*, zoals *clipping* en transparantie van het model.

## Algemeen toepasbaar

De software met licentie is, tegen betaling, verkrijgbaar voor ieder ziekenhuis en is met verschillende hardware compatibel. De beschikbare ziekenhuisapparatuur speelt dus geen rol. Met behulp van een duidelijke handleiding en kennis van de software kan elke radioloog fusies maken.

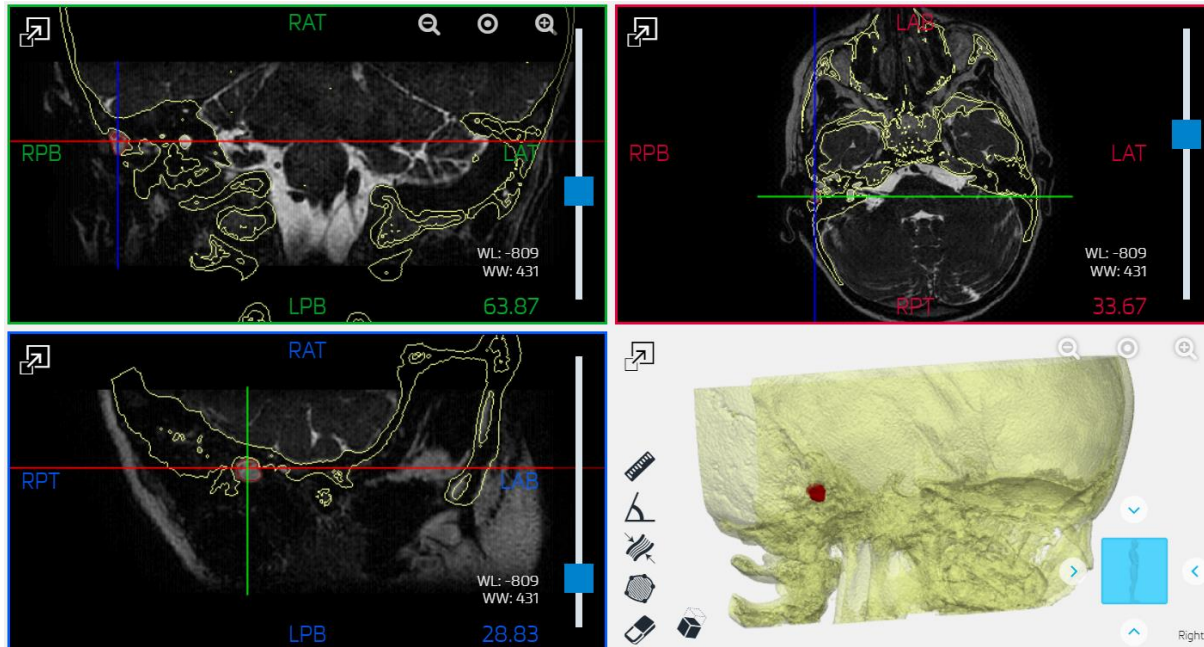
## Betaalbaarheid

De kosten voor multimodale fusiesoftware zijn hoog, waaronder ook de kosten voor een licentie van Mimics. De exacte kosten voor een licentie is onbekend, maar wordt geschat rond de 13.000 euro per jaar. Deze kosten kunnen verlaagd worden door een gedeelde licentie. Een nadeel van een gedeelde licentie is dat niet elke organisatie tegelijk kan werken op de licentie. Daarnaast kan de taak voor de fusie uitbesteed worden aan een andere organisatie. Hierdoor wordt er niet voor de licentie betaald, maar afzonderlijk voor elke fusie die gemaakt moet worden.

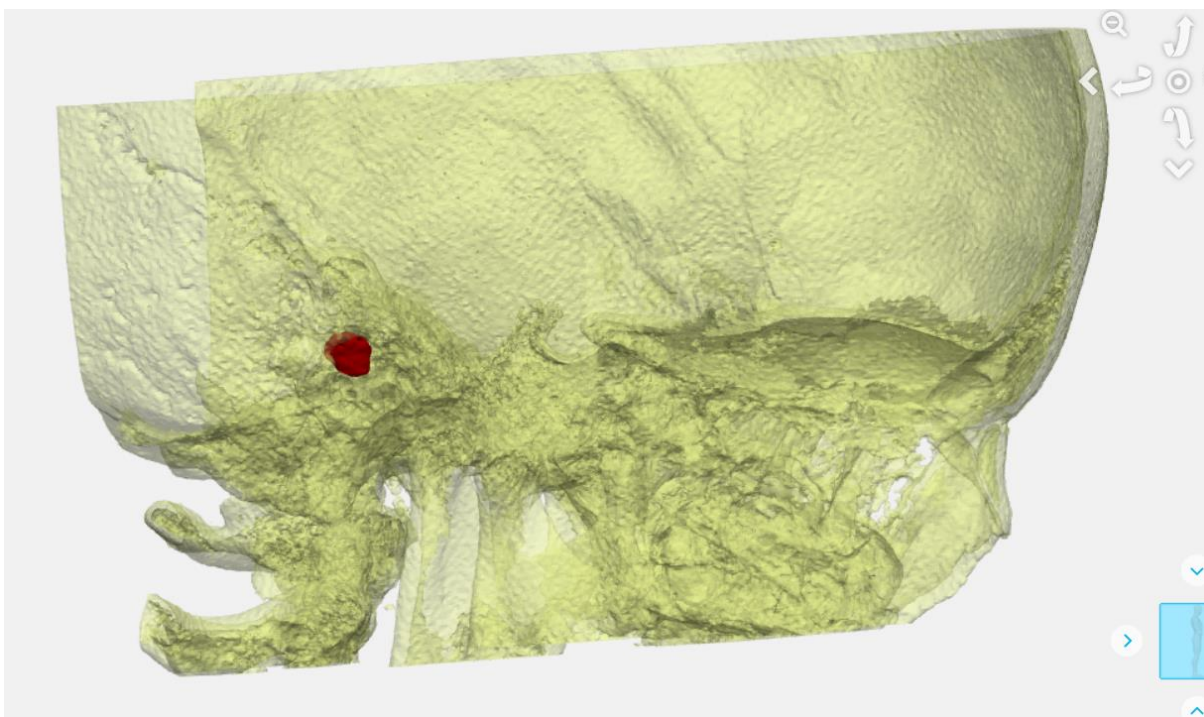
## Appendix F: Voorbeelden fusies en 3D-modellen

### Casus 1

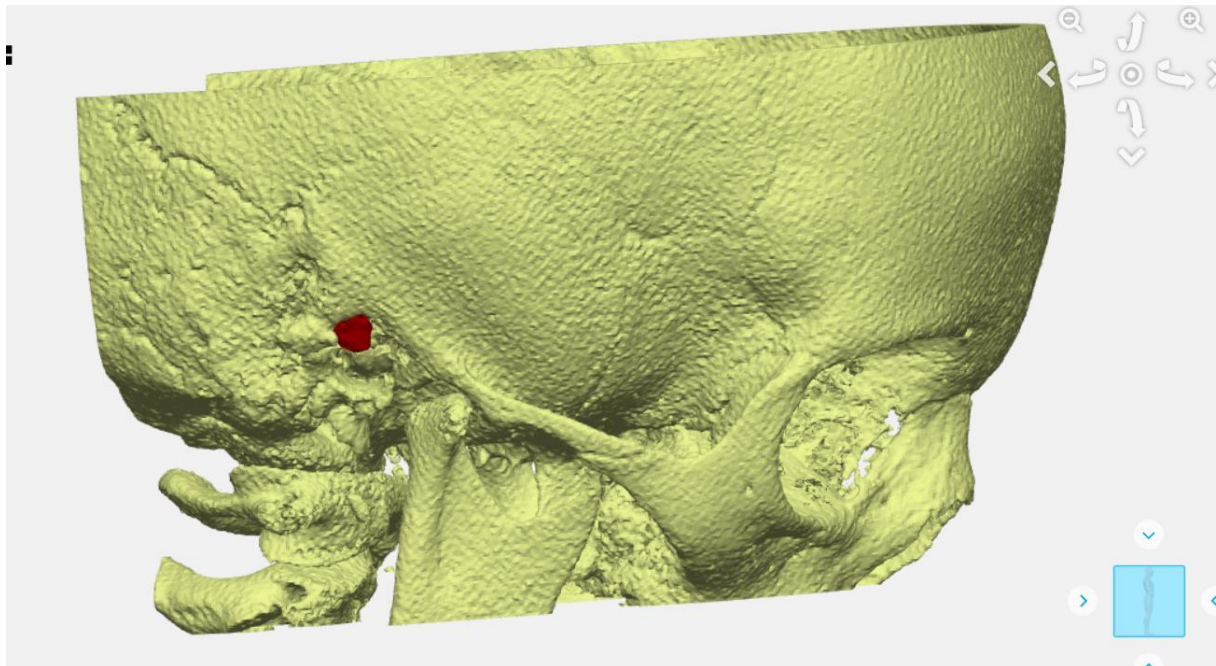
Voorbeelden van fusies en 3D-modellen gemaakt in Materialise Mimics Medical 24.0. Dit zijn voorbeelden uit casussen uit dit onderzoek.



Figuur A1: Overview casus 1



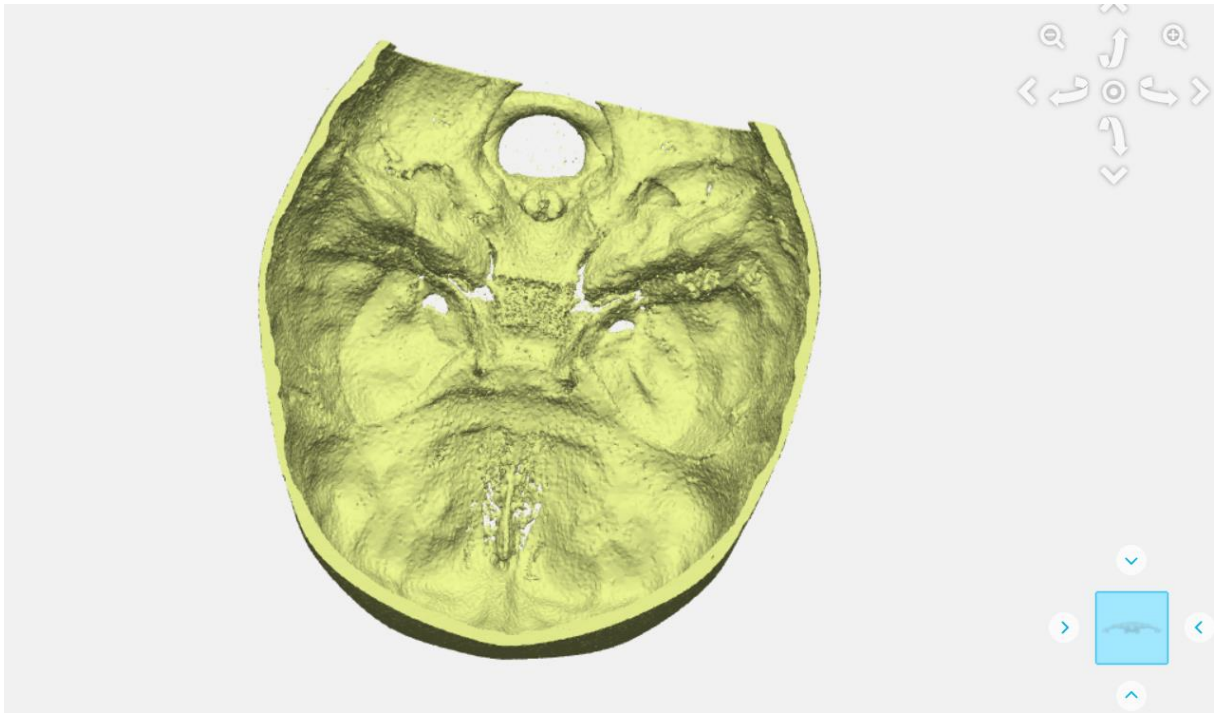
Figuur B1: Rechts lateraal aanzicht, transparant, casus 1



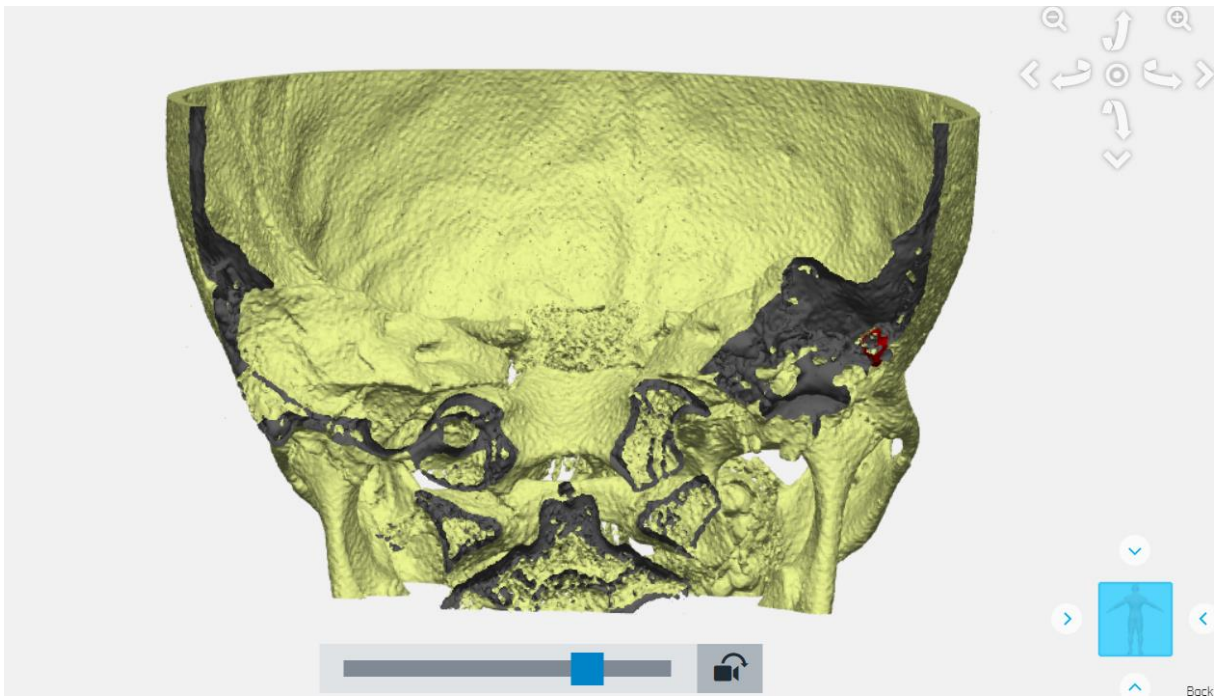
*Figuur C1: Rechts lateraal aanzicht, niet transparant, casus 1*



*Figuur D1: Naar caudaal, transparant, casus 1*

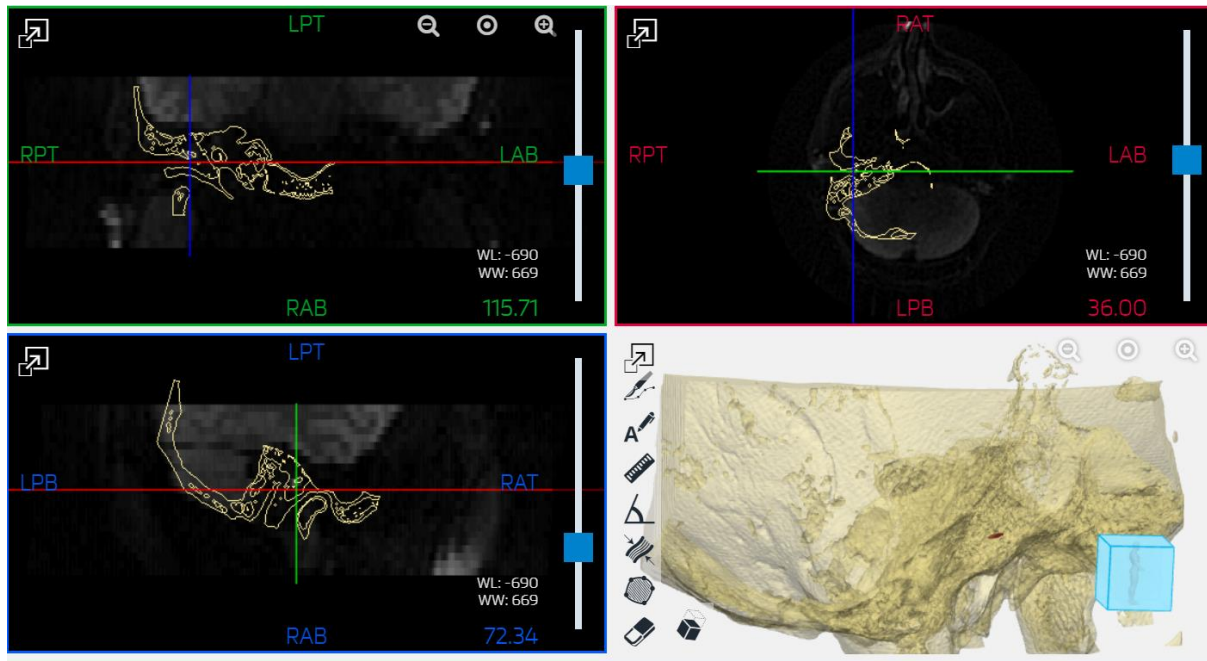


*Figuur E1: Naar caudaal, niet transparant, casus 1*

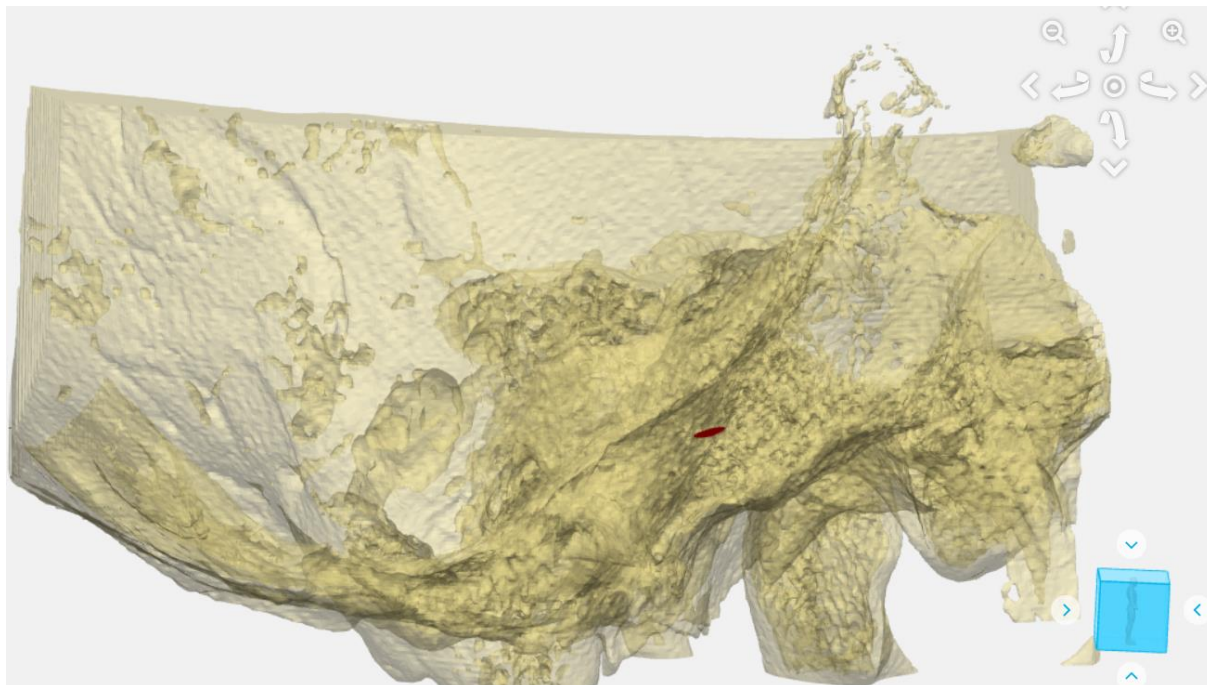


*Figuur F1: Naar ventraal section clipped casus 1*

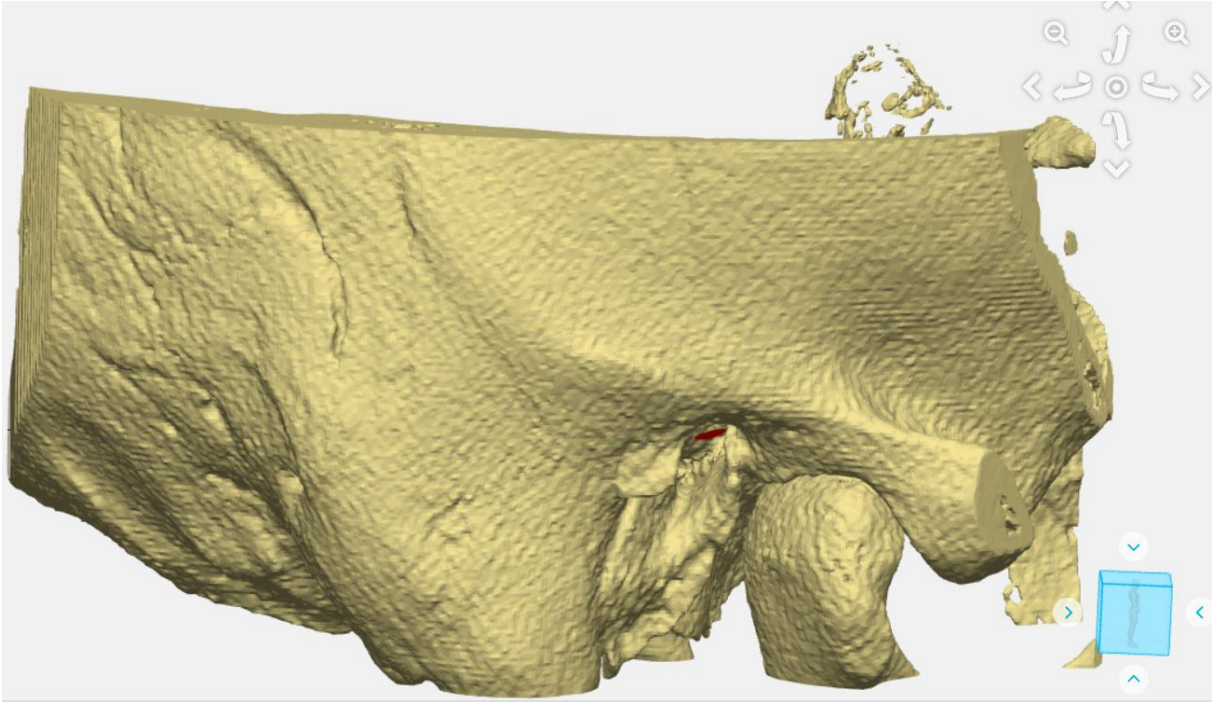
## Casus 2



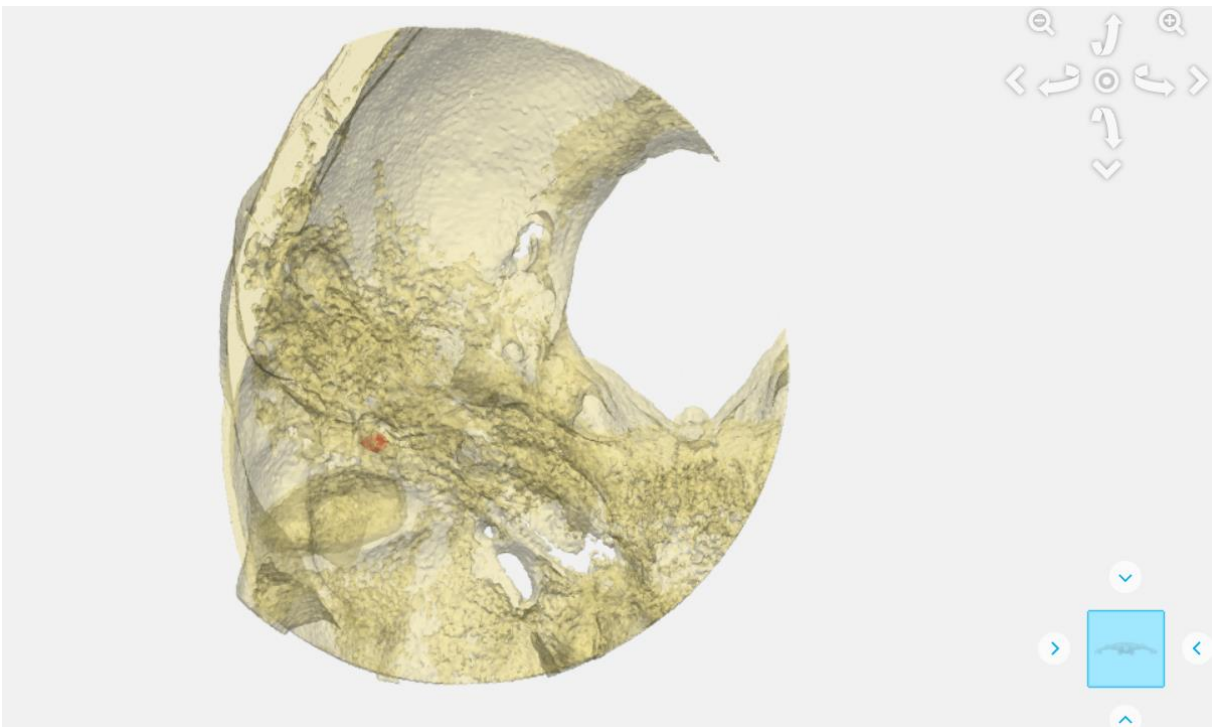
Figuur A2: Overview casus 2



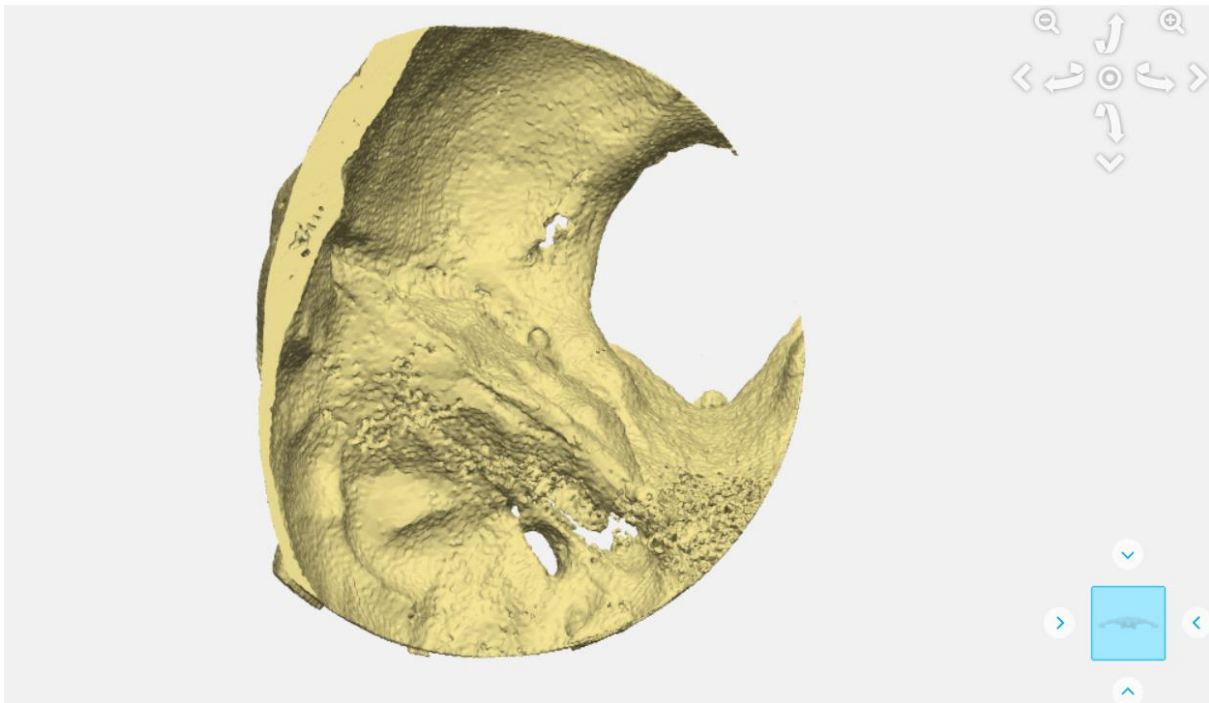
Figuur B2: Rechts lateraal aanzicht, transparant, casus 2



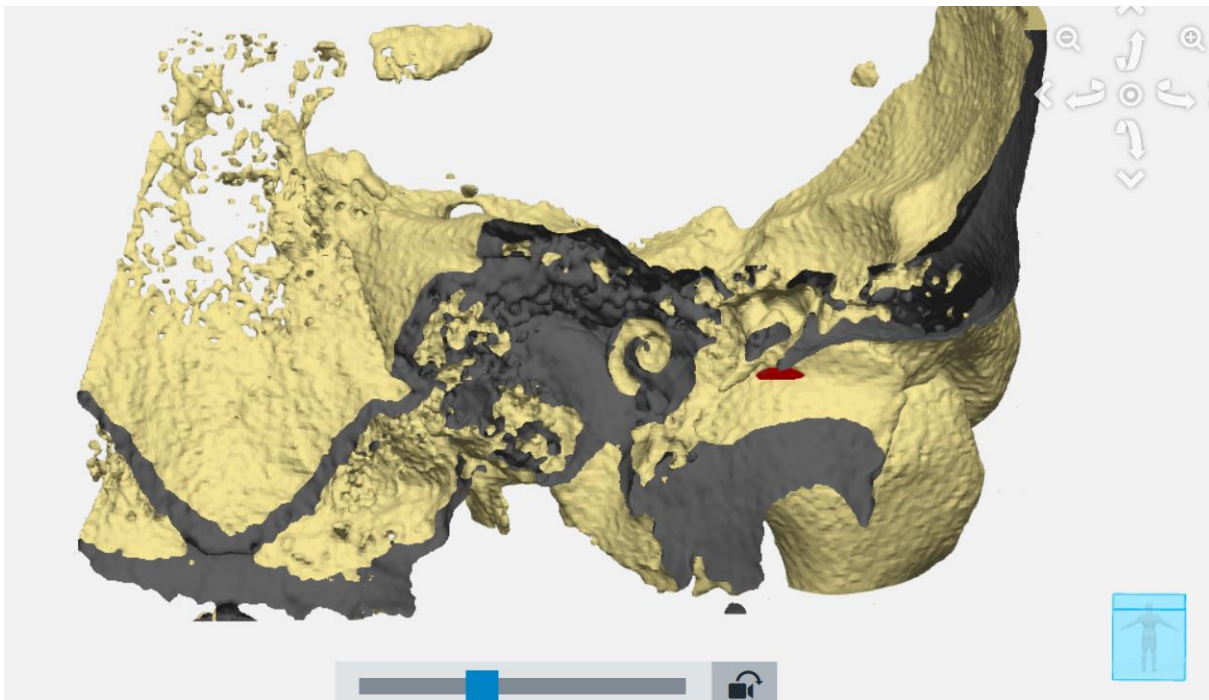
*Figuur C2: Rechts lateraal aanzicht, niet transparant, casus 2*



*Figuur D2: Naar caudaal, transparant, casus 2*

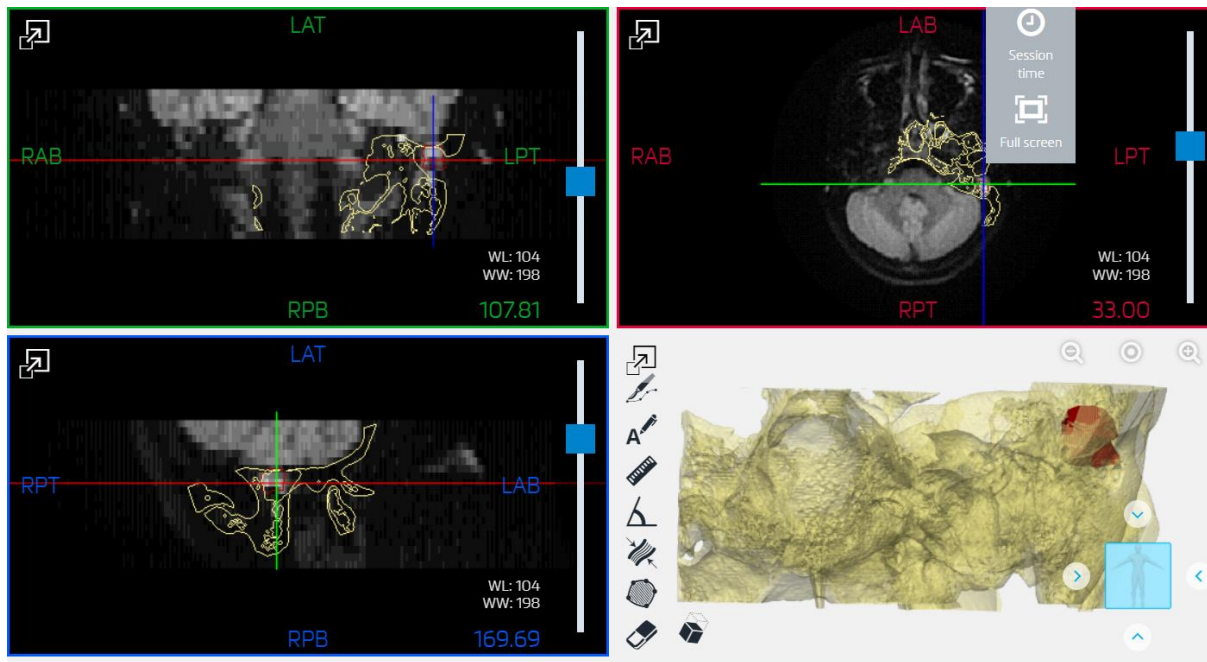


*Figuur E2: Naar caudaal, niet transparant, casus 2*

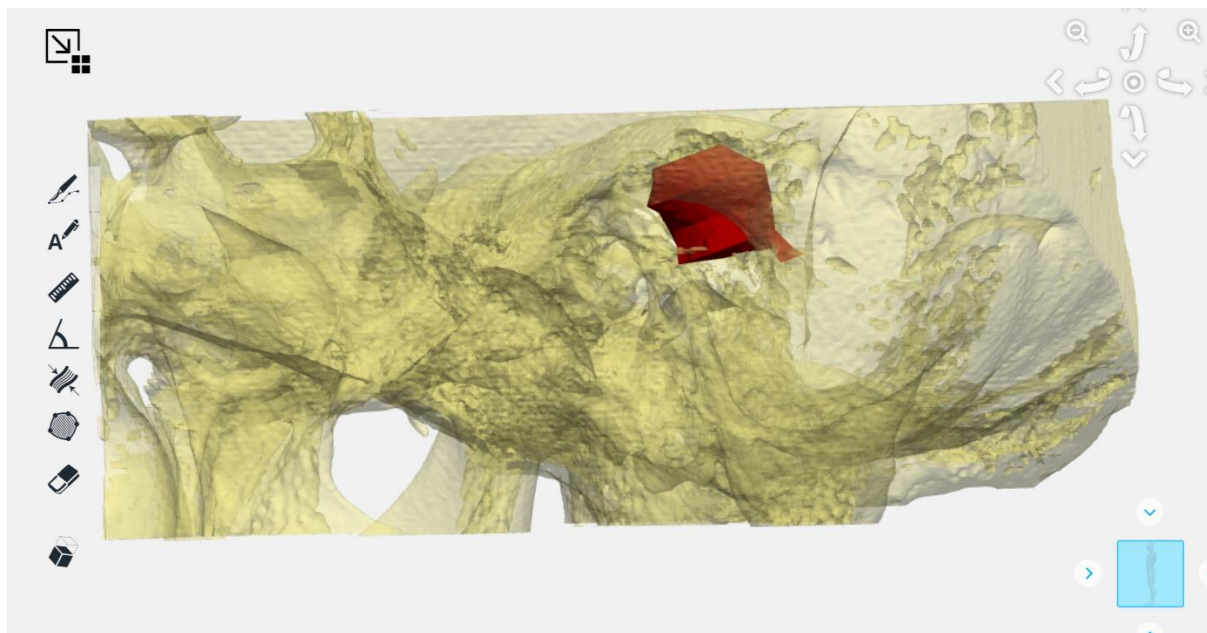


*Figuur F2: Naar ventraal, section clipped, casus 2*

## Casus 4

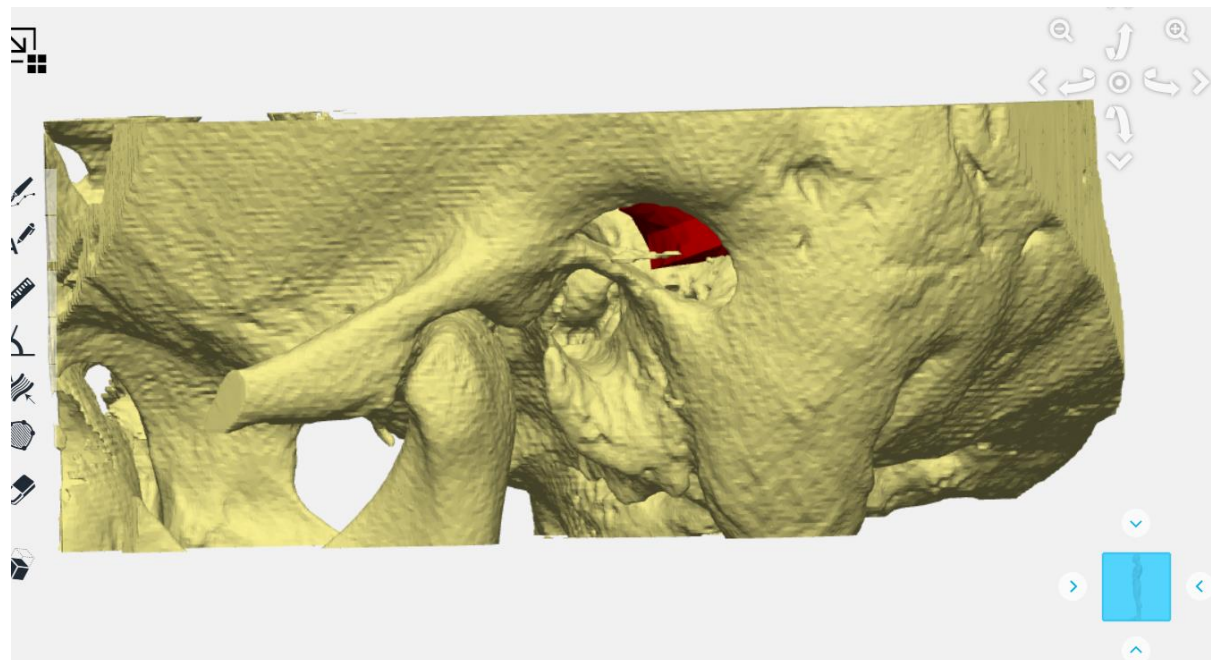


Figuur A3: Overview casus 4

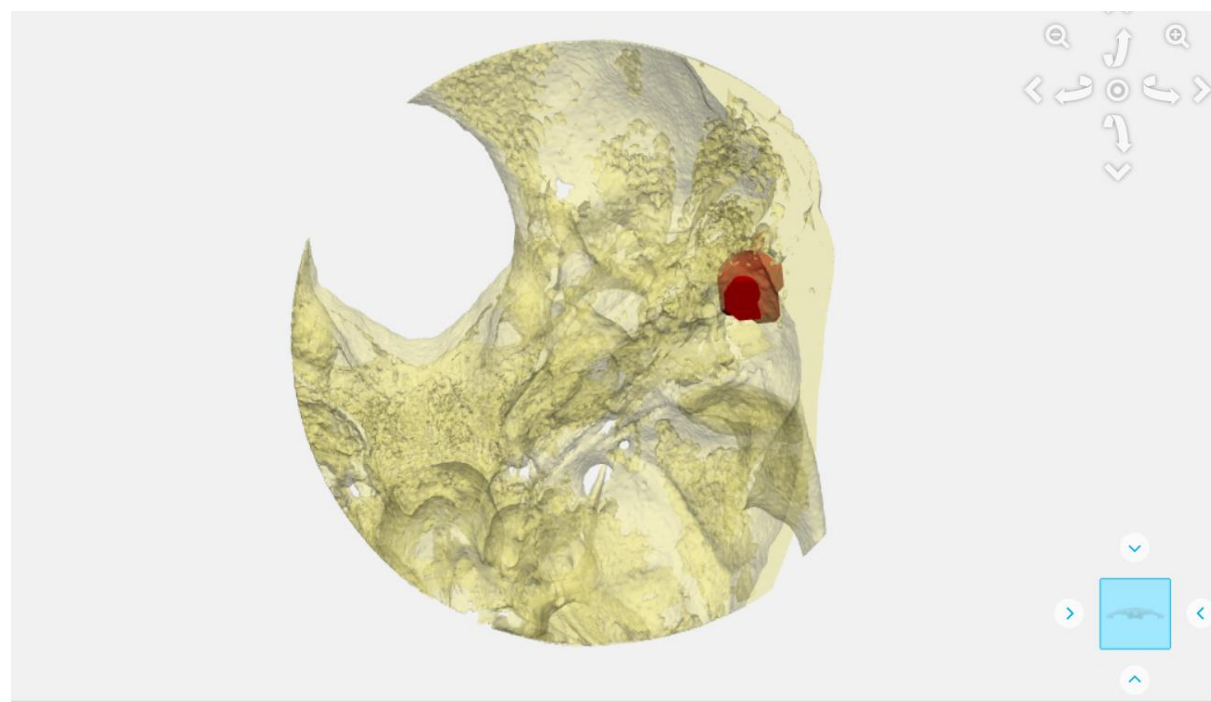


Figuur B3: Links lateraal aanzicht, transparant, casus 4

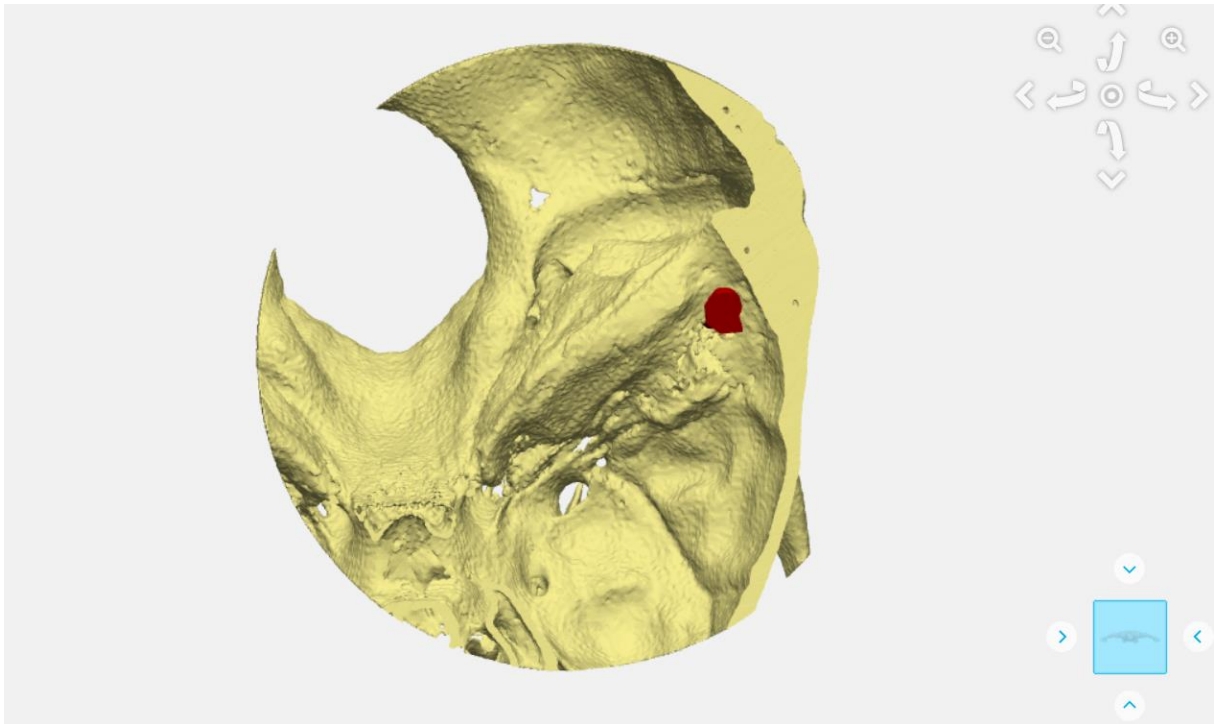




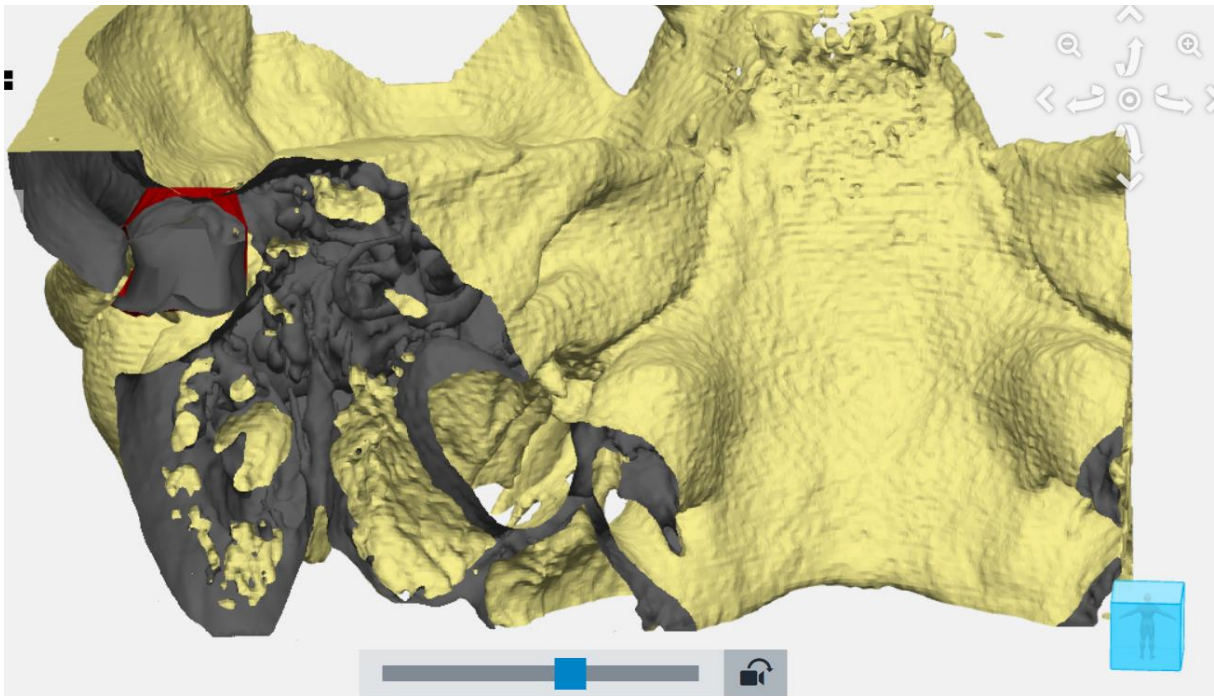
*Figuur C3: Links lateraal aanzicht, niet transparant, casus 4*



*Figuur D3: Naar caudaal, transparant, casus 4*



*Figuur E2: Naar caudaal, niet transparant, casus 4*



*Figuur F3: Naar ventraal, section clipped, casus 4*