

SAMENVATTING

Additive manufacturing (AM), oftewel driedimensionaal (3D-) printen, maakt het mogelijk om patiëntspecifieke producten te fabriceren zoals anatomische modellen, chirurgische boormallen en implantaten. Dergelijke toepassingen verkorten de operatieduur en kunnen de nauwkeurigheid van de operatie verbeteren. In **Hoofdstuk 2** wordt een nieuwe behandelmethode gepresenteerd waarbij 3D-printen gecombineerd wordt met virtuele chirurgische planning om nauwkeurige en goedkope patiëntspecifieke implantaten te fabriceren voor de reconstructie van de bodem van de oogkas (orbitabodem). De eerste stap van deze nieuwe behandelmethode is om computertomografie (CT-) beelden van een patiënt met een orbitabodemfractuur te converteren naar een virtueel 3D-model. Vervolgens wordt het defect in de orbitabodem virtueel gesloten. Op basis van het resulterende 3D-model wordt vervolgens een mal ontworpen die geprint wordt met een inkjet 3D-printer. De chirurg kan een dergelijke fysieke mal tijdens de operatie als hulpmiddel gebruiken om van autoloog bot een patiëntspecifiek orbitabodemimplantaat optimaal vorm te geven. Deze nieuwe behandelmethode leidt tot een hogere chirurgische precisie en efficiëntie en kan de operatietijd significant verkorten.

Ondanks de recente ontwikkelingen en veelbelovende medische casuïstiek op het gebied van 3D-printen zijn er nog vele wetenschappelijke, technologische en reglementaire uitdagingen te overwinnen. Het 3D-printen van een medisch product vereist drie stappen: 1) medische beeldvorming; 2) beeldverwerking; en 3) 3D-printen. Elk van deze stappen kan de nauwkeurigheid van medische 3D-geprinte producten beïnvloeden. Echter, omdat moderne 3D-printtechnieken zeer nauwkeurig zijn ($< 0,1$ mm), is de nauwkeurigheid met name afhankelijk van de medische beeldvorming en de daaropvolgende beeldverwerking. Het doel van deze dissertatie is inzicht te verkrijgen in de huidige wetenschappelijke en technologische uitdagingen op het gebied van medisch 3D-printen, met name omtrent medische beeldvorming en beeldverwerking. Ons onderzoek heeft geleid tot de identificatie van verschillende parameters die de nauwkeurigheid van medische 3D-geprinte producten beïnvloeden.

In **Hoofdstuk 3** wordt de invloed van verschillende CT-scanners en scanparameters onderzocht op de beeldkwaliteit en de nauwkeurigheid van de resulterende virtuele 3D-modellen. Drie droge menselijke schedels werden gescand met twee multidetectorcomputertomografie (MDCT) scanners, een dual-energy computertomografie (DECT) scanner, en een cone-beam computertomografie (CBCT) scanner.

Op elk van deze CT-scanners werden verschillende scanprotocollen getest. Twee ervaren radiologen beoordeelden de beeldkwaliteit van de resulterende CT-scans. Hierna werden de scans geconverteerd naar virtuele 3D-modellen en werd de nauwkeurigheid van deze 3D-modellen bepaald door ze te vergelijken met een "gouden standaard" (optische 3D-scan). De radiologen namen significante verschillen in beeldkwaliteit waar tussen de MDCT-, DECT- en CBCT-scanners. Bovendien prefereerden de radiologen het lage-dosis-scanprotocol boven het standaard scanprotocol op de MDCT-scanner. Alle

virtuele 3D-modellen vertoonden niet-uniforme onnauwkeurigheden tot +0,9 mm, waarvan de modellen verkregen met CBCT de grootste afwijkingen vertoonden. De belangrijkste conclusie van Hoofdstuk 3 is dat het type CT-scanner en het gebruikte scanprotocol een grote invloed kunnen hebben op de nauwkeurigheid van medische 3D-geprinte producten.

In **Hoofdstuk 4** wordt de invloed van de hoofdpositie in de CBCT-scanner op de beeldkwaliteit, contrast-to-noise ratio (CNR) en figure-of-merit (FOM) onderzocht. Mobiele CBCT-scanners kunnen het hoofd van een patiënt in rugligging, in buikligging, of zittend met het hoofd in een schuine positie scannen. In elk van deze drie posities werd een CBCT-scan gemaakt van een vers ingevroren kadaverhoofd. Ook werd er ter vergelijking een MDCT scan gemaakt van het kadaverhoofd. De beste beeldkwaliteit voor de sinussen, mandibula en maxilla op de CBCT-scans werd verkregen in buikligging, gevolgd door de rugligging. De schuine positie gaf de laagste beeldkwaliteit. De beeldkwaliteit van de CBCT-scan gemaakt van het kadaverhoofd in rugligging met een buisstroom van 7,5 mA was vergelijkbaar met de MDCT-scan. De rugligging resulteerde in de beste CNR en FOM voor de CBCT-scanner. Deze nieuwe inzichten over de kwaliteit van CBCT-scans kunnen de algehele nauwkeurigheid van 3D-geprinte producten verkregen uit CBCT-scans ten goede komen.

Het is niet alleen de medische beeldvorming die de nauwkeurigheid van medische 3D-prints beïnvloedt maar ook de beeldverwerking. De belangrijkste stap van beeldverwerking is beeldsegmentatie. **Hoofdstuk 5** geeft daarom een overzicht van tweeëndertig wetenschappelijke artikelen die rapporteren over de nauwkeurigheid van verschillende CT-beeldsegmentatiemethodes voor botstructuren. De voor- en nadelen van deze methodes worden samengevat en de nauwkeurigheden worden met elkaar vergeleken in een tabel. Deze tabel laat zien dat de nauwkeurigheden in de literatuur sterk uiteenlopen: 0,04 mm tot 1,9 mm. De meestgebruikte segmentatiemethode in medisch 3D-prints is de zogenaamde drempelmethode ("thresholding"). Deze methode resulteert in nauwkeurigheden onder 0,6 mm. Een belangrijk nadeel van de drempelmethode is dat men vaak handmatig ruis of artefacten van het virtuele 3D-model moet verwijderen. Geavanceerde drempelmethodes kunnen de nauwkeurigheid van virtuele 3D-modellen verbeteren tot onder 0,38 mm. Echter, dergelijke methodes zijn tot op heden niet beschikbaar in de commerciële softwarepakketten voor medisch 3D-prints. Ten slotte resulteren de segmentatiemethodes gebaseerd op statistische vormmodellen in nauwkeurigheden tussen 0,25 mm en 1,9 mm, al zijn dergelijke methodes alleen geschikt voor het segmenteren van botstructuren met beperkte anatomische variaties. Kortom, betere beeldsegmentatiemethodes zouden de nauwkeurigheid en de kosten van medisch 3D-prints ten goede komen.

Hoofdstuk 6 gaat dieper in op de drempelmethode. Een medisch ingenieur selecteert meestal handmatig de juiste grijswaarde als drempelwaarde om botstructuren te segmenteren in CT-beelden, al bevatten de meeste softwarepakketten ook een automatische drempelwaarde. Daarom wordt in Hoofdstuk 6 de invloed onderzocht van handmatige en automatische drempelwaardeselectie op de betrouwbaarheid en

de nauwkeurigheid van virtuele 3D modellen verkregen met verschillende CT-scanners. Een mannelijk en een vrouwelijk gebalsemd kadaverhoofd werden gescand met een MDCT-, een DECT- en twee CBCT-scanners. Vier medisch ingenieurs selecteerden vervolgens in iedere CT-scan een drempelwaarde om bot te segmenteren. De laagste en de hoogste geselecteerde drempelwaarde werden vervolgens gebruikt om virtuele 3D-modellen te genereren. Dit werd ook gedaan met de automatische drempelwaarde. De geometrische variaties tussen alle handmatig gegenereerde 3D-modellen werden berekend. Ook werd de nauwkeurigheid van alle 3D-modellen bepaald door deze te vergelijken met een gouden standaard (een optische 3D-scan van de schedels waarvan het zachte weefsel verwijderd was). De intra- en inter-observer variabiliteit van de handmatige drempelwaardeselectie was goed (intra-class correlatiecoëfficiënt > 0,9). Alle medisch ingenieurs selecteerden drempelwaardes die leken op de grijswaarden van de zachte, omliggende weefsels om zoveel mogelijk bot te segmenteren. Echter, er werden geometrische variaties tussen de resulterende 3D-modellen waargenomen van 0,13 mm (MDCT), 0,59 mm (DECT), en 0,55 mm (CBCT). De nauwkeurigheden liepen uiteen van -0,8 mm tot +1,1 mm (MDCT), -0,7 mm tot +2,0 mm (DECT), en van -2,3 mm tot +4,8 mm (CBCT). Een andere interessante bevinding was dat de handmatig geselecteerde drempelwaardes resulteerden in betere 3D-modellen dan die verkregen met de automatische drempelwaarde.

In **Hoofdstuk 7** wordt een nieuwe methode gepresenteerd om de betrouwbaarheid en de nauwkeurigheid van CT-scanners en softwarepakketten te onderzoeken. Deze methode bestaat uit het 3D-printen van een antropomorfisch fantoom waarvan de afmetingen bekend zijn en die dus dienst kan doen als gouden standaard. Een dergelijk fantoom is in Hoofdstuk 7 gebruikt om de betrouwbaarheid en de nauwkeurigheid van verschillende CT-scanners te bepalen in het afbeelden van de bovenste luchtwegen (oropharynx). Het fantoom werd gescand met twee MDCT-scanners (GE Discovery CT750 HD, Siemens Somatom Sensation) en drie CBCT-scanners (NewTom 5G, 3D Accuitomo 170, Vatech PaX Zenith 3D). De resulterende CT-scans werden door twee tandartsen gesegmenteerd en vervolgens geconverteerd naar virtuele 3D-modellen. Van alle 3D-modellen werd het volume en de doorsnede berekend en vergeleken met de gouden standaard. Er werden significante verschillen in volume en doorsnede waargenomen tussen de verschillende MDCT- en CBCT- scanners. De Siemens MDCT- en de Vatech-CBCT scanners waren nauwkeuriger dan de GE MDCT-, NewTom 5G, en Accuitomo CBCT-scanners.

Medisch 3D-printen wint snel in populariteit onder mond-, kaak- en aangezichtschirurgen en tandartsen. Dit heeft echter ook tot gevolg dat het aantal gemaakte CT- en CBCT-scans wereldwijd toeneemt. Alle beeldvormende modaliteiten waarbij röntgenstraling gebruikt wordt, stellen de patiënt bloot aan schadelijke straling. Daarom wordt in **Hoofdstuk 8** een nieuwe, stralingsvrije methode onderzocht om bot in beeld te brengen: een ultrashort echo time (UTE) sequentie op een magnetic resonance imaging (MRI-) scanner. Drie droge mandibulae werden gescand met een UTE MRI-sequentie en een CT-scanner. De resulterende scans werden geconverteerd naar virtuele 3D-modellen en vergeleken

met een gouden standaard (een optische 3D-scan). Ook werd de nauwkeurigheid van het 3D-printproces onderzocht door alle virtuele 3D-modellen te printen op de inkjet printer van het VU medisch centrum en deze opnieuw te vergelijken met de gouden standaard. Alle virtuele 3D-modellen verkregen met de CT-scanner resulteerden in nauwkeurigheden < 1,0 mm. Ter vergelijking, alle virtuele 3D-modellen verkregen met de UTE MRI-sequentie waren < 1,5 mm nauwkeurig in de symphysis mandibulae en de corpus mandibulae. Een andere interessante bevinding was dat het 3D printproces slechts minimale afwijkingen introduceerde (< 0,5 mm). UTE MRI-sequenties kunnen dus een alternatief bieden voor CT voor het genereren van virtuele 3D-modellen van de mandibula. Dergelijke modellen kunnen gebruikt worden voor virtuele chirurgische planning en 3D-printen.