

**Summary**

**Nederlandse samenvatting**

**List of abbreviations**

**Dankwoord**

**About the author**

**PhD portfolio**

**List of publications**



# Summary

The major biomechanical role of the meniscus within the knee joint and the relevance of meniscal integrity for the long-term health of the knee is becoming increasingly evident. In this thesis, several aspects of the meniscus are studied, comprising both basic science and clinical studies. The thesis is subdivided into *two main themes*:

- I) **Magnetic Resonance (MR) Imaging** of the meniscus (and cartilage), with the focus on quantitative MRI (qMRI) techniques. The validity and reproducibility of T<sub>2</sub> mapping, the most widely used qMRI technique in musculoskeletal research, are evaluated. Also, methods to increase efficiency in MRI acquisition of the knee, in particular regarding scan time, are investigated.
- II) **Etiology and treatment** of meniscal pathology, with the aims to unravel etiologic processes and improve clinical decision making in meniscal pathology.

## PART I: MR IMAGING OF MENISCAL PATHOLOGY

### Validity and reproducibility of T<sub>2</sub> mapping as imaging biomarker in musculoskeletal research

In **Chapter 2**, a validation study of meniscal T<sub>2</sub> mapping is described. We prospectively validated *in vivo* T<sub>2</sub> mapping in menisci from OA patients against histological degree of degeneration. In this study, 13 menisci from seven patients were collected during total knee replacement surgery (Figure 1) and processed for histological analysis in a standardized way. Measurements were performed in the anterior and posterior meniscal horns. MRI examination of the knee was acquired on a 3-T scanner, one day prior to surgery. T<sub>2</sub> mapping analysis was performed using standard fast spin echo sequence with echo time values ranging from 3-27 ms. The histological degree of degeneration was measured using a validated scorings system, comprising the subdomains surface integrity, cellularity, collagen structure, and matrix staining (Figure 2). A strong correlation ( $r = 0.84$ , CI-95% 0.64-0.93) was found between T<sub>2</sub> measurements and the histological degree of degeneration. Although the study's sample size was relatively small, and it is not clear whether the results can be extended to pathologies other than knee OA, these findings suggest that fast spin echo based T<sub>2</sub> mapping can provide accurate T<sub>2</sub> measurements in menisci.

In **Chapter 3**, *reproducibility and multicenter comparability of cartilage T<sub>2</sub> mapping* was assessed. In the STARR trial, a clinical randomized controlled trial comparing operative and non-operative treatments for traumatic meniscal tears, T<sub>2</sub> mapping is used as outcome

measure for early cartilage degeneration. The STARR trial is a multicenter study with eight participating hospitals using various MRI systems and  $T_2$  mapping sequences. To interpret cartilage  $T_2$  data of STARR patients, information regarding reproducibility and comparability of  $T_2$  values, acquired in different hospitals, will be essential. In this context, we performed a prospective pilot study in which cartilage  $T_2$  mapping of four traveling healthy volunteers and a phantom was acquired at five different hospitals in one day. Each of the five hospitals is a participating center in the STARR trial, using various MRI systems (from different vendors) and  $T_2$  mapping sequences.

To assess *longitudinal reproducibility* of  $T_2$  measurements, the exact same experiment was performed six months later, using the same healthy volunteers. Six different cartilage regions of interest (ROIs) were included for each subject. Overall, the results showed a good to excellent longitudinal reproducibility of cartilage  $T_2$  measurements over the six-months-interval, with ICCs ranging from 0.73 – 0.91 and RMS-CV values ranging from 1.1 – 1.5% for each ROI. Highest reproducibility was observed in the medial femoral cartilage, while lowest reproducibility was observed in the lateral tibial cartilage. RMS-CV values for longitudinal reproducibility of  $T_2$  measurements for each hospital ranged from 0.6 – 1.6%. Due to the low sample size, ICCs for each center/hospital could not be reliably calculated. Lowest RMS-CVs (indicating highest reproducibility) were observed in Philips 3-Tesla and GE 3-Tesla scanners.

*Cross-validation* of  $T_2$  measurements in this multicenter pilot study (**Chapter 3**) revealed significant differences in  $T_2$  values across hospitals, both *in vivo* and in the phantom, similar to previous multicenter studies on  $T_2$  mapping. Though outside the scope of the present thesis, underlying mechanisms in the  $T_2$  differences across centers need to be unraveled. For now, we conclude that cartilage  $T_2$  values from different hospitals should not be assumed to be comparable and should not be pooled.

### Feasibility of (q)MRI: reducing scan time

Routine MRI examination of the knee, especially when adding quantitative imaging, generally takes up to 30-45 minutes. By providing quantitative measures of cartilage and meniscus and diagnostic image quality in a single MRI scan with an acquisition time less than five minutes, the recently developed quantitative double-echo steady-state (qDESS) MRI sequence for the knee has the potential to drastically reduce scan time. A single, rapid scan such as qDESS holds great promise, in particular, for longitudinal and large-scale clinical studies.

In **Chapter 4**, a validation study on qDESS is reported. Building upon a recently published proof-of-concept study of qDESS, we validated this new and promising technique in a clinical knee OA population (Figure 3). qDESS-based  $T_2$  mapping of cartilage and menisci and structural (semi-quantitative) knee assessment in 53 subjects with different degrees of knee OA were found to be statistically significantly correlated with radiographic knee OA. Mean cartilage  $T_2$  values were 36 ms in subjects without OA, 41 ms in those with mild OA, and 47

ms in those with moderate OA. Mean meniscal  $T_2$  values were 15 ms in subjects without OA, 18 ms in those with mild OA, and 21 ms in those with moderate OA.  $T_2$  measurements were found to be comparable with  $T_2$  values in the literature. Although further research to optimize and validate qDESS is greatly needed, our findings show the potential value of qDESS.

## PART II: ETIOLOGY AND TREATMENT OF MENISCAL PATHOLOGY

### Etiology of meniscal pathology

In **Chapter 5**, the role of the meniscus in the development of knee OA, in particular the interplay between cartilage and meniscus degeneration, was studied in a mouse OA model. Histological degree of degeneration of menisci and cartilage was assessed at different time points during the course of OA (1, 3, 7, 14, 28 and 56 days after OA was induced). Also, meniscal extrusion (i.e., radial displacement of the meniscus) was evaluated at each time point. We found that cartilage and meniscus degeneration appeared around the same time (14 – 28 days after OA was induced) and that they were moderately correlated with each other. Moreover, meniscal extrusion was seen from day 1 onwards, suggesting that meniscal extrusion may represent early OA.

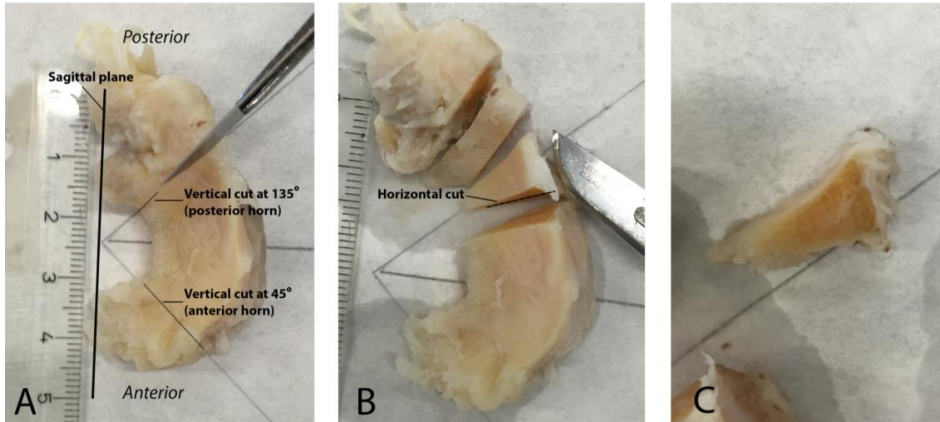
In **Chapter 6**, the etiology of meniscal pathology was investigated taking a clinical approach. We challenged the traditional classification of “traumatic” versus “degenerative” meniscal tears. We tested the theory that, instead of a clear-cut classification of traumatic and degenerative tears, a *continuum of degeneration* exists. Our hypothesis was that traumatically torn meniscal tissue shows more degeneration than intact tissue. A secondary aim was to identify patient specific factors that are associated with a higher degree of degeneration. In this histology-based study, meniscal tissue from patients with traumatic meniscal tears (obtained during arthroscopy, Figure 4) was compared to intact menisci (obtained during traumatic trans-femoral amputation or post-mortem). Meniscal tissue from patients with knee OA, obtained during total knee replacement surgery, was used as reference standard for degenerative menisci. After adjustment for sex, age, BMI, and time interval between trauma and surgery, patients with a traumatic meniscal tear showed a statistically significantly higher histological degree of degeneration than patients with intact meniscal tissue. No statistically significant difference in histological score was found between the traumatic and osteoarthritic group. In the traumatic group, no association between the degree of degeneration and time interval between trauma and surgery was observed. Moreover, no association was observed between degree of degeneration and the factors “age” and “sex”. A statistically significant positive correlation between the patient specific factor “BMI” and histological degree of degeneration was found. Our findings support the continuum theory; however, further research is required on the etiology of meniscal pathology and the exact pathways from healthy meniscal tissue to degenerated meniscal tissue.

## Clinical decision making in meniscal pathology

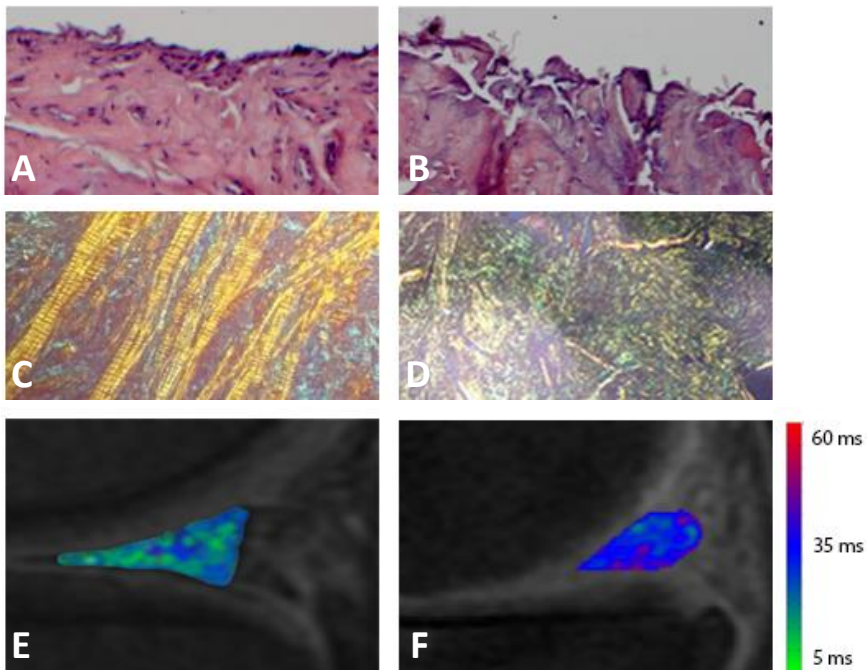
Although arthroscopic partial meniscectomy (APM) is the most performed orthopedic procedure in most western countries, no evidence is available comparing APM with non-operative treatment for traumatic meniscal tears. Therefore, we have designed and conducted the STARR trial, a multicenter randomized controlled trial (RCT), in which APM and non-operative (i.e., exercise) therapy are compared in patients aged 45 years or younger with traumatic meniscal tears. In **Chapter 7**, the design of the STARR trial is described. In total, 100 patients are included in the trial. After randomization, STARR patients are followed for two years, to investigate the differences between APM and exercise therapy in 1) clinical outcome (pain and function of the knee), 2) early signs of cartilage and meniscus degeneration on qMRI, and 3) cost-effectiveness of the treatments. The STARR trial is still ongoing, the results will be available at the end of 2020.

To increase evidence-based clinical decision making for meniscal tears, knowledge of prognostic factors for treatment outcomes is essential. In **Chapter 8**, a systematic review is presented on prognostic factors for the clinical outcome after APM. The study design of this review was in accordance with the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA) recommendations [Moher 2009]. Together with the biomedical literature specialist of our medical library, we systematically searched Medline, Embase, Cochrane, Web of Science, SPORTDiscus, Pubmed Publisher and Google Scholar databases, and article references. Articles reporting an association between patient-related or intra-articular factors and clinical outcome of APM, using validated questionnaires and with minimum follow-up of one year were included. Screening and quality assessment of selected studies was performed by two researchers independently. Out of 5150 potential eligible articles, identified by the search, 32 studies were included in this systematic review, comprising in total 4250 patients with a follow-up ranging from 1 to 13 years. Pooling the data was not appropriate due to considerable heterogeneity in the study population, subgroup definition, and outcome measures across included studies. Instead, a Best Evidence Synthesis was performed, by summarizing findings of included studies while taking the weight of the evidence into account. Moderate evidence was found showing that longer duration of symptoms (longer than one year), the presence of radiographic knee OA at baseline, and resecting more meniscal tissue during APM, are predictors for worse clinical outcome. Moreover, moderate evidence suggested that sex, pre-operative sport level, onset (i.e., traumatic versus degenerative), and type of meniscal tear are not prognostic factors for the clinical outcome after APM.

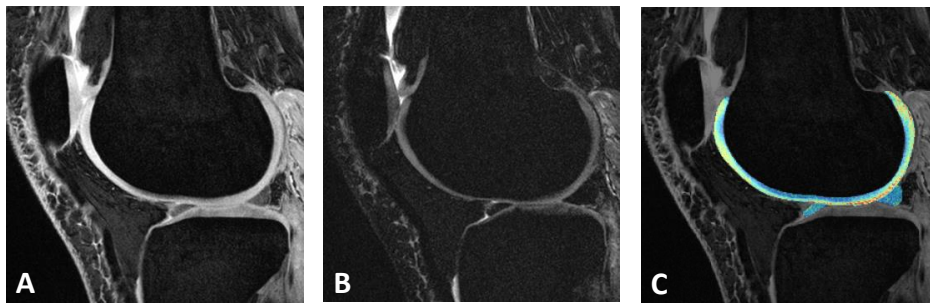
**Chapter 9** comprises a general discussion encompassing the study results in this thesis. Moreover, clinical implications and future research perspectives are provided.



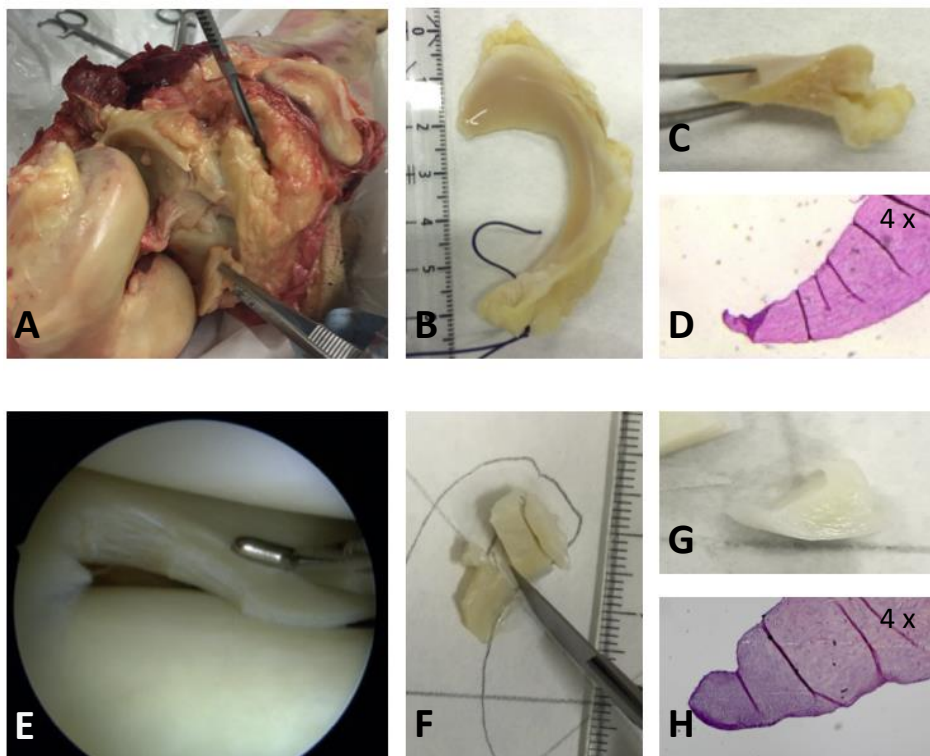
**Figure 1. Preparation of meniscal samples.** Example of a lateral meniscus harvested during total knee arthroplasty in a left knee of a 59-year-old female with medial compartment knee OA. A) Vertical cut. B) Horizontal cut. C) Detail view of vertical cut of the posterior horn.



**Figure 2. Histological findings in meniscal tissue and  $T_2$  mapping images.** A, C, E) Posterior horn of lateral meniscus of 67-year-old female with mild OA. B, D, F) Posterior horn of medial meniscus of 66-year-old female with severe OA. A, B) Surface integrity. C, D) Collagen organization. E, F) Corresponding  $T_2$  mapping images with meniscal color maps.



**Figure 3. Representative example of sagittal qDESS images** in 37-year-old female without OA, lateral knee compartment. A) First qDESS echo, TE 5.7 ms. B) Second qDESS echo, TE 30.1 ms. C) Corresponding T<sub>2</sub> color maps of cartilage and meniscus.



**Figure 4. Harvesting and processing meniscal tissue.** A) Harvesting of intact menisci in 53-year-old male during transfemoral amputation. B) Macroscopic view of medial meniscus after harvesting. C) Vertical cut of medial posterior horn. D) Corresponding histological section (HE staining). E) Harvesting of traumatically torn meniscal tissue in 39-year-old male during arthroscopic partial meniscectomy. F) Meniscal tissue after harvesting (medial meniscus). G) Vertical cut. H) Corresponding histological section (HE staining).







# Nederlandse samenvatting

Er wordt steeds meer duidelijk over de belangrijke biomechanische rol van de meniscus binnen het kniegewricht en het belang van een goed werkende meniscus voor een gezonde knie functie op de lange termijn. In dit proefschrift komen verschillende aspecten van de meniscus aan bod, zowel binnen de basale wetenschap als binnen het klinisch onderzoek. Het proefschrift is onderverdeeld in twee hoofd thema's:

- I) **Magnetic Resonance (MR) Imaging** van de meniscus (en kraakbeen), met de focus op kwantitatieve MRI (qMRI) technieken. De validiteit en reproduceerbaarheid van  $T_2$  mapping, de meest gebruikte qMRI techniek in musculoskeletaal onderzoek, zijn geëvalueerd. Ook zijn er methoden onderzocht om de efficiëntie van MRI acquisitie van de knie te verhogen, met name gericht op het reduceren van scantijd.
- II) **Etiologie en behandeling** van meniscus pathologie, met het doel om meer duidelijkheid te verkrijgen over etiologische processen en het verbeteren van "clinical decision making" voor meniscus pathologie.

## DEEL I: MR IMAGING VAN MENISCUS PATHOLOGIE

### Validiteit en reproduceerbaarheid van $T_2$ mapping als imaging biomarker in musculoskeletaal onderzoek

In **Hoofdstuk 2** wordt een validatie studie naar meniscus  $T_2$  mapping beschreven. We hebben *in vivo*  $T_2$  mapping in menisci van artrose patiënten prospectief gevalideerd tegen histologische mate van degeneratie. In deze studie zijn 13 menisci van zeven patiënten verzameld tijdens totale knie vervangende chirurgie (Figuur 1 van Summary) en verwerkt voor histologische analyse op gestandaardiseerde wijze. Metingen zijn verricht in de meniscus voor- en achterhoorn. MRI van de knie werd verricht op een 3-T scanner, een dag voor de operatie.  $T_2$  mapping analyse werd verricht met een standaard fast spin echo sequence met echo tijden tussen de 3-27 ms. De histologische mate van degeneratie werd gemeten met een gevalideerd scorings systeem, bestaande uit de subdomeinen: oppervlakte integriteit, cellulariteit, collageen structuur, en matrix aankleuring (Figuur 2 van Summary). Een sterke correlatie ( $r = 0.84$ , CI-95% 0.64-0.93) werd gevonden tussen  $T_2$  waarden en histologische mate van degeneratie. Hoewel de sample size van de studie relatief klein is en het niet zeker is of de resultaten geëxtrapoleerd kunnen worden naar andere aandoeningen dan knie artrose, suggereren deze resultaten dat met fast spin echo-based  $T_2$  mapping accurate  $T_2$  metingen in menisci verkregen kunnen worden als maat voor degeneratie.

In **Hoofdstuk 3** is er gekeken naar *reproduceerbaarheid en vergelijkbaarheid van  $T_2$  mapping in kraakbeen*. In de STARR trial, een klinische gerandomiseerde trial waarbij operatieve en niet-operatieve behandeling van traumatische meniscusscheuren worden vergeleken, wordt  $T_2$  mapping gebruikt als uitkomstmaat voor vroege kraakbeen- en meniscus schade. De STARR trial is een multicenter trial waarin acht ziekenhuizen participeren, met verschillende MRI systemen en  $T_2$  mapping protocollen. Om de  $T_2$  data van kraakbeen en menisci te kunnen interpreteren is kennis met betrekking tot reproduceerbaarheid en multicenter vergelijkbaarheid van  $T_2$  waarden, afkomstig uit verschillende ziekenhuizen, essentieel. In dit kader hebben wij een prospectieve pilot studie uitgevoerd waarbij kraakbeen  $T_2$  waarden van vier gezonde vrijwilligers en een fantoom, gescand in vijf verschillende ziekenhuizen (allemaal op dezelfde dag), werden vergeleken. Het ging hierbij om STARR-gelieerde centra met verschillende MRI systemen.

Om de *reproduceerbaarheid van  $T_2$  metingen over de tijd* te beoordelen, werd een identiek experiment zes maanden na de baseline metingen uitgevoerd, met dezelfde gezonde vrijwilligers. Zes verschillende kraakbeen regio's werden geïncludeerd per knie. Over het algemeen laten de resultaten een goede tot uitstekende reproduceerbaarheid van  $T_2$  metingen zien over het zes-maanden-interval, met ICCs variërend van 0.73 – 0.91 en RMS-CV waarden van 1.1 – 1.5%. De hoogste reproduceerbaarheid werd gezien in het mediale femur kraakbeen, het laterale tibia kraakbeen scoorde het laagst. RMS-CV waarden voor de reproduceerbaarheid van  $T_2$  metingen over de tijd voor elk ziekenhuis apart varieerden van 0.6 – 1.6%. De laagste RMS-CV waarde en dus de hoogste reproduceerbaarheid werd gevonden in Philips 3-Tesla en GE 3-Tesla scanners. Door de lage aantallen ( $n = 4$ ) was het niet mogelijk om op betrouwbare wijze ICCs voor elk ziekenhuis apart te berekenen.

*Cross-validatie van  $T_2$  metingen in de betreffende multicenter pilot studie (Hoofdstuk 3)* liet significante verschillen in  $T_2$  waarden tussen ziekenhuizen zien, zowel *in vivo* als in het fantoom, vergelijkbaar met eerdere multicenter studies over kraakbeen  $T_2$  mapping. Hoewel buiten de scope van het huidige onderzoek, is het van belang de onderliggende mechanismen achter de gevonden verschillen in  $T_2$  waarden tussen ziekenhuizen te onderzoeken. Voor nu concluderen we dat kraakbeen  $T_2$  waarden, verkregen uit verschillende ziekenhuizen, niet zonder meer vergeleken danwel gepooled mogen worden.

### Reduceren van scantijd bij qMRI

Een MRI scan protocol voor de knie, inclusief kwantitatieve metingen, duurt momenteel ca. 30-45 minuten. De recent ontwikkelde quantitative double-echo steady-state (qDESS) MRI techniek voor de knie combineert diagnostische beeldkwaliteit met kwantitatieve metingen van kraakbeen en meniscus in een enkele MRI scan met acquisitie tijd van minder dan vijf minuten. qDESS heeft hierdoor de potentie om scantijd drastisch te reduceren. Deze techniek is veelbelovend, in het bijzonder voor longitudinale en/of grootschalige klinische studies.

In **Hoofdstuk 4** wordt een validatie studie naar qDESS beschreven. Voortbordurend op een recent gepubliceerde qDESS proof-of-concept studie, hebben we deze innovatieve techniek gevalideerd in een klinische knie artrose populatie (Figuur 3 van Summary). Met qDESS verkregen T<sub>2</sub> mapping van kraakbeen en menisci en structurele (semi-kwantitatieve) knie scores in 53 patiënten met verschillende gradaties knie artrose waren statistisch significant gecorreleerd aan radiologische mate van artrose. Gemiddelde kraakbeen T<sub>2</sub> waarden waren 36 ms in personen zonder artrose, 41 ms in patiënten met milde artrose, en 47 ms in patiënten met matige artrose. De gemiddelde meniscus T<sub>2</sub> waarden bedroegen 15 ms in personen zonder artrose, 18 ms in patiënten met milde artrose, and 21 ms in patiënten met matige artrose. De gevonden T<sub>2</sub> waarden bleken redelijk overeen te komen met T<sub>2</sub> waarden uit de literatuur. Onze resultaten laten de potentiële waarde en toepasbaarheid van qDESS voor knie artrose zien; nadere optimalisatie van de techniek en validatie van qDESS in grotere groepen en andere pathologie is uiteraard noodzakelijk.

## DEEL II: ETIOLOGIE EN BEHANDELING VAN MENISCUS PATHOLOGIE

### Etiologie van meniscus pathologie

**Hoofdstuk 5** beschrijft een studie naar de rol van de meniscus in het ontwikkelen van knie artrose, in het bijzonder de wisselwerking tussen kraakbeen en meniscus degeneratie, in een muis model. De histologische mate van degeneratie van menisci en kraakbeen werd beoordeeld op verschillende tijdpunten gedurende de ontwikkeling van knie artrose (1, 3, 7, 14, 28 en 56 dagen na artrose inductie). Ook werd de mate van meniscus extrusie (d.w.z. de zijwaartse verplaatsing van de meniscus) geëvalueerd op elk tijdpunt. Onze resultaten lieten zien dat kraakbeen en meniscus degeneratie rond dezelfde tijd ontstaat (14 – 28 dagen na artrose inductie) en dat deze matig gecorreleerd zijn aan elkaar. Meniscus extrusie werd gezien vanaf dag 1 na artrose inductie, suggererend dat meniscus extrusie mogelijk vroege artrose representeert.

In **Hoofdstuk 6** hebben we de etiologie (d.w.z. onstaanswijze) van meniscus pathologie onderzocht vanuit een klinisch perspectief, waarbij de traditionele classificatie van “traumatische” versus “degeneratieve” meniscus scheuren betwist werd. Onze hypothese was, dat in plaats van een dichotome classificatie tussen traumatische en degeneratieve scheuren, er een continuüm van degeneratie bestaat. In dit continuüm loopt de mate van degeneratie op in een cascade van gezond meniscus weefsel tot degeneratief weefsel, waarbij de kans op een meniscus scheur bij knietrauma toeneemt bij meer degeneratie. In ons onderzoek werd meniscus weefsel van patiënten met traumatische meniscus scheuren (verkregen tijdens arthroscopie, Figuur 4 van Summary) vergeleken met intacte gezonde menisci (verkregen tijdens traumatische bovenbeenamputaties of post mortem). Meniscus weefsel van knie

artrose patiënten (verkregen tijdens knie vervangende chirurgie) werd gebruikt als referentie meting voor degeneratief weefsel. Na correctie voor geslacht, leeftijd, BMI en tijdinterval tussen trauma en operatie, vertoonden patiënten met traumatische meniscus scheuren een statistisch significant hogere mate van degeneratie dan patiënten met intact meniscus weefsel. Geen statistisch significant verschil in mate van degeneratie werd gevonden tussen traumatisch gescheurd en degeneratief weefsel. In de groep met traumatisch gescheurd weefsel werd geen verband gevonden tussen het tijdinterval tussen trauma en operatie en mate van degeneratie. Ook werd er geen significant verband gezien tussen de mate van degeneratie en de factoren geslacht en leeftijd. Wel werd er een statistisch significante correlatie gevonden tussen het BMI van de patiënt en de mate van degeneratie. Onze bevindingen ondersteunen de continuüm theorie en bieden aanknopingspunten voor verder onderzoek. De pathofysiologische mechanismen die een rol spelen bij de cascade van gezond meniscus weefsel tot degeneratief weefsel, en het onderscheid tussen artrose- versus ouderdomsgerelateerde weefsel degeneratie zijn hierbij belangrijke invalshoeken.

### “Clinical decision making” voor meniscus pathologie

Hoewel arthroscopische partiële meniscectomie (APM) de meest verrichte orthopedische ingreep is in westerse landen, is er geen wetenschappelijk bewijs beschikbaar voor de effectiviteit van APM ten opzichte van niet-operatieve behandeling van traumatische meniscus scheuren. Om dit kennishiaat op te vullen hebben we vanuit het Erasmus MC in 2014 de STARR trial geïnitieerd, een multicenter randomized controlled trial (RCT), waarin APM en niet-operatieve behandeling (fysiotherapie) worden vergeleken in patiënten onder de 45 jaar met traumatische meniscus scheuren. In **Hoofdstuk 7** wordt het studieprotocol van de STARR trial beschreven. In totaal zijn er 100 patiënten geïncludeerd in de trial. Na randomisatie worden STARR patiënten voor twee jaar gevolgd, om de verschillen tussen APM en fysiotherapie te onderzoeken met betrekking tot 1) klinische uitkomst (pijn en functie) 2) vroege tekenen van knie artrose op qMRI, en 3) kosten-effectiviteit van de behandelingen. De STARR trial is nog lopende, de resultaten zullen eind 2020 beschikbaar zijn.

Om een meer ‘evidence-based’ clinical decision making voor meniscus letsel te faciliteren, is kennis van prognostische factoren voor therapie uitkomsten essentieel. **Hoofdstuk 8** beschrijft een systematisch literatuuronderzoek naar prognostische factoren voor de klinische uitkomst na APM. Het studie ontwerp van dit review was in overeenstemming met de Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA) aanbevelingen. Samen met de biomedisch literatuur specialist van onze medische bibliotheek doorzochten we op systematische wijze de databases Medline, Embase, Cochrane, Web of Science, SPORT-Discus, Pubmed Publisher en Google Scholar databases, en artikel referenties. Artikelen die een associatie tussen patiënt-gerelateerde of intra-articulaire factoren en klinische uitkomst van APM rapporteerde, waarbij gebruik werd gemaakt van gevalideerde vragenlijsten en met minimaal een jaar follow-up werden geïncludeerd. Screening en kwaliteitscontrole van

de geselecteerde studies werd verricht door twee onderzoekers, onafhankelijk van elkaar. Uit 5150 potentieel geschikte artikelen, geïdentificeerd door de database search, werden er 32 studies geïncludeerd in dit systematische review, in totaal 4250 patiënten omvattend met een follow-up duur tussen de 1 en 13 jaar. Pooling van de data was niet mogelijk door aanzienlijke heterogeniteit in de studie populatie, in subgroep definities, en in uitkomst maten tussen geïncludeerde studies. Er werd daarom een "Best Evidence Synthesis" verricht, waarbij bevindingen van geïncludeerde studies werden geanalyseerd gebruik makend van een weegfactor voor de bewijskracht van de studies. Er werd matig bewijs gevonden voor de voorspellende waarde van een langere duur van klachten (meer dan een jaar), voor de aanwezigheid van radiologische artrose ten tijde van de operatie en voor het peroperatief verwijderen van meer meniscus weefsel op een slechtere klinische uitkomst. Ook werd er matig bewijs gevonden dat geslacht, pre-operatief sport niveau, ontstaanswijze (traumatisch versus degeneratief), en type scheur geen prognostische factoren zijn voor de klinische uitkomst na APM.

**Hoofdstuk 9** omvat een algemene discussie van de studieresultaten in dit proefschrift. Tevens worden er klinische implicaties en perspectieven voor toekomstig onderzoek beschreven.





# List of abbreviations

ACL = Anterior cruciate ligament  
ACR = American College of Rheumatology  
ANOVA = Analysis of variance  
APM = Arthroscopic partial meniscectomy  
BMI = Body mass index  
CIOA = Collagenase-induced osteoarthritis  
CONSORT= Consolidated Standards of Reporting Trials  
DMM = Destabilization of the medial meniscus  
FSE = Fast spin echo  
FSPGR = Fast-spoiled gradient-echo  
ICC = Intraclass correlation coefficient  
IKDC = International Knee Documentation Committee  
ICRS = International Cartilage Repair Society  
IQR = Inter quartile range  
KLG = Kellgren and Lawrence grade  
KOOS = Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score  
MOAKS = MRI osteoarthritis knee score  
MR = Magnetic resonance  
NRS = Numeric rating scale  
OA = Osteoarthritis  
PRISMA = Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-analysis Protocols  
Prospero = International Prospective Register for Systematic Reviews  
qDESS = Quantitative double-echo steady-state  
qMRI = Quantitative magnetic resonance imaging  
RCT = Randomized controlled trial  
RMS-CV = Root mean square of coefficient of variation  
ROI = Region of interest  
SD = Standard deviation  
SE = Spin echo  
SPIRIT = Standard protocol items: recommendation for interventional trials  
SNR = Signal-to-noise ratio  
TE = Echo time  
3-T = 3 Tesla  
95%-CI = 95% confidence interval



# Dankwoord

*“Alleen het dankwoord wordt gelezen”*

- Joyce

Alle **patiënten en vrijwilligers** die het voor mij mogelijk hebben gemaakt om mijn onderzoek uit te kunnen voeren, in het Erasmus MC, maar ook in alle STARR-gelieerde centra en in Stanford Medical Center: veel dank!

**Sita**, het is gelukt.. hij is echt af!! Dank voor de mogelijkheid om te promoveren bij jouw groep en om veelzijdig onderzoekservaring op te doen. En dank voor je Friese nuchterheid en pragmatische visie tijdens onze constructieve meetings, en voor je nuttige input bij manuscripten en grants.

**Max**, dank voor je dagelijkse begeleiding en (poging tot) mij in het gareel houden, voor je betrokkenheid en inzet bij mijn onderzoeken de afgelopen jaren, je methodologische en statistische hulp, en natuurlijk voor onze onderhoudende Feyenoord-Ajax discussies...

**Edwin**, dank voor de onmisbare hulp en inspiratie bij MRI projecten, voor je grote betrokkenheid bij mijn onderzoeken, je creatieve statistische en logistieke oplossingen, waardevolle input bij manuscripten, je persoonlijke betrokkenheid ook buiten het werk en je steun en inspiratie om radioloog te worden!

**Duncan**, mijn favoriete orthopeed, dank voor je oneindige hoeveelheid research ideeën, je (vaak onrealistisch) positieve kijk op zaken, grote toewijding aan zowel onderzoek als kliniek en de gezamenlijke avonturen in Barcelona en Noordwijk (met memorabele zee kano sessie!).

Leden van de lees- en promotiecommissie; **prof. Krestin**, **prof. Kerkhoffs**, **prof. Diercks**, **prof. Verhaar**, en **prof. Maas**, dank voor het beoordelen van mijn manuscript en het als opponent zitting nemen bij mijn verdediging. **Dr. Englund**, Martin, thank you very much for your support and input regarding my meniscus projects, for the good times in Oulu and Sorrento, and for reading my thesis and traveling to Rotterdam to serve as an opponent at my public defense.

**Eline**, STARR-buddy en rots in de HS-branding, dank voor al je hulp en steun de afgelopen jaren, zowel fysiek als mentaal, je verfrissend eerlijke kijk op zaken, je onmisbare hulp als paranimf, en al onze gezellige borrels en etentjes.

**Schuur**, partner in crime & paranimf, dank voor de MRI/Sparck lessen met daarbij veel geduld en opvoedkundige elementen (heb je zelf al gekeken..?), ons uitermate succesvolle Project Unicorn, en vele legendarische feesten & partijen en aansluitende capriolen op fiets/metro/roltrap en afterparties...

**Marckus**, dank voor de wijze taal lessen (bruiloft onee huwelijk en koelkast onee ijskast), legendarische mex competitie, je (meestal ongevraagde) meningen, knipogen, gastvrijheid m.b.t. corpsfeesten, je diervriendelijke levensstijl en onze kledingruil in Perron (gelukkig hebben we de foto's nog..!)

**Annika**, dr. Annie, dank voor je morele trial-gerelateerde steun (gedeelde smart is halve smart..), je uitstekende participatie in screwdriver en pizza parties, en voor de Feyenoord vreugde... **Arco**, dank voor altijd vrolijk zijn en bewijzen dat een klinische trial wel degelijk binnen de geplande tijd af kan zijn. **Abbi**, het was kort maar krachtig, maar toch dank voor de gezellige borrels en uitermate goede woordgrappen. **Belle**, dank voor je interesse en hulp bij mijn projecten en de leuke congressherinneringen. **Erwin** dank voor je input en gezelligheid.

**Simone**, veel dank voor al je administratieve, logistieke en praktische hulp, je altijd vrolijke stemming en onze leuke Starbucks dates!

**Lizette**, dank voor de fijne en zeer productieve (ons beider Red Bull verslaving speelde hierbij wellicht een rol..) samenwerking, we gaan nog veel van jou horen! **Nicole**, dank voor al je hulp in het lab en je geduld met afwezige labvaardigheden en -kennis van ondergetekende. **Yvonne**, dank voor je hulp en input bij de lab-projecten. **Gerjo**, dank voor de mogelijkheid om onderzoek te komen doen in jouw lab en voor je waardevolle input bij projecten.

**Jos**, dank voor alle zeer bijdragende meniscus- en statistiek input, de gezellige congres meetings, en voor de gouden tijden in Menton!

**Student Daan**, dank voor je review-werk en gezelligheid! **Frans** (Frankie) en **Tim**, dank voor de toptijd, harde werk en de uitermate fraaie resultaten van jullie onderzoeken. **Student Frank**, dank voor je interesse en hulp bij het DESS paper.

**Orthopedie staf en aios**, dank voor het legendarische aios-weekend, de nog legendari-schere ski weekenden en natuurlijk voor alle STARR-aanmeldingen... Speciale dank aan **Tom**, **Rien** en **RJ** voor STARR-hulp en meniscus weefsel en aan **Jasper** voor de MRI-hulp. **Nelleke & Poldames** orthopaedie Erasmus MC; dank voor de hulp bij de STARR trial.

**Stephan en Bas**, dank voor de MRI-hulp, gezellige tijden in Wenen en leuke radiologie parties. Overige Admire-collegae; **Thijmen, Rianne, Desiree, Fjorda, Marleen**, e.a.; dank voor jullie input en gezelligheid.

**Trialbureau Radiologie**, met speciale dank aan **Laurens**, dank voor alle hulp afgelopen jaren! BGR boys, **Dirk** en **Stefan**, dank voor alle hulp met MRI-projecten, nuttige input en eindeloos uitleg en geduld, zelfs bij repeterend domme vragen van ondergetekende. **Juan**, thanks for your input and our joyful collaboration. **Piotr** thanks for your support regarding T<sub>2</sub> mapping protocols. **Sylvia** dank voor je hulp bij de STARR MRI's.

**Kazem**, thanks for your statistical support. **Prof. Kleinrensink**, dank voor het ter beschikking stellen van de knie- en meniscus preparaten.

**Winnifred**, dank voor de motiverende gesprekken, het geduld en vertrouwen, en je begrip en medeleven in de afrondende fase. **Jolanda**, ook dank voor je hulp bij de laatste loodjes. Erasmus MC **Radiologie aios** (met kleine letters) **en staf**, dank voor het warme welkom op de afdeling. **Prof. Krestin**, dank dat u mij heeft aangenomen voor de opleiding.

**Orthopedie staf, aios, Hilke/Christa, en polidames van het Máxima MC**, dank voor de gezellige dinsdagen in Eindhoven, de kerstdiners en uitjes, en natuurlijk alle STARR hulp en inclusies. **Orthopedie staf, aios, onderzoekersmedewerkers en polidames** van Haaglanden MC, Catharina Ziekenhuis, Elisabeth Twee Steden, Sint Antonius Ziekenhuis, OLVG (speciale dank aan **Julia**), en NoordWest Ziekenhuis: dank!



**Radiologen en MRI-laboranten** in STARR-centra, in het bijzonder **Chris Bijl, Cindy Maandag, Scot Martin, Stefan vd Linden, Fred Jongerius**, dank voor alle hulp en input bij het MRI STARR protocol.

**Lisbrith**, thanks for your mental support during the last months of my PhD, your useful tips, and for taking care of my pancake plant. **Peter**, thanks for your very useful and fun writing course and for the grammar help regarding my thesis, I will try to avoid inappropriate semicolons and noun trains..

**Akshay**, thanks so much for our great collaboration during the last few years -it has been an honour to work with you-, for your valuable input and support, for showing me around in Stanford, for the Djenga/tequila party in -eternal sunshine- Oulu and all other great parties...

**Garry**, thank you for your trust, your support, your input and contribution regarding our DESS project, for letting me stay in your terrific house for 3 months, for contributing to an unforgettable Stanford experience, and for arranging the days at interventional radiology. **Audrey**, thanks for your great hospitality, wonderful dinners, and awesome trip to Pigeon Point.

**Debra**, mamma bear, thanks so much for having me over, for the amazing hikes with the Ancient Angels, showing me Stanford's breast radiology, teaching me Hawaiien traditions (e tadakee mass!), for inspiring and motivating me to finish up the research and start residency, and for your endless energy and joy. **Glenn**, pappa bear, thanks for the incredible hospitality, awesome breakfast burritos, great dinners and cooking classes, and your support with my last paper!

**Marianne** and **Lauren** thanks for the wonderful times in Stanford and Paris and for our mutual Splash fanship. **Brian, Kate, Frank, Feliks, Stephany, Kevin, and other Stanford / Lucas colleagues**; thanks for all your support and input. **Itamar** thanks for the inspiring coffeemoments and great talks.

**Judith Sieben**, aanstichter van dit alles, dank voor je geweldige begeleiding en toewijding bij mijn master thesis en eerste publicatie, voor het aanwakkeren van mijn enthousiasme voor de wetenschap. Waren al mijn projecten en publicaties maar zo soepel verlopen ;)

**LB, Luc en Marge** dank voor gezamenlijke (niet zo productieve) "research" middagen, het-kan-altijd-erger verhalen, en voor de vele (hoogst noodzakelijke) afleiding in de vorm van feestjes en (zeer complexe) bordspellen. LB speciale dank voor de emc koffietjes en statistiek hulp. **Sanne**, bedankt dat je uit solidariteit ook bent gaan promoveren.. **Willem, GB** en **Johan**, dank voor de ontspannende Berlijn tripjes die mijn onderzoeken zeker ten goede

zijn gekomen... **An**, grutto, dank dat je al levenslang mijn BFF bent, je luisterend oor en adviezen, en de fijne chill dagjes. **Maar, Car, overige vrienden:** dank voor het begrip, de interesse en de steun. **Nigtlev** dank voor de inspirerende en motiverende gesprekken.

**Mam**, dank voor je onvoorwaardelijke steun en liefde de afgelopen jaren, je ongekennde positiviteit en vertrouwen in een goede afloop zelfs in de diepste dalen, de fijne all-inclusive service (en noodzakelijke opsluitingen) in "Hotel Molenhoek" tijdens de laatste loodjes, en natuurlijk voor je zeer strategische keuze om met een professor te trouwen... **George**, dank voor de morele steun tijdens de laatste loodjes en je hulp bij mijn introductie en discussie, voor de hortensia ;) en voor het gelukkig maken van mijn moeder! **Pap**, dank voor je support de afgelopen jaren, je steun en interesse in "mijn werkstuk", de hoognodige ontspanning in de vorm van skivakanties, dagjes varen en de Kuip. **Marian**, dank voor je interesse en gezellige borrelmomentjes en voor het in het gareel houden van mijn vader ;) **Jeroen**, stoere grote broer, dank voor je hulp en altijd klaar staan en voor alle gezellige bakkies, uitjes en vakanties afgelopen jaren. **Martine** dank voor je oprechte interesse en steun / luisterend oor, en de gezellige theetjes. **Robje**, onze reiziger en free spirit, dank voor de nodige afleiding en gastvrijheid in Berlijn / Hawaï / Almere (en alle acai en club mate) en je interesse en mee-levens. **I-ling** thanks for your positive thinking, creative solutions to everything, and bringing me sweet presents and Kombucha!

**Kees**, lieffie, bedankt dat je mijn steun en toeverlaat was afgelopen jaren, voor je oprechte interesse en uiterst goede vragen, je bijsturing in mijn chaotische planning en afwezige structuur, je geduld en begrip, je afleiding in de vorm van feestjes / suprise trip naar Vietnam / wilde avonturen. Zonder jou was het nooit gelukt (of in ieder geval nog niet afgeweest...). Love you!!







## About the author

Susanne Martine Eijgenraam received her BSc in Biomedical Science in 2009 from Vrije Universiteit Amsterdam and was subsequently selected to obtain a master degree in Medicine and Clinical Research at Maastricht University Medical Center. For her master thesis, she developed and validated a digital software tool to determine vertebral rotation on X-rays, which resulted in her first publication, and planted the seed for a scientific career.



She finished her double master program in 2014, and returned to her hometown Rotterdam to start as a PhD-candidate at Erasmus MC, on imaging and treatment of meniscal pathology, a collaboration between the dept. of Orthopedic Surgery and the dept. of Radiology. Together with her supervisors, Susanne set up and coordinated the world's first multicenter RCT on clinical and radiological outcomes of surgical vs. non-surgical treatment for traumatic meniscal tears: the STARR trial. In addition, she initiated several research projects, mainly focusing on molecular imaging of the meniscus, eventually forming the base of this thesis.

In 2017 and 2018, she spent several months as visiting researcher at the Joint and Osteoarthritis Imaging with Novel Technology (JOINT) lab of Stanford University (USA), supervised by prof. Garry Gold, to work on a project on a 5-minute MRI scan of the knee, funded by two Junior Researcher grants. She has presented her work at many national and international conferences and was awarded for Best Oral presentation twice.

Besides research, Susanne has a special interest in education; she was a student member of the Educational Board of Medicine during her master program, and conducted several teaching activities during her PhD period.

During her time as PhD-candidate her passion for imaging was fueled; she chose a career in radiology and started residency at Erasmus MC in the spring of 2019. Susanne lives with her boyfriend Kees in Rotterdam. When not working she enjoys parties, yoga, guitar, reading, snowboarden and surfing.



# PhD Portfolio

Personal Details	
<b>Name</b>	Susanne M. Eijgenraam
<b>Department</b>	Dept. of Radiology & Nuclear Medicine Dept. of Orthopedic Surgery
<b>PhD period</b>	2014 - 2019
<b>Promotor</b>	Prof. S.M.A. Bierma-Zeinstra
<b>Co-promotoren</b>	Dr. E.H.G. Oei Dr. M. Reijman Dr. D.E. Meuffels

Courses: General	Year	ECTS*
Basiscursus Regelgeving en Organisatie van Klinische Trials / Good Clinical Practice (Erasmus MC)	2014	1
Website Development (Alterian, Erasmus MC)	2014	0.3
Endnote (Medical Library, Erasmus MC)	2014	0.2
Systematic literature search strategies (Medical Library, Erasmus MC) I + II	2014	0.5
Presentation and Pitch Training (Erasmus MC)	2015	0.5
Presentation Skills (Anne Gehring, Amsterdam)	2015	2
Research Integrity (Erasmus MC)	2015	0.3
Biomedical Writing and Communication (Erasmus MC)	2016	3
HIPPOS (Stanford University)	2017	0.3

Courses: Statistics (NIHES)	Year	ECTS*
Introduction to Data Analysis	2014	2
Clinical Trials	2015	2
Meta-analyses	2015	2
Regression Analysis	2016	2
Repeated Measurements	2017	2

Courses: Teaching Skills	Year	ECTS*
Course "Coaching Medical Students I" (Erasmus MC)	2016	0.2
Course "Teach the Teacher" (Basis didactiek) - BKO	2016	2
Course "Hoorcollege geven" - BKO	2017	0.2
Course "Omgaan met groepen" - BKO	2017	0.2
Course "Coaching Medical Students II" (Erasmus MC)	2017	0.2
Course "Examenvragen maken" - BKO	2018	0.2

<b>Courses: Imaging</b>	<b>Year</b>	<b>ECTS*</b>
MRI Safety and Scanning (Dept. of Radiology, Erasmus MC)	2014	2
Basic Course in Applied MRI Techniques (ESMRMB)	2016	1.5

<b>(Inter)national Podium Presentations</b>	<b>Year</b>	<b>ECTS*</b>
Development and assessment of a digital X-ray software tool to determine vertebral rotation in AIS <i>Nordic Spinal Deformities Society Annual Meeting, Amsterdam, The Netherlands</i>	2015	1
Cartilage T <sub>2</sub> Mapping Relaxation Times: Reproducibility in a Multicenter Trial <i>Nordic Cartilage Imaging Meeting, Utrecht, The Netherlands</i>	2015	1
Predictors for the Clinical Outcome of Arthroscopic Partial Meniscectomy - a Systematic Review <i>Nederlandse Vereniging voor Orthopedie (NOV) Fall Meeting, Veldhoven, The Netherlands</i>	2016	1
T <sub>2</sub> Mapping Correlates with Histopathological Degree of Meniscal Degeneration – An in-vivo validation study <i>Nederlandse Vereniging voor Arthroscopie (NVA) Annual Meeting, Rotterdam, The Netherlands</i> Award for best abstract and presentation	2017	1
T <sub>2</sub> Mapping Correlates with Histopathological Degree of Meniscal Degeneration – An in-vivo validation study <i>European Congress of Radiology (ECR), Vienna, Austria</i>	2017	1
T <sub>2</sub> Mapping Correlates with Histopathological Degree of Meniscal Degeneration – An in-vivo validation study <i>Radiologen Dagen, Rotterdam, The Netherlands</i>	2017	1
T <sub>2</sub> Mapping Correlates with Histopathological Degree of Meniscal Degeneration – An in-vivo validation study <i>ISAKOS World Congress, Shanghai, China (held by D. Meuffels)</i>	2017	0.3
Quantitative MRI techniques in knee Osteoarthritis – MyThesisIn3Minutes <i>European Congress of Radiology (ECR), Vienna, Austria</i> Award for best oral presentation in MSK	2018	1
Molecular imaging in musculoskeletal research - an overview <i>Int. Workshop of Molecular Imaging Erasmus MC, Rotterdam, The Netherlands</i>	2018	1
Simultaneous T <sub>2</sub> mapping and morphological imaging of the osteoarthritic knee using a rapid 5-minute DESS MRI scan <i>Int. Workshop of Osteoarthritis Imaging, Menton, France</i>	2018	1
Simultaneous T <sub>2</sub> mapping and morphological imaging of the osteoarthritic knee using a rapid 5-minute DESS MRI scan <i>European Congress of Radiology (ECR), Vienna, Austria</i> Nominated for best oral presentation in MSK	2019	1
Novel insights into imaging and treatment of traumatic meniscal tears <i>Nederlandse Vereniging voor Sportgeneeskunde (NVS) Annual Meeting, Ermelo, The Netherlands</i>	2019	1

<b>(Inter)national Poster Presentations</b>	<b>Year</b>	<b>ECTS*</b>
Predictors for the Clinical Outcome of Arthroscopic Partial Meniscectomy - a Systematic Review <i>OARSI World Meeting, Amsterdam, The Netherlands</i>	2016	0.5
Cartilage T <sub>2</sub> Mapping Relaxation Times: Reproducibility in a Multicenter Trial <i>Int. Workshop of Osteoarthritis Imaging, Oulu, Finland</i>	2016	0.5
Simultaneous T <sub>2</sub> mapping and morphological imaging of the osteoarthritic knee using a rapid 5-minute DESS MRI scan <i>ISMRM Annual Meeting, Paris, France</i>	2018	0.5

<b>Teaching Activities and Student Supervision</b>	<b>Year</b>	<b>ECTS*</b>
Teaching assistant microscopic bone pathology for first year medical students (annually)	2014-2018	1
Teaching Statistics to master- students (annually)	2014-2017	1
Teaching assistant minor "musculoskeletal system" (medical students)	2014-2017	1
Coaching medical bachelor students (6 students)	2015-2019	3
Supervising Master-student Frans Bovendeert – Correlation between Meniscal T <sub>2</sub> Mapping and Histopathological Degree of Degeneration	2016	4
Supervising Master-student Tim Wesdorp – Histological Degree of Degeneration of Traumatically Torn Meniscal Tissue	2017	4

<b>Total Workload in ECTS*</b>	<b>50.4</b>
--------------------------------	-------------

<b>Grants</b>	<b>Year</b>
Conference Travel Grant <i>Erasmus Trustfonds</i>	2015
Young Researcher Grant 2017 <i>Osteoarthritis Research Society International (OARSI)</i>	2017
Young Researcher Grant 2017 <i>European Society of Musculoskeletal Radiology (ESSR)</i>	2017
Rising Star / Invest in the Youth Grant 2018 <i>European Society of Radiology (ESR)</i>	2018
Rising Star / Invest in the Youth Grant 2019 <i>European Society of Radiology (ESR)</i>	2019

<b>Awards</b>	<b>Year</b>
Eikelaar Award for Best Abstract and Presentation <i>NVA Annual Meeting</i>	2017
Award for Best Oral Presentation <i>My Thesis in 3 Minutes, European Congress of Radiology (ECR)</i>	2018

<b>Organizing activities</b>	<b>Year</b>
Co-organizing Ski-weekend <i>Dept. of Orthopedic Surgery, Erasmus MC</i>	2015
Co-organizing Refereeravond "Cartilage Imaging" <i>Dept. of Radiology, CZE, Eindhoven, The Netherlands</i>	2015
Co-organizing Orthopaedie-dag <i>Dept. of Orthopedic Surgery, Erasmus MC</i>	2016
Co-organizing International Workshop Molecular Imaging <i>Dept. of Radiology, Erasmus MC</i>	2018
Co-organizing International Workshop of Osteoarthritis Imaging <i>Dept. of Radiology, Erasmus MC</i>	2020

<b>Other scientific activities</b>	<b>Year</b>
Journal Reviewer for Journal of Advances in Radiology and Medical Imaging	2016-now
Journal Reviewer for Annuals of Rheumatic Diseases	2016-now
Journal Reviewer for European Journal of Radiology	2016-now
Journal Reviewer for Seminars in Arthritis and Rheumatism	2019-now
Visiting researcher at JOINT-lab (PI: Garry Gold, MD) for 3 months <i>Dept. of Radiology, Stanford University, Ca, U.S.A.</i>	2017
Visiting researcher at JOINT-lab (PI: Garry Gold, MD) for 2 months <i>Dept. of Radiology, Stanford University, Ca, U.S.A.</i>	2018

\* ECTS (European Credit Transfer and Accumulation System) credits: a standardized measure for workload in higher education across the European Union. One ECTS credit comprises 28 hours.

# List of publications

SK Schmitz, JJ Hjorth, RM Joemai, R Wijntjes, **SM Eijgenraam**, P de Bruijn, C Georgiou, AP de Jong, A van Ooyen, M Verhage, LN Cornelisse, RF Toonen, WJ Veldkamp. Automated analysis of neuronal morphology, synapse number and synaptic recruitment. *J Neuros I Methods*. 2011;195(2):185-93

**SM Eijgenraam**, TF Boselie, JM Sieben, CH Bastiaenen, PC Willems, C Arts, A Lataster. Development and assessment of a digital X-ray software tool to determine vertebral rotation in adolescent idiopathic scoliosis. *Spine J*. 2017;17:260-265

**SM Eijgenraam**, M Reijman, SMA Bierma-Zeinstra, DT van Yperen, DE Meuffels. Can we predict the clinical outcome of arthroscopic partial meniscectomy? A systematic review. *Br J Sports Med*. 2018;52(8):514-521

AS Chaudhari, MS Black, **SM Eijgenraam**, W Wirth, S Maschek, B Sveinsson, F Eckstein, EHG Oei, GE Gold, BA Hargreaves. Five-minute knee MRI for simultaneous morphometry and T<sub>2</sub> relaxometry of cartilage and meniscus and for semiquantitative radiological assessment using double-echo in steady-state at 3T. *J Magn Reson Imaging*. 2018;47(5):1328-1341

**SM Eijgenraam**, L Utomo, DE Meuffels, SMA Bierma-Zeinstra, YM Bastiaansen Jenniskens, GJVM van Osch. Meniscal extrusion and degeneration during the course of osteoarthritis in the murine collagenase-induced osteoarthritis model. *J Orthop Res*. 2018;36(9):2416-2420

**SM Eijgenraam**, FAT Bovendeert, J Verschueren, J van Tiel, YM Bastiaansen-Jenniskens, MA Wesdorp, K Nasserinejad, DE Meuffels, J Guenoun, S Klein, M Reijman, EHG Oei. T<sub>2</sub> mapping of the meniscus is a biomarker for early osteoarthritis. 2019. *In press, Eur Radiol*

**SM Eijgenraam**, AS Chaudhari, M Reijman, SMA Bierma-Zeinstra, BA Hargreaves, J Runhaar, FWJ Heijboer, GE Gold, EHG Oei. Time-saving opportunities in knee osteoarthritis: structural imaging and T<sub>2</sub> mapping in the knee using a single 5-minute MRI scan. 2019. *In press, Eur Radiol*

**SM Eijgenraam**, J Verschueren, S Klein, DHJ Poot, SMA Bierma-Zeinstra, JA Hernandez Tamames, PA Wielopolski, M Reijman, EHG Oei. T<sub>2</sub> mapping of knee cartilage: multicenter multivendor reproducibility. 2019. *Submitted for publication*

**SM Eijgenraam**, DE Meuffels, SMA Bierma-Zeinstra, M Reijman. Rationale and design of the STARR trial: Should a traumatic meniscal tear be resected; A randomized controlled trial. 2019. *Submitted for publication*

**SM Eijgenraam**, MA Wesdorp, DE Meuffels, SMA Bierma-Zeinstra, EB Burger, YM Bastiaansen-Jenniskens, M Reijman. Traumatic meniscal tears are associated with meniscus degeneration. 2019. *Submitted for publication*