

Aus der
Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie
des Klinikums der Universität München
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor Prof. Dr. med. Claus Belka

**Transabdomineller 3D- und
transperinealer 4D-Ultraschall
in der bildgeführten Strahlentherapie
des Adenokarzinoms der Prostata**

Habilitationsschrift
zur Erlangung der Lehrbefähigung im Fach

Experimentelle Strahlentherapie

vorgelegt von

Dr. rer. nat. Hendrik Ballhausen

München 2018

Der kumulativen Habilitationsschrift liegen folgende Originalarbeiten zu Grunde:

Zur intrafraktionellen Bewegung der Prostata:

- Ballhausen H, Reiner M, Kantz S, Belka C, Söhn M: **The random walk model of intrafraction movement**; Physics in Medicine and Biology 2013; 58:2413-2427
- Ballhausen H, Li M, Hegemann NS, Ganswindt U, Belka C: **Intra-fraction motion of the prostate is a random walk**; Physics in Medicine and Biology 2015; 60:549-563
- Ballhausen H, Ganswindt U, Belka C, Li M: **Intra-fraction motion of the prostate is not increased by patient couch shifts**; Radiation Oncology 2016; 11:49
- Li M, Hegemann N, Manapov F, Kolberg A, Thum P, Ganswindt U, Belka C, Ballhausen H: **Pre-fraction displacement and intra-fraction drift of the prostate due to perineal ultrasound probe pressure**; Strahlentherapie und Onkologie 2017; 193 (6) 459-465

Zum transabdominellen 3D- und transperinealen 4D-Ultraschall:

- Ballhausen H, Hieber S, Li M, Belka C, Reiner M: **Millimeter precision in ultrasound based patient positioning: Experimental quantification of inherent technical limitations**; Medical Physics 2014; 41:081718
- Ballhausen H, Hieber S, Li M, Parodi K, Belka C, Reiner M: **Linearity of patient positioning detection: a phantom study of skin markers, CBCT, and 3D-US**; Strahlentherapie und Onkologie 2015; 191:442-447
- Ballhausen H, Ballhausen BD, Lachaine M, Li M, Parodi K, Belka C, Reiner M: **Surface refraction of sound waves affects calibration of three-dimensional ultrasound**; Radiation Oncology 2015; 10:119
- Li M, Ballhausen H, Hegemann NS, Ganswindt U, Manapov F, Tritschler S, Roosen A, Gratzke C, Belka C: **A comparative assessment of prostate positioning guided by three-dimensional ultrasound and cone beam CT**; Radiation Oncology 2015; 10:82
- Li M, Ballhausen H, Hegemann NS, Reiner M, Tritschler S, Gratzke C, Manapov F, Corradini S, Ganswindt U, Belka C: **Comparison of prostate positioning guided by three-dimensional transperineal ultrasound and cone beam CT**; Strahlentherapie und Onkologie 2017; 193:221-228

Inhaltsverzeichnis

Einführung.....	4
Eigene Beiträge	9
Eigene Beiträge zur intrafraktionellen Bewegung der Prostata.....	9
Eigene Beiträge zum transabdominellen 3D- und transperinealen 4D-Ultraschall..	11
Ergebnisse zur intrafraktionellen Bewegung der Prostata	13
Die intrafraktionelle Bewegung der Prostata ist ein ‚random walk‘	13
Die Amplitude der intra-fraktionellen Bewegung nimmt mit der Zeit zu.....	17
Die intrafraktionelle Bewegung der Prostata ist anisotrop	18
Der Druck des Ultraschallkopfes auf das Perineum verursacht prä-fraktionelle Verschiebungen und intra-fraktionelle Drift.....	20
Korrekturbewegungen des Patiententisches erzeugen keine zusätzliche intra-fraktionelle Bewegung der Prostata	23
Ergebnisse zum transabdominellen 3D- und transperinealen 4D-Ultraschall	25
Bestimmung der Fehlerquellen des transabdominellen 3D-Ultraschalls im Laborexperiment	25
Die Brechung der Ultraschallwellen an der Oberfläche des Phantoms ist eine zusätzliche Fehlerquelle in der Kalibrierung von 3D-Ultraschall	27
Genauigkeit des transabdominellen 3D-Ultraschalls im Patienten im Vergleich zum Gold-Standard.....	31
Genauigkeit des transperinealen 3D-Ultraschalls im Patienten im Vergleich zum Gold-Standard.....	33
Abkürzungsverzeichnis	34
Literaturverzeichnis	35
Fundstellen der zugrundeliegenden Originalarbeiten.....	41

Einführung

Zur klinischen Relevanz. Eine bösartige Neubildung der Prostata war im Jahr 2015 mit 13.900 Gestorbenen die sechsthäufigste Todesursache der männlichen deutschen Bevölkerung über alle Altersgruppen¹. Aus gleicher Ursache und im gleichen Jahr mussten sich 23.932 Patienten in vollstationäre Behandlung begeben, 551 davon am Klinikum der Universität München². Eine deutlich weniger invasive Alternative oder Ergänzung zur Prostatektomie stellt die ambulant durchführbare primäre oder adjuvante Strahlentherapie dar. Diese Arbeit beruht auf den Daten von 28 Patienten, die im Zeitraum zwischen Juni 2014 und Mai 2017 an der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie eine primäre und definitive Strahlentherapie der Prostata erhalten haben.

Stand der Bestrahlungstechnik. Die Anwendung von Strahlung zu kurativen Zwecken begann unmittelbar nach der Entdeckung der Röntgenstrahlung bzw. des Radons. Die Behandlung von bösartigen Neubildungen der Prostata sowohl mit externer Strahlentherapie (Röntgen, gefiltert) als auch mit Brachytherapie (Radon) war bereits im darauffolgenden ersten Jahrzehnt des zwanzigsten Jahrhunderts selten aber etabliert (Finzi 1925). Meilensteine waren die Bestrahlung aus mehreren Winkeln (als Vorläufer der konformalen Bestrahlung in den 1920'ern), die Verfügbarkeit harter Strahlung durch erbrütete Isotope (Cobalt und Cäsium in den 1940'ern) und Teilchen- bzw. Linearbeschleuniger (1950'er bzw. 1970'er Jahre). Standard über viele Jahrzehnte war die 3D-konforme Bestrahlung (3D-CRT), die zum Jahrtausendwechsel durch die intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT) abgelöst wurde (Zelefsky, Fuks et al. 2000). Heute wechseln viele Institutionen von der Step-and-Shoot-Methode zur Volumetric-Arc-Methode (VMAT), die durch kontinuierliche Rotation der Gantry sowohl eine bessere Konformität als auch deutlich kürzere Behandlungszeiten verspricht (Wolff, Stieler et al. 2009, Teoh, Clark et al. 2011).

Bildgebung und Planung. Die Planung der Dosisverteilung und der Risikoorganschonung findet auf Basis von Computer-Tomographien (Planungs-CTs) statt, die vor Beginn einer Behandlungsserie angefertigt werden. Diese erlauben nicht nur eine Lokalisation des Tumors in den Schichtbildern, sondern als Abbildung der Elektronendichte auch eine Abschätzung der späteren Dosisverteilung. Die Lokalisation des Tumors kann durch weitere bildgebende Verfahren, etwa Magnetresonanztomographie (MRT) oder Ultraschall (US) (Fontanarosa, van der Meer et al. 2015) verbessert werden.

¹ Statistisches Bundesamt; Sterbefälle (absolut, Sterbeziffer, Ränge, Anteile) für die 10/20/50/100 häufigsten Todesursachen (ab 1998); Berichtsjahr 2015; Datenstand 19.01.2017

² Qualitätsbericht 2015 gemäß § 137 Abs. 3 Satz 1 Nr. 4 SGB V des Klinikums der Universität München

Interfraktionelle Bewegung und bildgeführte Strahlentherapie. Es stellt sich das Problem der inter-fraktionellen Bewegung, dass die Prostata und die umgebende Anatomie nicht starr sind, sondern sich von Fraktion zu Fraktion verschieben können. Eine Patientenlagerung beispielsweise auf Basis von Hautmarkierungen, die während des möglicherweise bereits deutlich zurückliegenden Planungs-CTs angebracht wurden, kann solche Fehler nicht erkennen oder reduzieren, was übermäßig große Sicherheitssäume erfordert. In der bildgeführten Strahlentherapie (IGRT) wird daher die Bildgebung wiederholt und die Patientenlagerung laufend daran angepasst, heutzutage in der Regel behandlingstäglich am Therapiegerät, beispielsweise durch eingebaute Fächerstrahl-Tomographie (CBCT), Portal-Imaging (Aubry, Beaulieu et al. 2004) oder zusätzliche raumfeste Röntgen- bzw. kV-Bildgebung (Adamson and Wu 2008) mit oder ohne implantierte radio-opaque Marker (Britton, Takai et al. 2005, Boda-Heggemann, Kohler et al. 2008). Auch implantierte Radiofrequenzgeber (Willoughby, Kupelian et al. 2006) oder dreidimensionaler Ultraschall (3D-US) (Pinkawa, Porsch-Lee et al. 2008, Fontanarosa, van der Meer et al. 2015) ermöglichen eine Überwachung der Prostataposition. Mit diesen Verfahren lassen sich Sicherheitssäume reduzieren für bessere Konformität und Risikoorganschonung (Zelefsky, Kollmeier et al. 2012).

Intrafraktionelle Bewegung und ihre Detektion. Durch die Verfügbarkeit von laufender Bildgebung wird ein weiteres Problem sichtbar und durch die Verkleinerung der Sicherheitssäume relevant: die Bewegung der Prostata nicht nur von Behandlungstag zu Behandlungstag, sondern auch während einer einzigen Fraktion (Huang, Dong et al. 2002). Diese etwa durch Darmbewegungen, Blasenfüllung oder andere Bewegungen der umliegenden Anatomie verursachten Verschiebungen betragen typischerweise weniger als einen Millimeter oder wenige Millimeter, sind jedoch patientenabhängig und können im Einzelfall bis über einen Zentimeter groß werden (Kupelian, Willoughby et al. 2007).

Im einfachsten Fall wurde die intra-fraktionelle Bewegung zunächst abgeschätzt aus einer wiederholten Bildgebung vor und nach einer Fraktion (Adamson and Wu 2009, Noel, Parikh et al. 2009, Kron, Thomas et al. 2010, Reggiori, Mancosu et al. 2010, Quon, Loblaw et al. 2012). Aus diesen Randpunkten kann allerdings keine Information über den eigentlichen Verlauf gewonnen werden. Zumindest die Zwischenpunkte bei jedem einzelnen Gantry-Winkel wurden mit wiederholtem Portal-Imaging gewonnen. Hier ist insbesondere die sehr große Studie von Kotte an 427 Patienten in 11,426 Fraktionen zu nennen (Kotte, Hofman et al. 2007).

Detailliertere Informationen liefern heute Verfahren, die Positionsdaten in Echtzeit erzeugen. Hierfür eignen sich viele der bildgebenden Verfahren, die auch zur Messung der interfraktionellen Bewegung der Prostata eingesetzt werden und die nicht mit der Therapiemodalität inkompatibel sind, beispielsweise implantierte Radiofrequenzgeber (Bittner, Butler et al. 2010), kV-Bildgebung (Keall, Ng et al. 2016) oder Ultraschall (O'Shea, Bamber et al. 2016).

Reduzierung oder Kompensation der intra-fraktionellen Bewegung. Um die intrafraktionelle Bewegung selbst zu reduzieren, wurden verschiedene Ansätze vorgeschlagen und klinisch erprobt. Beispielsweise durch geeignete Patientenlagerung (Vargas, Saito et al. 2010, Wilder, Chittenden et al. 2010, Olsen, Parikh et al. 2012), Immobilisierung und Kompression (Rosewall, Chung et al. 2008) und endorektale Ballons (Su, Zhao et al. 2012, Wang, Vapiwala et al. 2012).

Insofern oder soweit eine solche Reduzierung nicht oder nur teilweise möglich war, erschien eine Kompensation vor allem durch zusätzliche Sicherheitssäume, wie sie ja auch bei der interfraktionellen Bewegung Standard war, als naheliegender Ausweg. Wenig überraschend beschäftigte sich daher die Literatur vielfach mit der Messung der Amplitude der intra-fraktionellen Bewegung und der retrospektiven Bestimmung oder sogar prospektiven Abschätzung von Sicherheitssäumen daraus (Cheung, Sixel et al. 2005, Kotte, Hofman et al. 2007, Beltran, Herman et al. 2008, Li, Chetty et al. 2008). Dies ist aus dreierlei Gründen problematisch: Erstens kann beispielsweise aus der intra-fraktionellen Bewegung während beispielsweise der ersten Woche einer Behandlungsserie nur sehr grob deren weiterer Verlauf abgeschätzt werden und die errechneten Sicherheitssäume lassen sich nur sehr grob auf andere Patienten übertragen; Zweitens erscheint es nicht gerechtfertigt, dass die für eine ganz bestimmte idealisierte Situation (Normalverteilung, Kugelsymmetrie) der interfraktionellen Bewegung hergeleiteten Rezepte für optimale Sicherheitssäume eins zu eins auf eine so möglicherweise gar nicht beschaffene intra-fraktionelle Bewegung übertragen werden; Drittens sollte sich zeigen, dass die Zeitskala eine wesentliche Rolle für das Ausmaß der intrafraktionellen Bewegung spielen sollte, so dass das häufige Fehlen einer Betrachtung oder auch nur Beschreibung dieser Dimension die Aussagekraft bzw. die Übertragbarkeit der Ergebnisse weiter reduzierte.

Eigenschaften der intrafraktionellen Bewegung und Random-Walk-Modell. Tatsächlich war über die Eigenschaften der intra-fraktionellen Bewegung vergleichsweise wenig bekannt. Erst kürzlich wurde beschrieben, dass die intra-fraktionelle Bewegung der Prostata nicht normalverteilt ist (Lin, Liu et al. 2013). Allein diese Erkenntnis lässt die Verwendung der auf Normalverteilung basierenden Rezepte für Sicherheitssäume bedenklich erscheinen. Frühe Studien hatten keine Zeitabhängigkeit der intrafraktionellen Bewegung erkannt (Enmark, Korreman et al. 2006), erst in 2013 wurde beschrieben, dass die intra-fraktionelle Bewegung der Prostata mit der Zeit zunimmt (Cramer, Haile et al. 2013), ein Effekt der ebenso für intrakranielle und spinale Tumoren bereits beschrieben worden war (Hoogeman, Nuytens et al. 2008) und für klinische Praktiker wenig überraschend war (Teoh, Clark et al. 2011). Hieraus folgt eigentlich schon, dass konstante, statische Sicherheitssäume die intra-fraktionelle Bewegung zu Beginn einer Fraktion überschätzen müssen oder zum Ende hin unterschätzen müssen (Mansson Haska, Honore et al. 2008).

Erst mit dem Random-Walk-Modell (Ballhausen, Reiner et al. 2013, Ballhausen, Li et al. 2015) wurden eine quantitative Beschreibung für die intra-fraktionelle Bewegung der Prostata geliefert, die die beschriebenen Effekte (Nicht-Normalverteilung, Zunahme mit der Fraktionsdauer) und weitere Eigenschaften (Anisotropie, starke Variabilität zwischen Patienten und einzelnen Fraktionen eines Patienten) erklären konnte. In diesem Modell ist es nicht die Position der Prostata, die einer Zufallsverteilung folgt. Sondern die Prostata bewegt sich von ihrer gegenwärtigen Position aus mit jedem Zeitintervall um ein kleines Stück fort; und es sind diese Schritte, die einer Zufallsverteilung folgen. So bewegt sich die Prostata in einer „Zitterbewegung“ oder eben einem Random-Walk um ihren Ausgangspunkt herum und entfernt sich, statistisch gesehen, mit zunehmender Zeit immer weiter von diesem Ausgangspunkt fort.

Mithin ist die intrafraktionelle Bewegung der Prostata sehr variabel und nicht vorhersehbar und vor allem zeitabhängig. Als Fazit daraus erwächst die Auffassung, dass konstante Sicherheitssäume weniger geeignet wären, die intra-fraktionelle Bewegung zu kompensieren, weil sie entweder unrealistisch groß werden müssten (Toxizität) oder aber die Varianz zum Ende der Fraktion hin unterschätzen (Dosisabdeckung). Dagegen ist die intrafraktionelle Bewegung sehr stark autokorreliert, da sich die Prostata eben nicht sprunghaft bewegt, sondern immer nur um kleine Schritte von ihrem gegenwärtigen Ort aus. Damit wird das laufende „Tracking“ eines solchen Random-Walks und darauf basierende Korrektur in Echtzeit überhaupt erst möglich. Tatsächlich sind laufende Bildgebung (Litzenberg, Balter et al. 2006) und automatische Strahlkorrektur in Echtzeit (Keall, Lauve et al. 2007) oder automatische Lagerungskorrektur in Echtzeit (Hossain, Xia et al. 2008) noch innovativ, durch die aktive Weiterentwicklung aber wohl in Zukunft State-of-the-Art (Keall, Nguyen et al. 2017).

Schließlich liefert das Random-Walk-Argument ein klares Argument für einen möglichst raschen Workflow (von inter-fraktioneller Lagerungskontrolle bis zum Beginn der Bestrahlung) und für möglichst rasche Applikation (Dauer der einzelnen Fraktion). Denn auch dadurch lässt sich die intra-fraktionelle Bewegung zwar selbst nicht pro Zeiteinheit reduzieren, aber doch in ihrem Ausmaß über die Zeit begrenzen. Um es auf eine Formel zu bringen: Reduzierung, Begrenzung und Korrektur soweit möglich, Kompensation (durch Sicherheitssäume) soweit darüber hinaus noch nötig.

Die Entwicklung des Random-Walk-Modells und die Messung und Beschreibung der Eigenschaften der intra-fraktionellen Bewegung der Prostata bilden den ersten Teil dieser Habilitationsschrift.

Transabdomineller 3D-Ultraschall. Ultraschall wird als bildgebende Modalität in der Strahlentherapie eingesetzt (Fontanarosa, van der Meer et al. 2015). Er besitzt dabei zwei Vorteile: erstens ist sie weder chirurgisch invasiv (implantierte Goldmarker oder implantierte Radiofrequenzgeber) noch führt sie zu einer zusätzlichen Dosisbelastung (CBCT, Röntgen); zweitens ist der Weichgewebekontrast im Ultraschall demjenigen von CBCT überlegen. Andererseits erfordert die Anwendung von Ultraschall eine umfangreiche Schulung und Erfahrung und die Interpretation ist stärker von Nutzer zu Nutzer verschieden (Fiandra, Guarneri et al. 2014); außerdem sind die Orientierung im Raum der Ultraschallsonde und die Registrierung der Koordinatensysteme nicht trivial. Vor diesem Hintergrund wurde transabdomineller 3D-Ultraschall in den vergangenen Jahren immer stärker als bildgebende Modalität untersucht (van der Meer, Bloemen-van Gorp et al. 2013), insbesondere seit eine moderne integrierte Lösung (Elekta Clarity für Elekta Versa HD) verfügbar ist (Robinson, Liu et al. 2012).

Transperinealer 4D-Ultraschall. Als relativ neue Entwicklung erlaubt eine am Patiententisch befestigte transperineale Ultraschall-Sonde mit automatisiert schwenkendem innenliegenden Schallkopf eine kontinuierliche Bildgebung in Echtzeit (4D). Abhängigkeiten des Messergebnisses vom ausführenden Beobachter fallen hier weg, da die Sonde nicht manuell geführt werden muss. Zugleich erlaubt die perineale Perspektive eine bessere Darstellung der Prostata, bei der insbesondere die Blase nicht im Wege ist.

Da die perineale Ultraschallsonde kaudal vom Patienten an der Liege befestigt ist und nicht in den Strahlengang von Linearbeschleuniger oder CBCT ragt, kann sie auch während der Fraktion am Patienten verbleiben und die intra-fraktionelle Bewegung der Prostata aufzeichnen (Baker and Behrens 2016, Richardson and Jacobs 2017).

Das verwendete System erlaubt so eine Aufzeichnung der Prostatabewegung mit einer Datenrate von mehreren 3D-Bildern pro Sekunde, wobei es aufgrund der schwankenden Datenrate sinnvoll ist, die Messdaten über jeweils fixe Zeitintervalle einiger weniger Sekunden zu mitteln. Damit wird die intrafraktionelle Bewegung der Prostata, wie oben beschrieben, während den Fraktionen einer Strahlentherapie direkt sichtbar und für weitergehende Analysen zugänglich.

Die Evaluierung von transabdominellem 3D- und transperinealem 4D-Ultraschall und die systematische Analyse der technischen Limitierungen der Positionierungsgenauigkeit bilden den zweiten Teil dieser Habilitationsschrift.

Eigene Beiträge

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit „transabdominalem 3D- und transperinealem 4D-Ultraschall in der bildgeführten Strahlentherapie des Adenokarzinoms der Prostata“.

Einerseits wurden dabei Ergebnisse erzielt, die zu einem neuen Verständnis der intrafraktionellen Bewegung der Prostata selbst geführt haben. Diese Ergebnisse basieren auf Messungen mit zeitaufgelöstem dreidimensionalem Ultraschall, betreffen aber nicht nur diese Methodik, sondern besitzen generelle Bedeutung für die bildgeführte Strahlentherapie des Prostatakarzinoms.

Andererseits wurde das verwendete Ultraschallsystem ausführlich charakterisiert. Diese Ergebnisse betreffen vor allem die technisch mögliche und klinisch erreichbare Genauigkeit des transabdominellen 3D- und transperinealen 4D-Ultraschalls als bildgebende Modalität.

Die eigenen Beiträge in diesen beiden Bereichen werden im Folgenden kurz geschildert und die jeweiligen Ergebnisse in den beiden nachfolgenden Kapiteln näher erläutert:

Eigene Beiträge zur intrafraktionellen Bewegung der Prostata

Langzeitmessungen mit transperinealem 4D-Ultraschall wurden ausgewertet. Die gewonnenen Erkenntnisse basieren auf der Auswertung von insgesamt 53 Stunden intrafraktioneller Prostatabewegung, die mit hoher Orts- und Zeitauflösung aufgezeichnet wurde (Durchführung der Messungen in der Klinik durch Dr. Minglun Li und technisches Personal). Der exportierte und statistisch aufbereitete Datensatz umfasst 720 Fraktionen in 28 Patienten und stellt damit die umfangreichste Erfassung der intrafraktionellen Bewegung der Prostata mit Ultraschall überhaupt dar.

Es wurde bewiesen, dass die intrafraktionelle Bewegung der Prostata ein ‚random walk‘ ist. Die Geschwindigkeit, und nicht etwa die Position, der Prostata ist in etwa normalverteilt. Daraus ergibt sich eine Zufallsbewegung, die als ‚random walk‘ oder Brown’sche Bewegung bekannt ist. Mit Maximum-Likelihood-Schätzern und dem Dickey-Fuller- und dem Kwiatkowski-Phillips-Schmidt-Shin-Test konnten alternative Nullhypothesen ausgeschlossen werden (Ballhausen, Li et al. 2015).

Eine wichtige These dieser Arbeit und ein klinisch relevantes Ergebnis ist, dass der vorherrschende Ansatz, die intra-fraktionelle Bewegung der Prostata durch einen erweiterten Sicherheitssaum (Addition einer vermeintlich konstanten und isotropen zusätzlichen Varianz $\sigma_{gesamt}^2 = \sigma_{inter-fraktionell}^2 + \sigma_{intra-fraktionell}^2$) der tatsächlichen Situation nicht gerecht wird. aus drei Gründen:

Es wurde gezeigt, dass die Varianz der intra-fraktionellen Bewegung linear mit der Dauer der Fraktion zunimmt. Erstens ist $\sigma_{intra-fraktionell}^2$ nach dem random walk model, bestätigt durch Messungen am Patienten, zeitabhängig und nimmt in der Realität in etwa linear mit der Dauer der Fraktion zu. Es müsste also etwa $\sigma_{gesamt}^2(t) = \sigma_{inter-fraktionell}^2 + \sigma_{end-of-fraction}^2 \cdot t/T$ sein. Konstante Sicherheitssäume werden dem nicht gerecht, sondern überschätzen den Einfluss der intra-fraktionellen Bewegung zu Beginn der Fraktion und unterschätzen ihn zum Ende der Fraktion.

Es wurde gezeigt, dass die intra-fraktionelle Bewegung anisotrop ist. Zweitens ist die intra-fraktionelle Bewegung, beschreibbar im Random-Walk-Modell und bestätigt durch Messungen am Patienten, nicht isotrop. Vielmehr ist die erste Hauptkomponente aus der Senkrechten ausgelenkt und liegt in der sagittalen Ebene diagonal von anterior kranial nach posterior kaudal. Die dazu senkrechte zweite Hauptkomponente und vor allem die dritte Hauptkomponente in lateraler Richtung sind deutlich kleiner. Es müsste also ein zusätzlicher Sicherheitssaum ein abgeflachtes Ellipsoid sein, eher zigarrenförmig als kugelförmig.

Es wurde beobachtet, dass die intra-fraktionelle Bewegung der Prostata patientenabhängig ist und teilweise deutlich in ihrer Amplitude und Richtung variiert. Drittens zeigt sich eine deutliche Variabilität zwischen Patienten und teilweise auch Fraktionen. In einzelnen Fällen erreicht die intra-fraktionelle Bewegung dabei im Laufe der Fraktion eine Abweichung von 1 cm und mehr. Ein im Vorhinein geplanter Sicherheitssaum kann solcher Variabilität und solchen Ausschlägen nicht gerecht werden oder müsste unrealistisch groß werden.

Wenn nun ein Sicherheitssaum nicht geeignet ist, die intra-fraktionelle Bewegung zu beherrschen, müssen andere Mechanismen der Kompensation gefunden werden. Ein Ansatz wäre dabei, die Bewegung mit transperinealem 4D-Ultraschall in Echtzeit zu verfolgen. Hierzu wurden folgende Vorarbeiten geleistet:

Die präfraktionelle Verschiebung und intrafraktionelle Drift der Prostata verursacht durch den Druck des Schallkopfes auf das Perineum wurde quantitativ gemessen. Der Druck eines Schallkopfes auf das Abdomen kann eine Verschiebung der Prostata und eine Deformation der umgebenden Anatomie verursachen. Hier wurde ein solcher Effekt auch für perineale Schallköpfe untersucht, und die durch den Ultraschallkopf verursachten Verschiebungen in Abhängigkeit von dem ausgeübten Druck quantifiziert. Außerdem wurde in einer zeitaufgelösten Messung verfolgt, wie das komprimierte Gewebe während einer Fraktion sich langsam wieder ausdehnt (Li, Hegemann et al. 2017).

Es konnte gezeigt werden, dass Korrekturbewegungen des Patiententisches keine neue intra-fractionelle Bewegung auslösen. Eine Möglichkeit, die intrafractionelle Bewegung der Prostata auszugleichen, wäre, den Patiententisch in Echtzeit so nachzusteuern, dass die Prostata immer im Dosismaximum bleibt. Dies setzt aber voraus, dass die Tischbewegungen keine neue intrafractionelle Bewegung verursachen. Durch den Vergleich von Bewegungen der Prostata vor, während und nach Tischbewegungen während einer Fraktion konnte solch ein Effekt ausgeschlossen werden (Ballhausen, Ganswindt et al. 2016).

Eigene Beiträge zum transabdominellen 3D- und transperinealen 4D-Ultraschall

Die systematischen und zufälligen Fehlerquellen der Positionsbestimmung mit transabdominalem 3D-Ultraschall wurden im Laborexperiment bestimmt. Um die relevanten technischen Fehlerquellen des 3D-Ultraschalls zu identifizieren und zu quantifizieren, und um die resultierende erreichbare geometrische Präzision abzuschätzen, wurde eine Serie von Kalibrationsmessungen an einem Phantom im Laborexperiment vorgenommen. Aus der vielfachen Wiederholung des einzelnen Kalibrationsschrittes ließ sich dessen Einfluss auf systematische und statistische Fehler abschätzen (Ballhausen, Hieber et al. 2014). In einer weiteren umfangreichen Messreihe wurde anschließend insbesondere die Linearität des 3D-Ultraschall untersucht. Im Vergleich zum Konsenswert von optischen Markierungen, 3D-US und kV-CBCT basierend auf Knochenäquivalenten und Weichgewebsäquivalenten wurden Linearität und systematische und statistische Fehler und optimale Sicherheitssäume abgeschätzt (Ballhausen, Hieber et al. 2015).

Dabei wurde die Brechung der Ultraschallwellen an der Oberfläche als neue Fehlerquelle entdeckt und beschrieben. Eine zunächst nicht erklärliche Abweichung zwischen verschiedenen Beobachtern bei der Eichung eines Phantoms ließ sich durch systematische Experimente auf den Winkel zwischen Ultraschallkopf und Phantomoberfläche und damit auf die Brechung der Schallwellen an der Grenzfläche zurückführen. Andere Erklärungen konnten ausgeschlossen werden, indem die vorhergesagte Abhängigkeit des Effekts von der Wassertemperatur und damit der Schallgeschwindigkeit bestätigt wurde (Ballhausen, Ballhausen et al. 2015).

Die klinisch erreichbare Genauigkeit des transabdominellen 3D-Ultraschalls wurde im Patienten im Vergleich zum Goldstandard gemessen. Die Genauigkeit des kommerziell erhältlichen 3D-Ultraschall-Systems „Clarity“ von Elekta in Verbindung mit einem manuellen transabdominellen Schallkopf wurde unter realistischen Bedingungen am Patienten untersucht. Dazu wurden bei sechs Patienten, die sich einer definitiven Strahlentherapie der Prostata unterziehen mussten, an insgesamt 78 Tagen zusätzliche Ultraschall-Scans vor Beginn der Fraktion durchgeführt. Diese wurden unmittelbar vor dem regulären CBCT-Scan der täglichen Lagerungskontrolle durchgeführt. So konnten die Positionsbestimmungen

aufgrund 3D-US relativ direkt mit Positionsbestimmungen aufgrund CBCT-Scans der knöchernen Anatomie („bone-match“) als auch implantierter Goldmarker („seed-match“) verglichen werden (Li, Ballhausen et al. 2015). Letztere stellen dabei den geltenden „Goldstandard“ dar. (Die Messungen dazu wurden von Dr. Minglun Li vorgenommen, der auch federführend bei der Erstellung der Publikation war.)

Ebenso wurde die klinisch erreichbare Genauigkeit des transperinealen 3D-Ultraschalls im Patienten im Vergleich zum Goldstandard gemessen. Analog zu dem zuvor beschriebenen Experiment mit transabdominalem 3D-Ultraschall wurde eine entsprechende Messreihe mit dem neu verfügbaren transperinealem 4D-Ultraschallkopf durchgeführt. Dabei ging es zunächst wieder nur um die 3D-Genauigkeit zur inter-fraktionellen täglichen Lagerungskontrolle ohne Berücksichtigung der intra-fraktionellen Bewegung der Prostata. Es wurden sieben Patienten mit implantierten Goldmarkern untersucht, und vor insgesamt 177 Fraktionen wurden ein Ultraschall und ein CBCT zum Vergleich gefahren. Wiederum wurden die Abweichungen zwischen der Positionsmessung mittels 3D-US bzw. bone-match zum Goldstandard seed-match (s.o.) betrachtet und die daraus errechneten systematischen und statistischen Fehler (Li, Ballhausen et al. 2017). (Die Messungen dazu wurden wiederum von Dr. Minglun Li vorgenommen, der auch federführend bei der Erstellung der Publikation war.)

Ergebnisse zur intrafraktionellen Bewegung der Prostata

Die intrafraktionelle Bewegung der Prostata ist ein ‚random walk‘

Die inter(!)-fraktionelle Bewegung der Prostata folgt einem statischen Prozess: an jedem neuen Behandlungstag variiert die Lage der Prostata, und diese Lage folgt einer mehr oder weniger konstanten Zufallsverteilung. Nach dem zentralen Grenzwertsatz nähert sich damit die mittlere Lage der Prostata einer Normalverteilung an. Auf dieser Verteilung bzw. den assoziierten systematischen und statistischen Fehlern beruhen die klassischen Optimal-Margin-Recipes. Frühere statische Modelle hatten zunächst einmal unhinterfragt angenommen, dass die intra(!)-fraktionelle Bewegung der Prostata mit den gleichen Verteilungen beschrieben werden kann. Erste experimentelle Beobachtungen, dass dies nicht der Fall ist, waren ohne Erklärungsversuch und erst kürzlich publiziert worden (Lin, Liu et al. 2013).

Nun ist es so, dass sich die intrafraktionelle Bewegung der Prostata auf viel kürzeren Zeitskalen abspielt (Sekunden bis Minuten) und dennoch die gleichen Amplituden (Millimeter bis Zentimeter) aufweist wie die interfraktionelle Bewegung (Tage). Allein diese Betrachtung der Größenordnungen lässt es unwahrscheinlich erscheinen, dass die Prostata im Sekundentakt um Millimeter ‚springt‘, wie es bei einem statischen Prozess der Fall wäre. Vielmehr ist die Prostata in das umliegende Gewebe eingebettet und bewegt sich mit diesem vor allem kontinuierlich und relativ langsam, wenn man von plötzlichen bspw. Darmbewegungen einmal absieht. Tatsächlich lässt sich ein zusammenhängender ‚Weg‘ der Prostata per Bildgebung verfolgen.

Dieser kontinuierliche zusammenhängende Weg weist nichts desto trotz ein Element der Zufälligkeit auf und ähnelt – auf eine Achse projiziert und über die Zeit aufgezeichnet – etwa dem Verlauf einer Brown’schen Bewegung in der Physik, einer genetischen Drift aus der Biologie, einem Aktienkurs aus der Ökonomie, einer fixierenden Augenbewegung in der Physiologie oder dem Feuern von Kaskaden von Neuronen in den Neurowissenschaften. Solche Prozesse werden durch sogenannte Random-Walk-Modelle beschrieben (auch: Brown’sche Bewegung, Wiener Prozess).

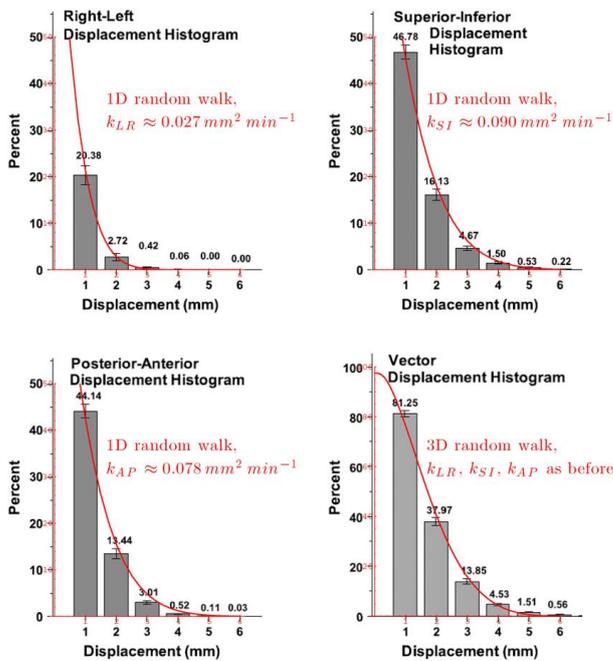
Zentrale Annahme des Random-Walk-Modells ist, dass nicht der Ort zu einem gegebenen Zeitpunkt einer Zufallsverteilung folgt, sondern dass die Veränderung des Ortes von einem Zeitpunkt zum nächsten (also die Geschwindigkeit bzw. der Schritt) einer Zufallsverteilung folgt.

Übertragen auf die intrafraktionelle Bewegung der Prostata bedeutete dies, dass sich die Prostata jeweils von ihrem gegenwärtigen Ort aus um eine kleine Wegstrecke in eine zufällige Richtung bewegt. Aus der Aneinanderreihung dieser vielen kleinen

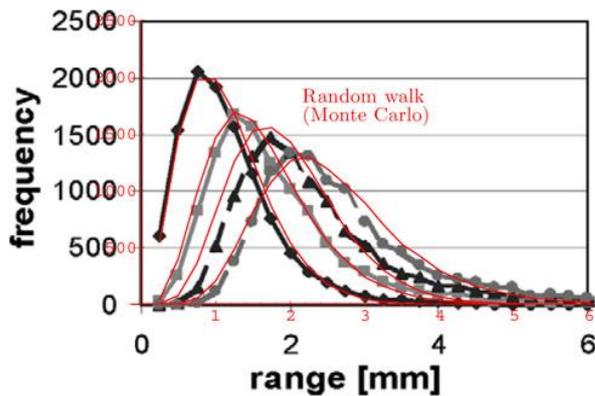
zufälligen Schritte entsteht dann die beobachtete zufällige aber zusammenhängende und kontinuierliche intrafraktionelle Bewegung.

Aufgrund der guten Übereinstimmung der qualitativen Eigenschaften der beobachteten intrafraktionellen Bewegung mit denen eines Random-Walk wurde im Jahr 2012 als Ausgangspunkt dieser Habilitation, die Hypothese aufgestellt, dass es sich bei der intrafraktionellen Bewegung der Prostata um einen Random-Walk handeln könnte (Ballhausen, Reiner et al. 2013).

Da zu diesem Zeitpunkt noch keine eigenen (Ultraschall-)Messdaten zur intrafraktionellen Bewegung vorlagen, wurde zunächst gezeigt, dass das Modell in der Lage war, publizierte Ergebnisse quantitativ zu erklären, unter anderen zwei umfangreiche Studien an 17 Patienten und 751 Fraktionen mittels implantierter Radiofrequenz-Sender (Bittner, Butler et al. 2010) bzw. 427 Patienten und 11.426 Fraktionen mittels Portal-Imaging (Kotte, Hofman et al. 2007):



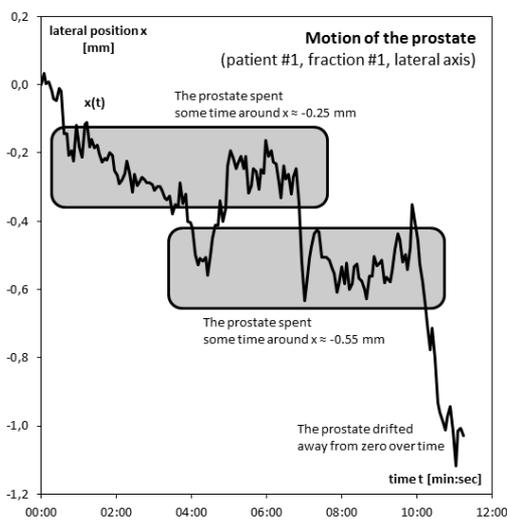
(Abbildung 7 aus Ballhausen et al.: The random walk model of intrafraction movement; Physics in Medicine and Biology 58 (2013) 2413–2427)



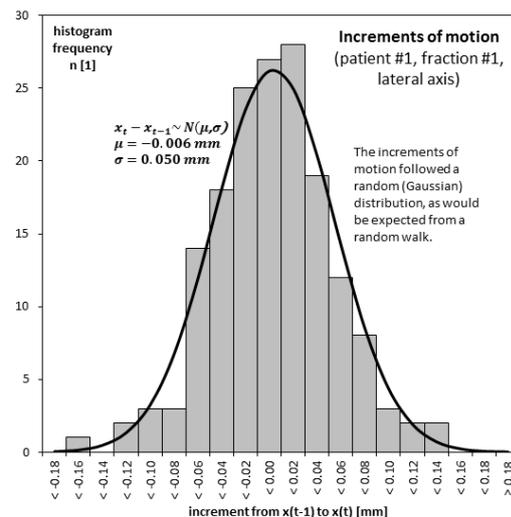
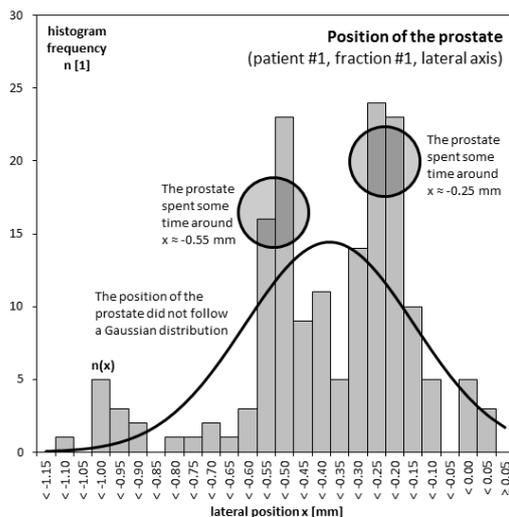
(Abbildung 8 aus Ballhausen et al.: The random walk model of intrafraction movement; Physics in Medicine and Biology 58 (2013) 2413–2427)

Nachdem in den Folgejahren eigene Messdaten mit transperinealem 4D-Ultraschall (siehe dazu unten) gewonnen werden konnten, standen anstelle von aggregierten Fremddaten hochaufgelöste eigene Rohdaten zur Verfügung, die für eine valide statistische Betrachtung geeignet waren. Mit Hilfe dieser Daten konnte die Hypothese des Random-Walk bestätigt bzw. alternative Nullhypothesen eines stationären Prozesses mit hoher Signifikanz ausgeschlossen werden (Ballhausen, Li et al. 2015):

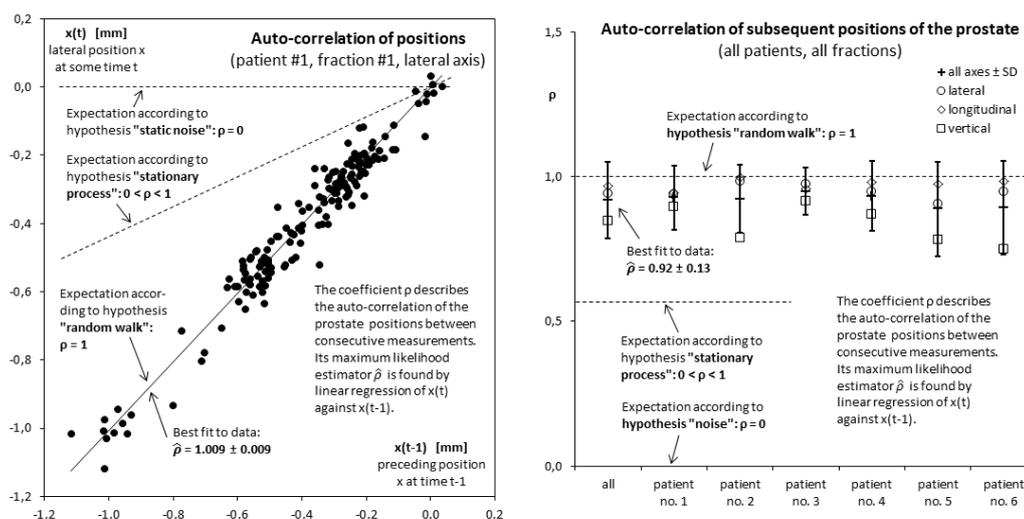
So zeigte sich etwa gleich anhand der ersten Fraktion des ersten Patienten das beschriebene Phänomen, dass die intrafraktionelle Bewegung der Prostata (oben) bezüglich des Ortes keiner Normalverteilung folgte (unten links), sehr wohl jedoch bezüglich der Schrittweite (unten rechts):



(Abbildungen 1, 2 und 3 aus Ballhausen et al.: Intra-fraction motion of the prostate is a random walk; Physics in Medicine and Biology 60 (2015) 549–563)



Insbesondere waren aufeinanderfolgende Positionen der Prostata stark miteinander korreliert, wie es zu erwarten ist, wenn sich die Prostata schrittweise und jeweils von der gegenwärtigen Position ausgehend bewegt. In einem statischen Prozess dagegen, falls die Positionen der Prostata einer Zufallsverteilung folgten, dann wären aufeinanderfolgende Positionen nicht miteinander korreliert. Tatsächlich war die Korrelation in allen untersuchten 6 Patienten und 84 Fraktionen verträglich mit eins (links für die oben gezeigte Bewegung, rechts für alle Patienten und Fraktionen):



(Abbildungen 4 und 5 aus Ballhausen et al.: Intra-fraction motion of the prostate is a random walk; Physics in Medicine and Biology 60 (2015) 549–563)

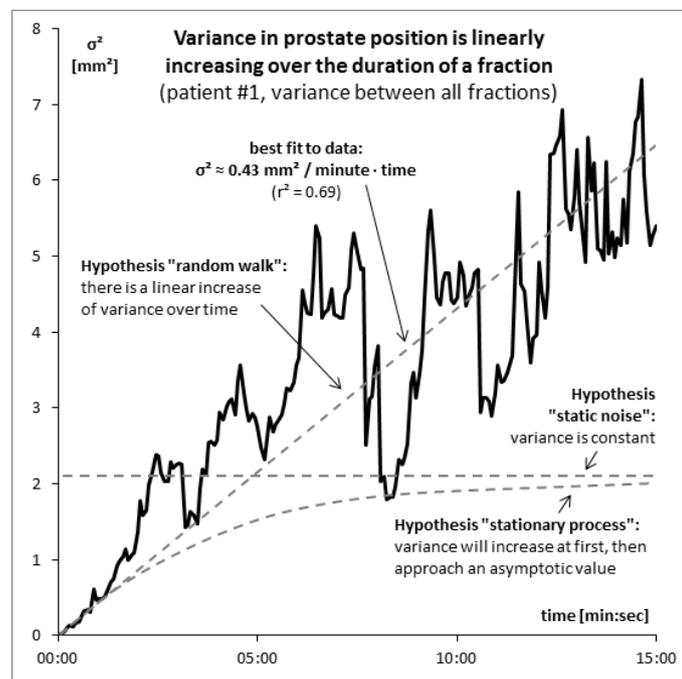
Der Korrelationskoeffizient betrug $\rho = 0,92 \pm 0,13$. Die Hypothese eines Random-Walk konnte nicht verworfen werden ($p=0,27$), die Nullhypothese eines statischen Prozesses dagegen mit hoher Signifikanz ($p<0,001$). Der Dickey-Fuller-Test konnte die Hypothese $\rho = 1$ nur in etwa einem Viertel oder einem Drittel der Fraktionen verwerfen (wenn aufgrund geringer Amplituden die intrafraktionelle Bewegung einem Rauschen ähnlicher wird). Demgegenüber konnte der Kwiatkowski-Phillips-Schmidt-Shin-Test die Nullhypothese $\rho = 0$ mit einer Wahrscheinlichkeit von 93% bis 96% verwerfen

Vor dem Hintergrund dieser experimentellen Evidenz wurde das Random-Walk-Modell für die weitere Arbeit als gesicherte Arbeitshypothese verwendet. Aus dieser ergeben sich weitergehende Folgerungen, beispielsweise ein vorhergesagtes und so auch beobachtetes Anwachsen der Amplitude der intrafraktionellen Bewegung mit der Zeit:

Die Amplitude der intra-fraktionellen Bewegung nimmt mit der Zeit zu

Eine unmittelbare Vorhersage des Random-Walk-Modells ist, dass die Varianz der Prostata-Position linear mit der Zeit zunimmt. Dies ist eine universelle Eigenschaft solcher Prozesse, unabhängig von deren konkreter Dynamik. Tatsächlich ist ein Random-Walk durch nur zwei Vektorgrößen gekennzeichnet, Drift und Diffusion. Mit einer Geschwindigkeit v (kann null sein) und einem Diffusionskoeffizienten k beträgt der Erwartungswert des Ortes $E[x] = v \cdot t$ und die Varianz des Ortes $V[x] = k \cdot t$.

Eine (sehr geringe) Drift der Prostata ließ sich in der Tat feststellen, mit $v = 0,075$ mm pro Minute in kranialer Richtung. Diese Drift war signifikant ($p=0,0014$ in 15 Patienten und 273 Fraktionen), aber zu gering um überhaupt als intrafraktionelle Bewegung im üblichen Sinne zu gelten. Letztere zeigt sich vielmehr in der linear mit der Zeit anwachsenden Varianz der Prostata-Position:



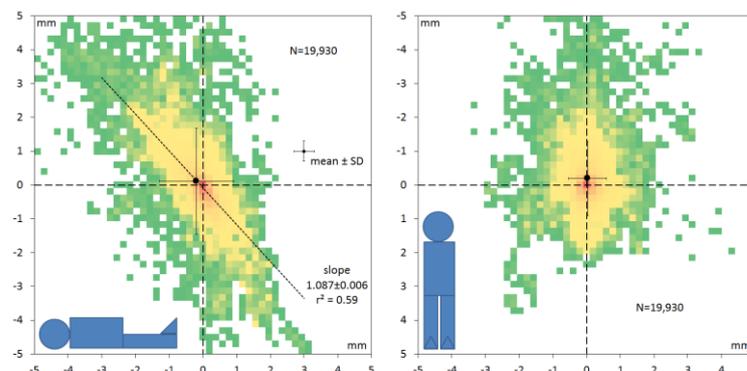
(Abbildung 9 aus Ballhausen et al.: Intra-fraction motion of the prostate is a random walk; Physics in Medicine and Biology 60 (2015) 549–563)

Eine sehr wichtige klinische Relevanz hat dieses Ergebnis, weil es zeigt, dass konstante Sicherheitsräume nicht ideal sind, um die intrafraktionelle Bewegung zu kompensieren. Zu Beginn einer Fraktion, wo die Position der Prostata noch mit hoher Genauigkeit aus der Patientenlagerung bekannt ist, überschätzen sie unnötigerweise die Varianz. Gegen Ende einer Fraktion unterschätzen sie die Varianz oder müssten teilweise unrealistisch groß werden.

Die intrafraktionelle Bewegung der Prostata ist anisotrop

Mit der Verfügbarkeit einer größeren Anzahl von Daten aus Messungen mit orts- und zeitaufgelöstem Ultraschall konnte die intrafraktionelle Bewegung der Prostata präzise charakterisiert werden. Dabei zeigte sich, dass die Ortsverteilung nicht nur nicht normalverteilt war (eine unmittelbare Folge des Random-Walk-Modells), sondern dass die Bewegungen auch im Raum anisotrop waren (das Random-Walk-Modell ließe sowohl isotrope wie anisotrope Bewegungen zu).

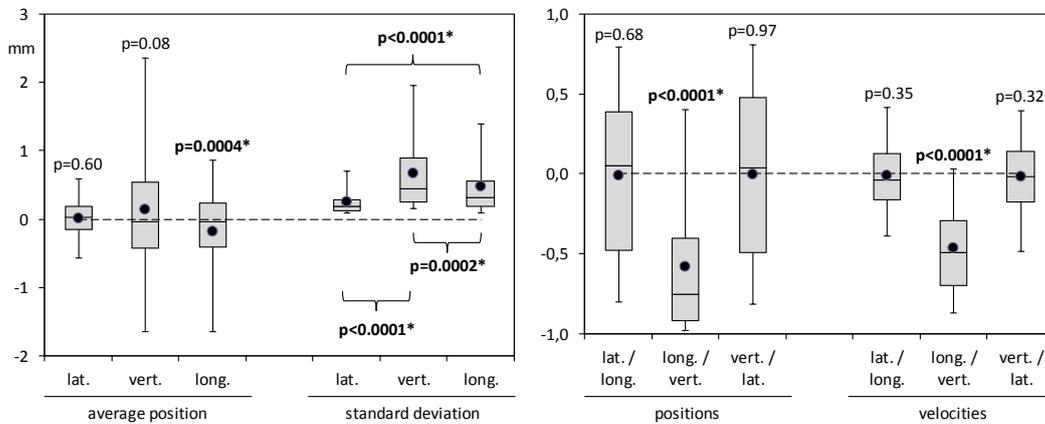
Die folgende Abbildung zeigt die Aufenthaltsverteilung der Prostata in der sagittalen und der frontalen Ebene, bestimmt aus 19,930 einzelnen Ortsbestimmungen (Alle Abbildungen in diesem Abschnitt stammen aus Ballhausen et al.: Principal component analysis of prostate intra-fraction motion, 21. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie, 2015):



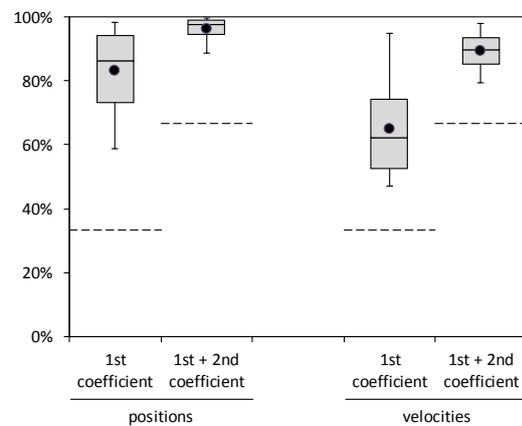
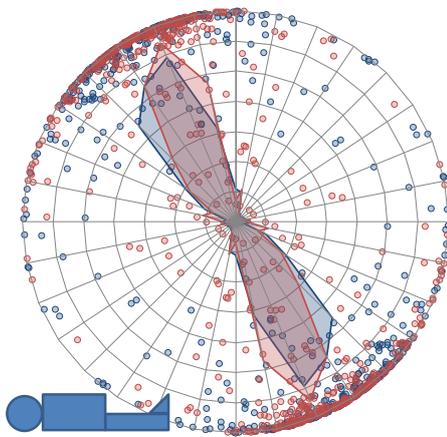
Man erkennt deutlich, dass die Aufenthaltsverteilung nicht konzentrisch um das Isozentrum liegt, sondern sich auf ein längliches Gebiet erstreckt, das in der sagittalen Ebene um etwa 45° aus der Senkrechten von anterior nach kranial ausgelenkt ist. In kaudaler Richtung dagegen hält sich die Prostata weniger auf, dies könnte eine Folge des Druckes des Schallkopfes auf das Perineum sein, der verhindert, dass sich die Prostata in dieser Richtung verschiebt. Dadurch ist der Schwerpunkt der Aufenthaltsverteilung systematisch nach kranial (hoch signifikant, $p=0,0004$) und anterior (nicht signifikant, $p=0,08$) verschoben.

Sehr unterschiedlich sind auch die Varianzen in Richtung der verschiedenen Raumachsen. Auf der vertikalen Achse fand sich eine Standardabweichung von 1,24 mm, auf der longitudinalen Achse von 0,86 mm, und auf der lateralen Achse von nur 0,39 mm. Dabei war die vertikale Bewegung signifikant stärker als die longitudinale ($p=0,0002$) und die longitudinale Bewegung wiederum signifikant stärker als die laterale ($p<0,0001$). Die oben sichtbare Korrelation in der sagittalen Ebene ließ sich durch Berechnung der entsprechenden Korrelationskoeffizienten nachweisen. Dabei

war die laterale Richtung nicht mit den beiden anderen Achsen korreliert, eben aber die longitudinale und die vertikale Achse:



Offensichtlich besaß die intrafraktionelle Bewegung der Prostata weniger als drei effektive Freiheitsgrade. Eine Hauptkomponentenanalyse zeigte denn auch eine eindeutige Häufung der Messwerte in der Sagittalen Ebene, hier ist die keulenförmige erste Hauptkomponente eingezeichnet:



Die quantitative Analyse zeigte, dass allein die erste Hauptkomponente 83% der Varianz der Prostataposition erklärte, und die beiden ersten Hauptkomponenten zusammen sogar 96% der Varianz.

Dies bedeutet, dass Sicherheitssäume, sofern sie zur Kompensation der intrafraktionellen Bewegung der Prostata herangezogen werden, nicht isotrop sein müssen oder sollten, sondern deutlich gestreckt in der sagittalen Ebene.

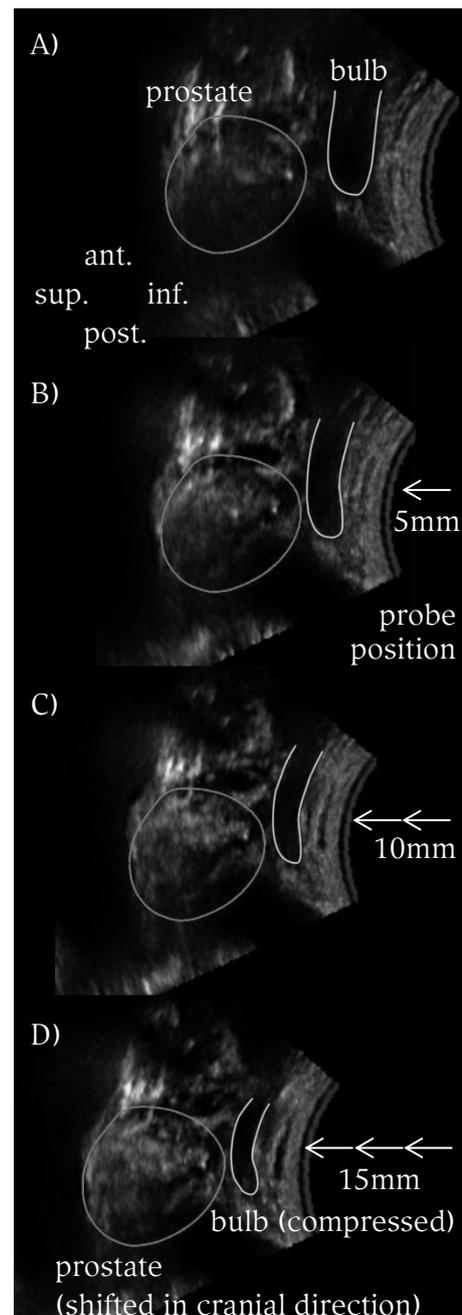
Der Druck des Ultraschallkopfes auf das Perineum verursacht prä-fractionelle Verschiebungen und intra-fractionelle Drift

Es war bekannt, dass der Druck eines Schallkopfes auf das Abdomen eine Verschiebung der Anatomie zur Folge haben kann und es war eine qualitative Abhängigkeit vom ausgeübten Druck beschrieben worden (McGahan, Ryu et al. 2004, Dobler, Mai et al. 2006, Fargier-Voiron, Presles et al. 2014). Hier wurde ein solcher Effekt auch für perineale Schallköpfe untersucht, und die durch den Ultraschallkopf verursachten Verschiebungen in Abhängigkeit von dem ausgeübten Druck quantifiziert. Außerdem wurde in einer zeitaufgelösten Messung verfolgt, wie das komprimierte Gewebe während einer Fraktion sich langsam wieder ausdehnt.

Zunächst zeigt sich im Ultraschallbild qualitativ die erwartete Verschiebung der Prostata und des umliegenden Weichgewebes nach kranial, umso weiter, je stärker der Ultraschallkopf von kaudal Druck auf das Perineum ausübt. Erkennbar wird dabei auch eine Kompression des Weichgewebes, hier eingezeichnet für den Bulbus penis. (Abb. 1 aus Li et al: Prefraction displacement and intrafraction drift of the prostate due to perineal ultrasound probe pressure; Strahlentherapie und Onkologie 2017; 193:459)

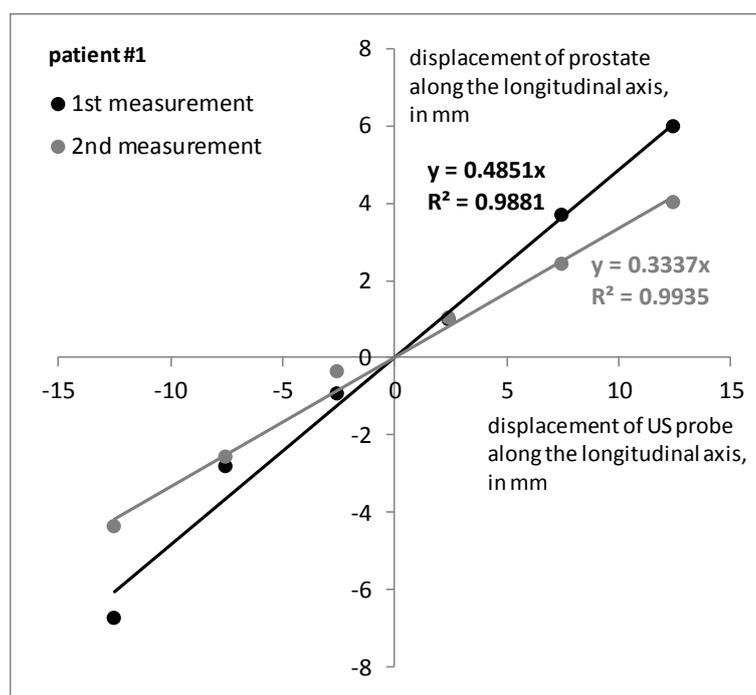
Die prä-fractionelle Verschiebung der Prostata (nach kranial, auf Grund des vom Ultraschallkopf ausgeübten Drucks auf das kaudal davon liegende Perineum) und die intra-fractionelle Drift der Prostata (ebenfalls nach kranial, vermutlich auf Grund der allmählichen Relaxation des kranial darüber befindlichen und zunächst komprimierten Gewebes) wurden in zwei Experimenten quantifiziert.

Im ersten Experiment wurde in zehn Patienten in insgesamt 16 Messreihen die Lage der Prostata jeweils aufgezeichnet, während der Ultraschallkopf schrittweise nach kranial verschoben wurde, so dass sich der Druck auf das Perineum schrittweise erhöhte. Die Position des Schallkopfes wurde notiert und die Position



der Prostata gemessen. Aus den Datenpunkten einer Messreihe wurde dann die Steigung durch lineare Regression bestimmt. Die Steigungen der verschiedenen Messreihen und Patienten wurden dann verglichen

Zunächst einmal zeigte sich in jeder einzelnen Messreihe ein linearer Zusammenhang zwischen Lage des Ultraschallkopfes und Lage der Prostata, in den ersten beiden Messreihen am ersten Patienten beispielsweise mit einem Bestimmtheitsmaß von jeweils 99%:

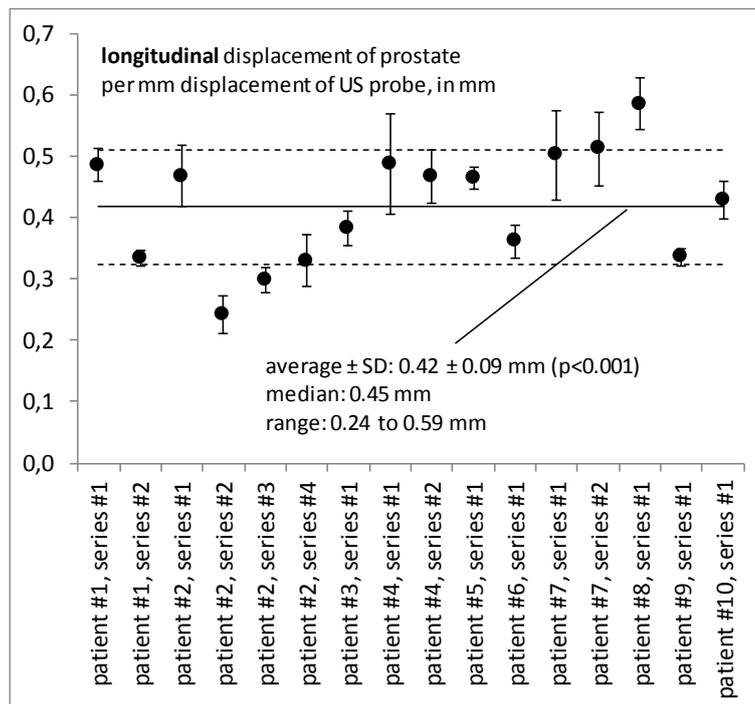


(Abbildung 2 aus Li et al: Prefraction displacement and intrafraction drift of the prostate due to perineal ultrasound probe pressure; Strahlentherapie und Onkologie 2017; 193:459-465)

Die Abweichungen zwischen den beiden Messreihen im gleichen Patienten ist dabei Ausdruck der Variabilität auch innerhalb eines Patienten. Diese Variabilität und die Variabilität zwischen Patienten finden sich auch beim Vergleich aller Messreihen:

Im Mittel findet sich eine Verschiebung von $0,42 \text{ mm} \pm 0,09 \text{ mm}$ (Median $0,45 \text{ mm}$, minimal $0,24 \text{ mm}$, maximal $0,59 \text{ mm}$) der Prostata nach kranial pro 1 mm Verschiebung des Ultraschallkopfes nach kranial.

Wichtig ist in diesem Zusammenhang, dass sich zeigte, dass eine Verschiebung des Ultraschallkopfes um 5 mm bis 10 mm gegen das Perineum – ausgehend vom initialen Kontakt mit dem Perineum ohne Druck – ausreichte, um eine gute Bildqualität zu gewährleisten.



(Abbildung 3 aus Li et al: Prefraction displacement and intrafraction drift of the prostate due to perineal ultrasound probe pressure; Strahlentherapie und Onkologie 2017; 193:459-465)

Die Schlussfolgerung lautete daher, dass übermäßiger Druck vermieden werden sollte, da die Deformation des umgebenden Gewebes deutlich wurde und insbesondere beispielsweise die Peniswurzel dichter an das Hochdosisfeld heranreichte.

Letztlich entspricht die durch den Druck des Ultraschallkopfes auf das Perineum verursachte präfraktionelle Lageänderung der Prostata also rund 2 bis 4 mm, was von der Größenordnung entsprechenden Verschiebungen bei abdominellem Einsatz des Schallkopfes entspricht, dort allerdings in vertikaler Richtung (Fargier-Voiron, Presles et al. 2014).

In einem zweiten Experiment wurde während 273 Fraktionen in 15 Patienten (teilweise Überschneidung mit der obigen Gruppe) die intra-fraktionelle Bewegung der Prostata mit dem perinealen Schallkopf automatisiert und laufend aufgezeichnet. Aus dem Datensatz von insgesamt 27,4 Stunden zeitaufgelösten Daten wurde die mittlere Drift der Prostata bestimmt.

Diese betrug 0,075 mm pro Minute, wiederum nach kranial. Wenn diese Rate auch klein ist, so ergibt sich bei einer bis zu 6 minütigen Fraktion im Step-and-Shoot Verfahren doch bereits ein knapper halber Millimeter, eine messbare Verschiebung. Aufgrund des umfangreichen Datensatzes konnte auch Signifikanz bestätigt werden mit $p=0.0014$ gegenüber einer Nullhypothese ohne Drift.

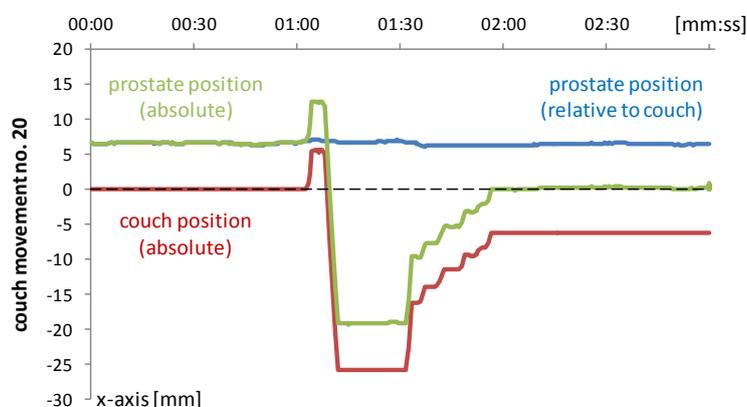
Korrekturbewegungen des Patiententisches erzeugen keine zusätzliche intra-fractionelle Bewegung der Prostata

Wenn man in Echtzeit die intra-fractionelle Bewegung der Prostata kompensieren möchte, dann gibt es dafür zwei Herangehensweisen. Entweder projiziert man die Bewegung in die Ebene des Multi-Leaf-Collimators und führt dessen Öffnung entsprechend nach. Dies ist jedoch technisch nicht trivial zu synchronisieren und hat auch allerlei Schwierigkeiten durch die Abweichungen vom Dosisplan, die man letztlich in Kauf nimmt. Oder man führt den Patiententisch entgegengesetzt der intra-fractionellen Bewegung nach, so dass die Prostata in Summe der beiden Bewegungen im Dosismaximum verbleibt. Letztere Lösung ist technisch einfacher und lässt sich sogar manuell ad-hoc anwenden.

Jedoch könnte es sein, dass die Bewegung des Tisches die ruhige Lagerung des Patienten stört und eine erneute Bewegung der Prostata auslöst oder diese sogar verschlimmert. Ein solcher hypothetischer Effekt war bisher noch nicht untersucht und bestätigt oder verworfen worden. Um dies zu tun, wurden aufgezeichnete Bewegungen der Prostata vor und nach Tischbewegungen, die ebenfalls protokolliert worden waren, retrospektiv analysiert.

In diese Analyse gingen 359 Fraktionen von 15 Patienten ein. Die retrospektive Analyse zeigte, dass darunter 22 Tischbewegungen waren, bei denen die Patientenliege um bis zu 31.5 mm in verschiedenen Achsen verschoben worden war.

Für jede dieser Tischbewegungen wurde die absolute Position des Tisches und die relative Position der Prostata bezogen auf den Tisch für jeweils drei Minuten um die Tischbewegung herum herausgezeichnet. Diese Graphen wurden auf auffällige Abweichungen der Prostatabewegung relativ zum Tisch hin untersucht. In keinem Fall zeigte sich eine solche Auffälligkeit, typischerweise sahen die Bewegungen aus wie in folgender Abbildung:

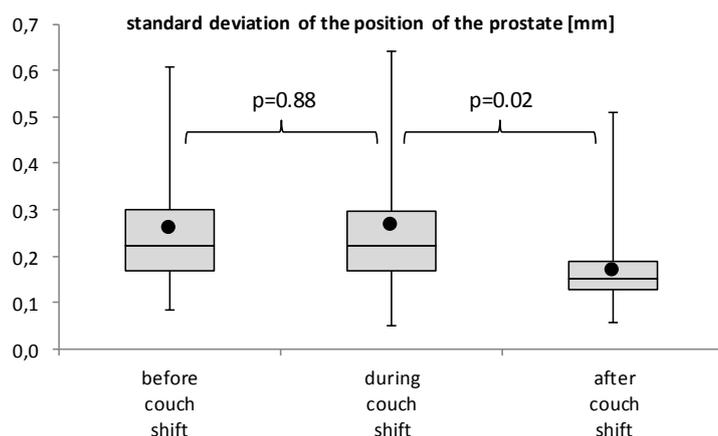


(Abbildung 2 aus Ballhausen et al: Intra-fraction motion of the prostate is not increased by patient couch shifts; Radiation Oncology 2016; 11:49)

Man erkennt, dass die blaue Linie, die die Prostataposition relativ zum Tisch bezeichnet, abgesehen von Rauschen, konstant verläuft, auch während deutlicher Ausschläge der Tischposition (rote Linie): die Prostata folgt dem Tisch (grüne Linie).

Um diese Beobachtung zu quantifizieren, wurde die Beweglichkeit der Prostata, definiert als die Standardabweichung der Prostataposition, jeweils für die Minute vor, während und nach der Tischbewegung gemessen.

Aus den 22 Tischbewegungen ergab sich dabei, dass die mittlere Beweglichkeit vor der Tischbewegung $0,26 \text{ mm} \pm 0,14 \text{ mm}$ betrug (Mittelwert \pm Standardabweichung, Median $0,22 \text{ mm}$, Minimum $0,08 \text{ mm}$, Maximum $0,61 \text{ mm}$). Die mittlere Beweglichkeit während der Tischbewegung war ununterscheidbar mit $0,27 \text{ mm} \pm 0,16 \text{ mm}$ (Mittelwert \pm Standardabweichung, Median $0,22 \text{ mm}$, Minimum $0,05 \text{ mm}$, Maximum $0,64 \text{ mm}$). Etwas überraschend betrug die mittlere Beweglichkeit nach der Tischbewegung nur $0,17 \text{ mm} \pm 0,09 \text{ mm}$ betrug (Mittelwert \pm Standardabweichung, Median $0,15 \text{ mm}$, Minimum $0,06 \text{ mm}$, Maximum $0,51 \text{ mm}$):



(Abbildung 4 aus Ballhausen et al: Intra-fraction motion of the prostate is not increased by patient couch shifts; Radiation Oncology 2016; 11:49)

Während die Beweglichkeit während der Tischbewegung nicht signifikant erhöht war (um 3% im Mittel, $p=0,88$), war sie nach der Tischbewegung signifikant niedriger (um im Mittel 37%, $p=0,02$).

Diese Abnahme der Beweglichkeit könnte bei der niedrigen Zahl der Datenpunkte ($N=22$) noch ein statistisches Artefakt sein. Mutmaßlich könnte alternativ eine Erklärung sein, dass die Patienten, durch die Tischbewegung verunsichert, sich danach etwas angespannt haben, was die Beweglichkeit reduzieren könnte.

In jedem Fall aber konnte eine Verschlimmerung der intra-fractionellen Bewegung der Prostata durch Tischbewegungen ausgeschlossen werden, so dass diese als Kompensationsstrategie weiterhin als geeignet erscheinen können.

Ergebnisse zum transabdominellen 3D- und transperinealen 4D-Ultraschall

Bestimmung der Fehlerquellen des transabdominellen 3D-Ultraschalls im Laborexperiment

Um die relevanten technischen Fehlerquellen des 3D-Ultraschalls zu identifizieren und zu quantifizieren, und um die resultierende erreichbare geometrische Präzision abzuschätzen, wurde eine Serie von Kalibrationsmessungen an einem Phantom im Laborexperiment vorgenommen. Aus der vielfachen Wiederholung des einzelnen Kalibrationsschrittes ließ sich dessen Einfluss auf systematische und statistische Fehler abschätzen.

Dabei zeigte sich, dass die Ausrichtung des Phantoms an den Lasermarkierungen den größten Einfluss auf den Gesamtfehler hatte (0,55mm), gefolgt von der Eichung der Laser im Behandlungsraum (am Beschleuniger) vs. diejenigen im Planungsraum (am CT) (0,51 mm) und gefolgt von der Kalibrierung und dem Infrarot-Tracking des Schallkopfes (0,33 mm). Andere Faktoren bis hin zum Raumlicht hatten einen relativ geringen Einfluss. Insgesamt erlaubten die technischen Limitationen im Laborexperiment eine erreichbare Genauigkeit von 1.23 mm in radialer Richtung:

	Weight	Systematic respectively random error (mm)				
		LR	SI	AP	3D	
<i>Alignment of infrared camera to calibration phantom</i>						
Lighting conditions, time drift (M=3)	Σ	2 times	0.01	0.01	0.01	0.02
Repeatability of position detection (N=29)	σ	2 times	0.01	0.00	0.01	0.01
<i>Alignment of calibration phantom to laser marks</i>						
Precision of laser marks (M=3)	Σ	2 times	0.27	0.33	0.35	0.55
for planning CT (M=2)	Σ		0.25	0.16	0.27	0.40
Manual repeatability (N=36)	σ	2 times	0.29	0.22	0.37	0.52
for planning CT (N=24)	σ		0.09	0.29	0.22	0.37
for treatment kV-CBCT (N=12)	σ		0.10	0.33	0.23	0.41
	σ		0.08	0.18	0.21	0.29
<i>Calibration and tracking of US probe, one observer</i>						
Linear vs. tilting movement (M=2)	Σ		0.25	0.28	0.07	0.38
Manual repeatability, one observer (N=24)	σ		0.01	0.08	0.01	0.08
for linear movement (N=12)	σ		0.24	0.26	0.07	0.36
for tilting movement (N=12)	σ		0.31	0.27	0.07	0.42
Registration of hypoechoic cavity (N=12)	σ	2 times	0.13	0.26	0.08	0.30
	σ		0.05	0.07	0.00	0.09
<i>Calibration and tracking of US probe, four observers</i>						
Inter-observer effects (M=4)	Σ	2 times	0.23	0.23	0.07	0.33
Manual repeatability (N=150)	σ	2 times	0.16	0.12	0.02	0.20
	σ		0.16	0.20	0.07	0.27
<i>Alignment of lasers in treatment vs. planning room</i>						
Systematic error	Σ	once	0.26	0.41	0.15	0.51
Random error	σ		0.22	0.28	0.07	0.36
	σ		0.16	0.20	0.07	0.36
<i>Resulting overall uncertainty</i>						
Quadratic sum of systematic errors	Σ	sum	0.70	0.77	0.65	1.23
Quadratic sum of random errors	σ	of the	0.54	0.64	0.51	0.98
	σ	above	0.45	0.42	0.40	0.74

Abbreviations: LR, lateral (left-right); SI, longitudinal (superior-inferior); AP, vertical (anterior-posterior); 3D, radial.

(Tabelle 1 aus Ballhausen et al.: Millimeter precision in ultrasound based patient positioning: Experimental quantification of inherent technical limitations; Medical Physics 2014; 41:081718)

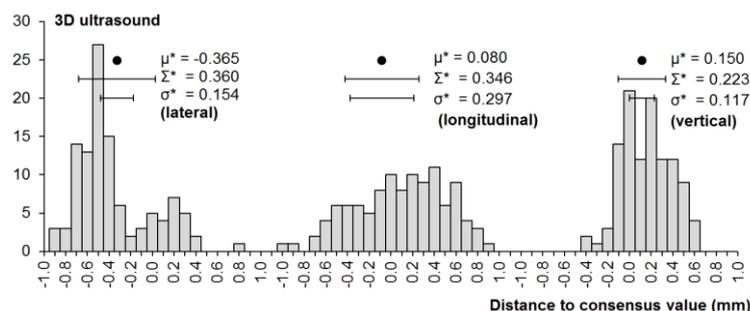
Mit Hilfe des van Herk'schen Rezepts wurden aus den ermittelten systematischen und statistischen Fehlern optimale CTV-zu-PTV-Sicherheitsäume errechnet. Hier zeigte sich, dass diese Abschätzungen durchaus vereinbar wären mit üblichen allseitigen Sicherheitsäumen von 3 mm:

		Error resp. margin (mm)			
		LR	SI	AP	3D
Total preparation or systematic error	Σ^*	0.54	0.64	0.51	0.98
Total execution or random error	σ^*	0.44	0.41	0.40	0.73
Optimal CTV-to-PTV margin		1.66	1.88	1.55	2.96

Abbreviations: LR, lateral (left-right); SI, longitudinal (superior-inferior); AP, vertical (anterior-posterior); 3D, radial.

(Tabelle 1 aus Ballhausen et al.: Millimeter precision in ultrasound based patient positioning: Experimental quantification of inherent technical limitations; Medical Physics 2014; 41:081718)

In einer weiteren umfangreichen Messreihe wurde anschließend insbesondere die Linearität des 3D-Ultraschall untersucht, d.h. inwieweit die Genauigkeit auch bei einer Auslenkung aus dem Isozentrum heraus erhalten blieb. Hierzu wurde ein multimodales Phantom, das sowohl für die Bildgebung mit 3D-US als auch mit kV-CBCT geeignet war, um bis zu drei Zentimeter in verschiedene Richtungen aus der Nulllage verschoben. Aus dem Konsenswert von optischen Markierungen, 3D-US und kV-CBCT basierend auf Knochenäquivalenten und Weichgewebsäquivalenten wurden Linearität und systematische und statistische Fehler der vier Modalitäten abgeschätzt. Es zeigte sich dabei eine gute Übereinstimmung des 3D-Ultraschalls mit dem Konsenswert:

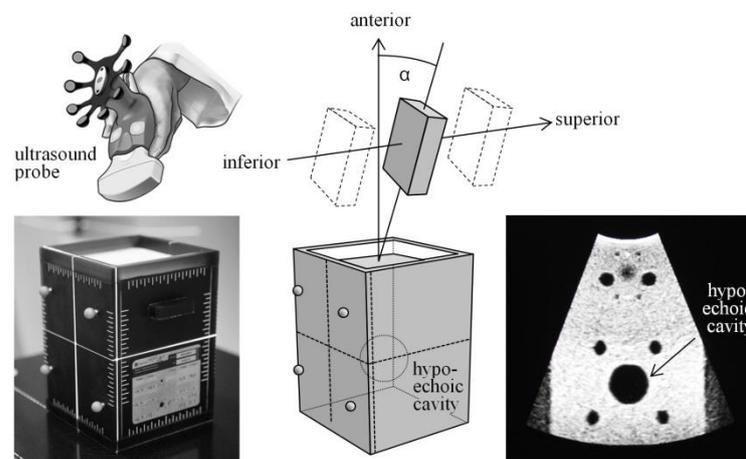


(Abb. 1 aus Ballhausen et al.: Linearity of patient positioning detection: a phantom study of skin markers, CBCT, and 3D-US; Strahlentherapie und Onkologie 2015; 191:442-447)

Die Linearität des Ultraschalls war sehr hoch mit einer Steigung von 0.996 (longitudinal) bis 1.000 (vertikal). Die Achsenabschnitte lagen bei 0,6 mm (lateral) oder darunter. Von 110 Messungen mit 3D-Ultraschall lagen 109 oder 99% innerhalb eines Millimeters um den Konsenswert.

Die Brechung der Ultraschallwellen an der Oberfläche des Phantoms ist eine zusätzliche Fehlerquelle in der Kalibrierung von 3D-Ultraschall

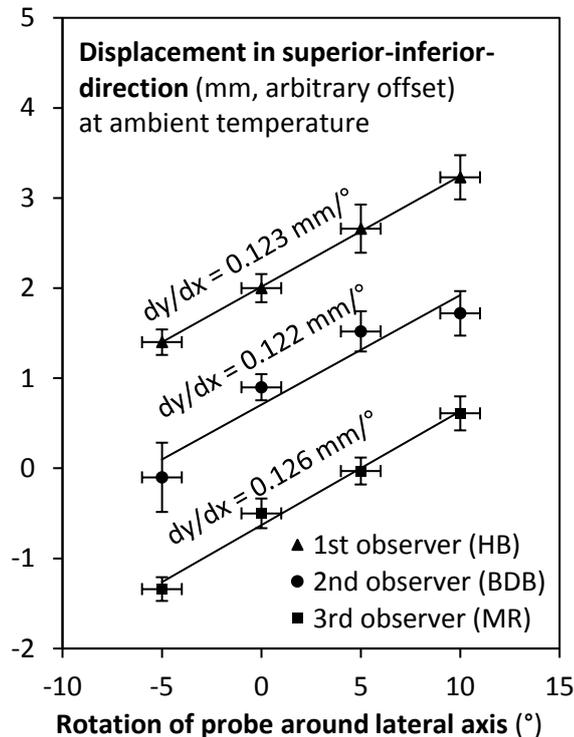
Während der oben beschriebenen Messreihen zur Bestimmung der Fehlerquellen der Positionsbestimmung mittels 3D-Ultraschall im Laborexperiment fiel eine zunächst nicht erklärliche Variabilität zwischen verschiedenen Messenden auf. So zeigte sich an einem feststehenden Phantom bei unmittelbar hintereinander ausgeführten Messreihen in unverändertem Messaufbau eine deutliche und signifikante Abweichung der Positionsbestimmung einer hypoechoischen Region des Phantoms besonders in longitudinaler Richtung, je nachdem, wer von zwei Physikern die Messung durchführte. Die folgende Abbildung zeigt den Messaufbau:



(Abbildung 1 aus Ballhausen et al.: Surface refraction of sound waves affects calibration of three-dimensional ultrasound; Radiation Oncology (2015) 10:119)

Durch Experimentieren ließ sich die Quelle der Abweichungen identifizieren: einer hielt den Ultraschallkopf senkrecht zur Oberfläche des Phantoms und führte ihn in dieser Ausrichtung über das Phantom, der andere hielt den Ultraschallkopf geneigt und machte eine Kippbewegung anstelle einer Verschiebung. Diese Beobachtungen motivierten folgende erste systematische Untersuchung:

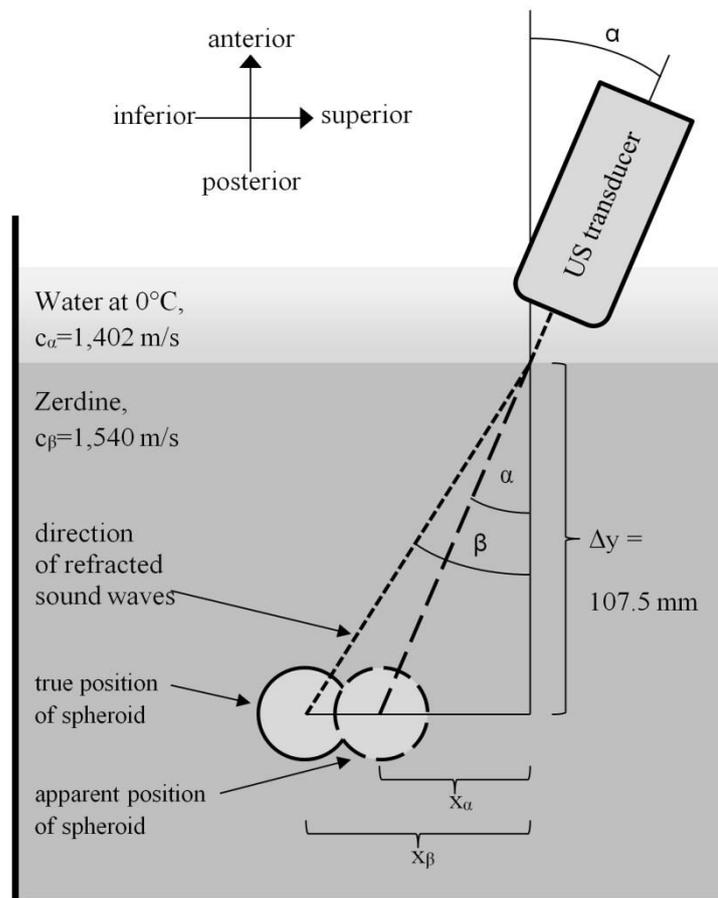
Drei Beobachter wiederholten die Messreihen für jeweils vier verschiedene Winkel zwischen Ultraschallkopf und Senkrechte. Dabei wurde für Winkel von -5° , 0° , 5° und 10° jeweils zehn Messungen durchgeführt. Die folgende Abbildung zeigt das Ergebnis:



(Abbildung 3 aus Ballhausen et al.: Surface refraction of sound waves affects calibration of three-dimensional ultrasound; Radiation Oncology (2015) 10:119)

Es zeigt sich erstens in guter Näherung ein linearer Zusammenhang zwischen scheinbarer Verschiebung der gemessenen longitudinalen Position (Δx) und dem Winkel (α) zwischen Ultraschallkopf und Senkrechter. Zweitens stimmen die drei Beobachter in Ihrer Messung sehr gut überein und messen $d(\Delta x)/d\alpha \approx 0,12 \text{ mm}/^\circ$.

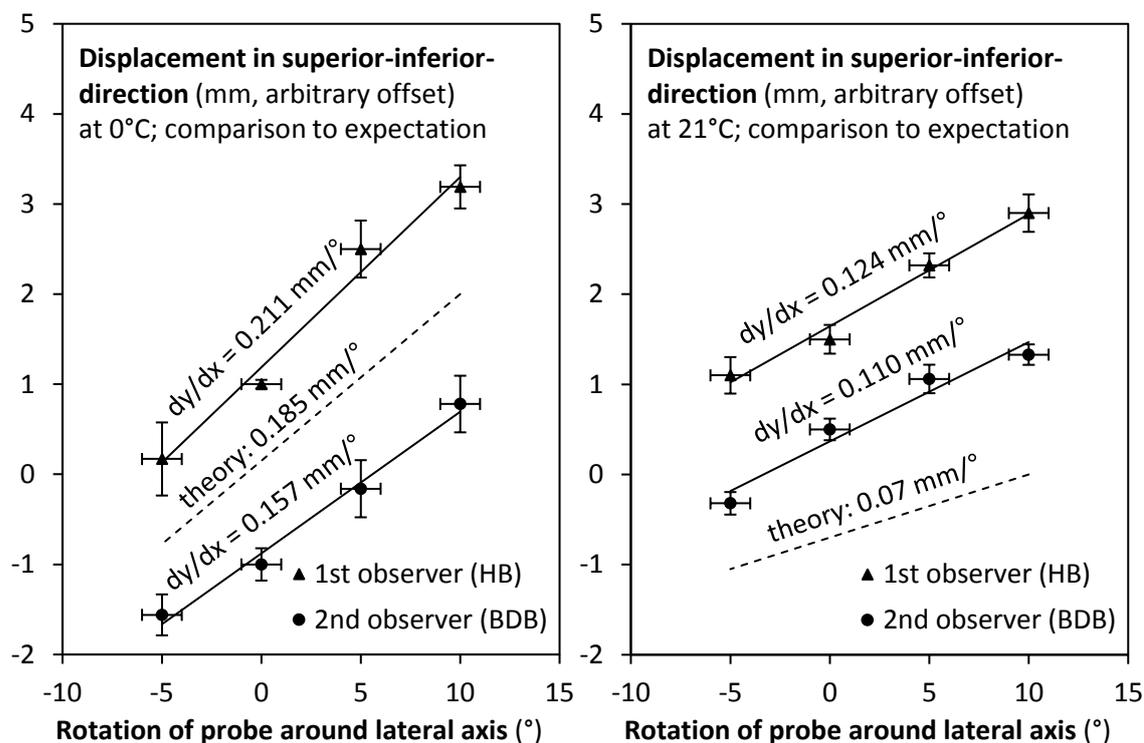
Angesichts des linearen Zusammenhangs und angesichts der Größenordnung der Steigung wurde die Hypothese gebildet, dass die scheinbare Verschiebung durch Brechung der Ultraschallwellen an der Oberfläche des Phantoms verursacht wird. Hier nämlich bei Verkippen des Ultraschallkopfes aus der Senkrechten zwischen Ultraschallkopf und Oberfläche des Phantoms eine keilförmige Schicht Wasser, das der Einkopplung der Schallwellen dient. Da die Schallgeschwindigkeit in Wasser ($c_\alpha = 1402 \text{ m/s}$ bei 0°C) sich von derjenigen ($c_\beta = 1540 \text{ m/s}$) in Zerdine, dem Hauptbestandteil des Phantoms, unterscheidet, kommt es an der Grenzschicht zur Brechung beschrieben durch das Gesetz von Snellius:



(Abbildung 2 aus Ballhausen et al.: Surface refraction of sound waves affects calibration of three-dimensional ultrasound; Radiation Oncology (2015) 10:119)

Hieraus würde man erwarten, dass $d(\Delta x)/d\alpha \approx \Delta y \cdot (c_\beta / c_\alpha - 1)$. Tatsächlich ergibt sich der gemessene Wert von $0,124 \text{ mm}/^\circ$ genau aus $107,5 \text{ mm} \cdot (1540 \text{ ms}^{-1} / 1445 \text{ ms}^{-1} - 1)$ was zu einer Wassertemperatur von etwa 10°C genau passen würde.

Um dies zu bestätigen, und da während der ersten Messreihen die Wassertemperatur nicht bestimmt worden war, wurden die Messreihen zweimal wiederholt bei jeweils 0°C (Wasser-Eis-Gemisch) und bei 21°C (temperiertes Wasser bei kontrollierter Raumtemperatur). Erwartet wurde nach der Theorie eine Steigung von $0,18 \text{ mm}/^\circ$ bei 0°C und von $0,07 \text{ mm}/^\circ$ bei 21°C . Tatsächlich wurde gemessen:



(Abbildung 4 aus Ballhausen et al.: Surface refraction of sound waves affects calibration of three-dimensional ultrasound; Radiation Oncology (2015) 10:119)

Für 0°C passt das Messergebnis im Rahmen der Streuung der beiden Beobachter also gut zur Theorie, für 21°C ergibt sich qualitativ die Absenkung der Steigung in erwarteter Größenordnung. Die Abweichung zur Theorie mag daran liegen, dass das Phantom aufgrund seiner großen Masse selbst nicht temperiert war oder dass die Schallgeschwindigkeit in Zerdine wie auch die des Wassers temperaturabhängig war, worüber keine Informationen vorlagen.

Die unmittelbar beobachteten Abweichungen der scheinbaren longitudinalen Position des Phantoms um mehrere Millimeter jedenfalls haben sich durch diese Messungen als sehr relevant für eine verlässliche Eichung herausgestellt. Da sich eine Verkippung um 5° bis 10° in der Praxis leicht ergibt und so auch zwischen verschiedenen Beobachtern variiert, ergäbe sich bei Nichtberücksichtigung ein Fehler von etwa 0,5 bis 1 mm. Dieser Fehler tritt nicht auf, wenn der Ultraschallkopf nicht verkippert wird oder in allen Eichmessungen die gleiche Neigung des Ultraschallkopfes eingehalten wird.

Genauigkeit des transabdominellen 3D-Ultraschalls im Patienten im Vergleich zum Gold-Standard

Die Genauigkeit des kommerziell erhältlichen 3D-Ultraschall-Systems „Clarity“ von Elekta in Verbindung mit einem manuellen transabdominellen Schallkopf wurde unter realistischen Bedingungen am Patienten untersucht. Dazu wurden bei sechs Patienten, die sich einer definitiven Strahlentherapie der Prostata unterziehen mussten, an insgesamt 78 Tagen zusätzliche Ultraschall-Scans vor Beginn der Fraktion durchgeführt. Diese wurden unmittelbar vor dem regulären CBCT-Scan der täglichen Lagerungskontrolle durchgeführt. So konnten die Positionsbestimmungen aufgrund 3D-US relativ direkt mit Positionsbestimmungen aufgrund CBCT-Scans der knöchernen Anatomie („bone-match“) als auch implantierter Goldmarker („seed-match“) verglichen werden. Letztere stellen dabei den geltenden „Goldstandard“ dar.

Es fanden sich Abweichungen zwischen 3D-US und seed-match von $1,9 \pm 2,3$ mm in longitudinaler Richtung, die signifikant waren ($p < 0,001$). Die Abweichungen von $0,0 \pm 3,0$ mm in vertikaler Richtung und $0,2 \pm 2,7$ mm in lateraler Richtung waren dagegen nicht signifikant:

Table 1 Setup errors as detected by 3DUS, CBCT, and skin marks

	Mean \pm SD	Median	Range	≤ 5 mm
Lateral axis				
3DUS	-0.2 ± 2.7	-0.5	-5.6 ... 6.9	92%
Bone-match	-0.3 ± 1.3	-0.3	-3.7 ... 1.7	100%
Skin marks	-0.4 ± 2.6	-0.3	-6.1 ... 4.5	95%
Longitudinal axis				
3DUS	-1.9 ± 2.3	-2.0	-10.0 ... 2.9	94%
Bone-match	-2.1 ± 2.5	-2.3	-7.5 ... 8.9	90%
Skin marks	-1.5 ± 3.5	-1.6	-8.4 ... 7.5	78%
Vertical axis				
3DUS	0.0 ± 3.0	0.2	-7.3 ... 7.2	92%
Bone-match	0.2 ± 3.0	-0.3	-5.3 ... 9.4	92%
Skin marks	-0.8 ± 4.3	-0.8	-10.6 ... 7.5	71%

In units of mm; relative to position readings by seed-match; N = 78.

(Tabelle 1 aus Li et al.: A comparative assessment of prostate positioning guided by three-dimensional ultrasound and cone beam CT; Radiation Oncology 2015; 10:82)

Bezogen auf seed-match als „ground truth“ erschienen die systematischen Fehler von 3D-US als 0,8 mm bzw. 1,4 mm bzw. 1,3 mm in longitudinaler, vertikaler und lateraler Richtung sowie die statistischen Fehler als 2,3 mm bzw. 2,7 mm bzw. 2,5 mm.

Es ließen sich dabei keine signifikanten Abweichungen zwischen bone-match und 3D-US feststellen:

Table 2 Systematic and random error of 3DUS, CTV to PTV margin

	Lateral mm (95% CI)	Longitudinal mm (95% CI)	Vertical mm (95% CI)
Systematic errors			
3DUS	1.3 (0.8-3.3)	0.8 (0.5-2.1)	1.4 (0.9-3.6)
CBCT (bone-match)	1.3 (0.8-3.1)	1.9 (1.2-4.6)	1.8 (1.4-5.4)
Skin marks	1.6 (0.9-3.6)	2.2 (1.1-4.4)	2.3 (1.4-5.7)
Random errors			
3DUS	2.5 (0.0-3.8)	2.3 (0.0-3.5)	2.7 (0.0-4.4)
CBCT (bone-match)	0.7 (0.0-1.3)	2.0 (0.0-3.6)	2.7 (0.0-4.8)
Skin marks	2.2 (0.0-3.8)	2.9 (0.0-4.7)	3.9 (0.0-5.7)
Resulting optimal margins			
3DUS	5.1 (2.1-10.9)	3.7 (1.3-7.6)	5.5 (2.3-11.9)
CBCT (bone-match)	3.7 (2.0-8.7)	6.1 (2.9-14.0)	6.3 (2.8-14.3)
Skin marks	5.5 (2.4-12.2)	7.5 (3.4-16.8)	8.5 (3.6-18.1)

In units of mm; the systematic error is defined as the standard deviation of all individual mean errors; the random error is defined as the root of the average of all individual variances; the optimal margin is defined as 2.5 times the systematic error plus 0.7 times the random error.

(Tabelle 2 aus Li et al.: A comparative assessment of prostate positioning guided by three-dimensional ultrasound and cone beam CT; Radiation Oncology 2015; 10:82)

Zum Zeitpunkt der Publikation wurde der Schluss gezogen, dass sich 3D-US aufgrund der erreichbaren Genauigkeit als bildführende Modalität eignet und nichtinvasive Vorteile bietet (keine implantierten Marker, keine zusätzliche Strahlung). Als Nachteile wurde unter anderem die Variabilität zwischen verschiedenen Untersuchenden gesehen.

Rückblickend lässt sich sagen, dass das transabdominelle 3D-Ultraschall-Verfahren sofort klinisch abgelöst wurde, sobald transperinealer 4D-Ultraschall zur Verfügung stand. Aufgrund der Fixierung am Patiententisch und der Automatisierung traten hier die Nutzerabhängigkeiten nicht weiter auf, verbunden mit weiteren Vorteilen. Da jedoch das 4D-US-System zur Lagerungskontrolle im Koordinatensystem des Raumes sich der gleichen Sensorik bedient wie das 3D-US-System und auch einen sehr ähnlichen Kalibrationsvorgang durchläuft, behalten viele der zuvor untersuchten und hier dargestellten Zusammenhänge und Fehlerquellen ihre Gültigkeit auch für 4D-US.

Genauigkeit des transperinealen 3D-Ultraschalls im Patienten im Vergleich zum Gold-Standard

Ganz analog zu dem zuvor beschriebenen Experiment mit transabdominellem 3D-Ultraschall wurde eine entsprechende Messreihe mit dem neu verfügbaren transperinealem 4D-Ultraschallkopf durchgeführt. Dabei ging es zunächst wieder nur um die 3D-Genauigkeit zur inter-fraktionellen täglichen Lagerungskontrolle ohne Berücksichtigung der intra-fraktionellen Bewegung der Prostata.

Es wurden sieben Patienten mit implantierten Goldmarkern untersucht, und vor insgesamt 177 Fraktionen wurden ein Ultraschall und ein CBCT zum Vergleich gefahren. Im Vergleich zum transabdominellen 3D-US war hier ein experimenteller Vorteil, dass der Untersucher nicht im Raum anwesend sein musste und die transperineale Probe den Strahlengang nicht stört, so dass das CBCT unmittelbar nach dem 3D-US gefahren werden konnte. Wiederum wurden die Abweichungen zwischen der Positionsmessung mittels 3D-US bzw. bone-match zum Goldstandard seed-match betrachtet und deren systematische und statistische Fehler:

Table 1 Residual setup errors for 3DUS and bone-match, using seed-match as reference (mm)

	Mean \pm SD	Median	Range	≤ 3 mm (in %)	≤ 5 mm (in %)
<i>Lateral axis</i>					
3DUS	+0.0 \pm 1.7	0.3	-4.8 ... +3.9	93	100
Bone-match	+0.1 \pm 1.1	0.0	-4.4 ... +5.0	98	99
<i>Longitudinal axis</i>					
3DUS	+0.2 \pm 2.0 ^a	0.1	-4.5 ... +5.7	86	99
Bone-match	+1.3 \pm 3.8 ^b	0.7	-10.6 ... +13.7	63	79
<i>Vertical axis</i>					
3DUS	+0.3 \pm 1.7 ^a	0.2	-4.2 ... +5.5	91	99
Bone-match	+1.3 \pm 4.5 ^b	0.1	-25.2 ... +15.0	57	73

3DUS three-dimensional ultrasound, SD standard deviation

^aThe residual setup errors of 3DUS were significantly smaller than those of bone-match on the longitudinal (0.2 \pm 2.0 vs. 1.3 \pm 3.8 mm, $p = 0.0009$) and vertical axes (0.3 \pm 1.7 vs. 1.3 \pm 4.5 mm, $p = 0.006$)

^bFor bone-match, the residual setup errors on the longitudinal and vertical axes were significantly larger than that on the lateral axis (1.3 \pm 3.8 and 1.3 \pm 4.5 vs. 0.1 \pm 1.1 mm, $p = 0.0002$ and $p = 0.0013$, respectively)

Table 2 Systematic and random errors and optimal margins for 3DUS and bone-match

		Lateral mm (95% CI)	Longitudinal mm (95% CI)	Vertical mm (95% CI)
3DUS	Systematic errors	1.15 (0.74–2.54)	1.10 (0.71–2.41)	0.90 (0.58–1.98)
	Random errors	1.42 (0.00–2.22)	1.82 (0.00–2.97)	1.56 (0.39–2.17)
	Optimal margins	3.87 (3.41–6.34)	4.01 (3.84–6.03)	3.34 (2.97–5.22)
Bone-match	Systematic errors	0.54 (0.35–1.18)	2.19 (1.41–4.83)	2.63 (1.69–5.79)
	Random errors	0.97 (0.00–1.58)	3.13 (0.00–4.82)	3.86 (0.00–6.87)
	Optimal margins	2.03 (1.97–2.96)	7.68 (6.91–12.08) ^a	9.27 (9.04–14.47) ^a

The 95% CI for the optimal margins do not overlap between 3DUS and bone-match. While the optimal margin on the lateral axis calculated for bone-match and 3DUS is particularly small (2.03 vs. 3.87 mm in comparison to 3DUS), it is significantly (^a) larger on the longitudinal (7.68 vs. 4.01 mm) and vertical axes (9.27 vs. 3.34 mm) for bone-match

3DUS three-dimensional ultrasound, CI confidence interval

(Tabellen 1 und 2 aus Li et al: Comparison of prostate positioning guided by three-dimensional transperineal ultrasound and cone beam CT; Strahlentherapie und Onkologie 2017; 193:221-228)

Es zeigte sich eine Überlegenheit des 3D-US im Vergleich zur Registrierung auf knöcherne Strukturen und allgemein eine akzeptable Genauigkeit für die tägliche Positionskontrolle mit 3D-US.

Abkürzungsverzeichnis

3D-CRT	<i>3D conformal radiotherapy</i> ; konforme Strahlentherapie
3D-US	<i>3D ultrasound</i> ; orts aufgelöste Bildgebung mit Ultraschall
4D-US	<i>4D ultrasound</i> ; orts- und zeitaufgelöste Bildgebung mit Ultraschall
CT	<i>computed tomography</i> ; Computer-Tomographie
CBCT	<i>cone beam computed tomography</i> ; Fächerstrahl-Computertomographie
CTV-to-PTV	Sicherheitssaum zwischen klinischem und Planungs-Zielvolumen
IGRT	<i>image guided radiotherapy</i> ; bildgeführte Strahlentherapie
IMRT	<i>intensity modulated radiotherapy</i> ; intensitätsmodulierte Strahlenther.
kV	<i>kilo voltage</i> ; Kilo-Volt
MRT	Magnetresonanztomographie
US	<i>ultrasound</i> ; Ultraschall
VMAT	<i>volumetric arc therapy</i>

Literaturverzeichnis

Adamson, J. and Q. Wu (2008). "Prostate intrafraction motion evaluation using kV fluoroscopy during treatment delivery: a feasibility and accuracy study." Med Phys **35**(5): 1793-1806.

Adamson, J. and Q. Wu (2009). "Inferences about prostate intrafraction motion from pre- and posttreatment volumetric imaging." Int J Radiat Oncol Biol Phys **75**(1): 260-267.

Aubry, J. F., L. Beaulieu, L. M. Girouard, S. Aubin, D. Tremblay, J. Laverdiere and E. Vigneault (2004). "Measurements of intrafraction motion and interfraction and intrafraction rotation of prostate by three-dimensional analysis of daily portal imaging with radiopaque markers." Int J Radiat Oncol Biol Phys **60**(1): 30-39.

Baker, M. and C. F. Behrens (2016). "Determining intrafractional prostate motion using four dimensional ultrasound system." BMC Cancer **16**: 484.

Ballhausen, H., B. D. Ballhausen, M. Lachaine, M. Li, K. Parodi, C. Belka and M. Reiner (2015). "Surface refraction of sound waves affects calibration of three-dimensional ultrasound." Radiat Oncol **10**: 119.

Ballhausen, H., U. Ganswindt, C. Belka and M. Li (2016). "Intra-fraction motion of the prostate is not increased by patient couch shifts." Radiat Oncol **11**: 49.

Ballhausen, H., S. Hieber, M. Li, C. Belka and M. Reiner (2014). "Technical Note: Millimeter precision in ultrasound based patient positioning: experimental quantification of inherent technical limitations." Med Phys **41**(8): 081718.

Ballhausen, H., S. Hieber, M. Li, K. Parodi, C. Belka and M. Reiner (2015). "Linearity of patient positioning detection : a phantom study of skin markers, cone beam computed tomography, and 3D ultrasound." Strahlenther Onkol **191**(5): 442-447.

Ballhausen, H., M. Li, N. S. Hegemann, U. Ganswindt and C. Belka (2015). "Intra-fraction motion of the prostate is a random walk." Phys Med Biol **60**(2): 549-563.

Ballhausen, H., M. Reiner, S. Kantz, C. Belka and M. Sohn (2013). "The random walk model of intrafraction movement." Phys Med Biol **58**(7): 2413-2427.

Beltran, C., M. G. Herman and B. J. Davis (2008). "Planning target margin calculations for prostate radiotherapy based on intrafraction and interfraction motion using four localization methods." Int J Radiat Oncol Biol Phys **70**(1): 289-295.

Bittner, N., W. M. Butler, J. L. Reed, B. C. Murray, B. S. Kurko, K. E. Wallner and G. S. Merrick (2010). "Electromagnetic tracking of intrafraction prostate displacement in patients externally immobilized in the prone position." Int J Radiat Oncol Biol Phys **77**(2): 490-495.

Boda-Heggemann, J., F. M. Kohler, H. Wertz, M. Ehmann, B. Hermann, N. Riesenacker, B. Kupper, F. Lohr and F. Wenz (2008). "Intrafraction motion of the prostate during an IMRT session: a fiducial-based 3D measurement with Cone-beam CT." Radiat Oncol **3**: 37.

Britton, K. R., Y. Takai, M. Mitsuya, K. Nemoto, Y. Ogawa and S. Yamada (2005). "Evaluation of inter- and intrafraction organ motion during intensity modulated radiation therapy (IMRT) for localized prostate cancer measured by a newly developed on-board image-guided system." Radiat Med **23**(1): 14-24.

Cheung, P., K. Sixel, G. Morton, D. A. Loblaw, R. Tirona, G. Pang, R. Choo, E. Szumacher, G. Deboer and J. P. Pignol (2005). "Individualized planning target volumes for intrafraction motion during hypofractionated intensity-modulated radiotherapy boost for prostate cancer." Int J Radiat Oncol Biol Phys **62**(2): 418-425.

Cramer, A. K., A. G. Haile, S. Ognjenovic, T. S. Doshi, W. M. Reilly, K. E. Rubinstein, N. Nabavizadeh, T. Nguyen, L. Z. Meng, M. Fuss, J. A. Tanyi and A. Y. Hung (2013). "Real-time prostate motion assessment: image-guidance and the temporal dependence of intra-fraction motion." BMC Med Phys **13**(1): 4.

Dobler, B., S. Mai, C. Ross, D. Wolff, H. Wertz, F. Lohr and F. Wenz (2006). "Evaluation of possible prostate displacement induced by pressure applied during transabdominal ultrasound image acquisition." Strahlenther Onkol **182**(4): 240-246.

Enmark, M., S. Korreman and H. Nystrom (2006). "IGRT of prostate cancer; is the margin reduction gained from daily IG time-dependent?" Acta Oncol **45**(7): 907-914.

Fargier-Voiron, M., B. Presles, P. Pommier, S. Rit, A. Munoz, H. Liebgott, D. Sarrut and M. C. Biston (2014). "Impact of probe pressure variability on prostate localization for ultrasound-based image-guided radiotherapy." Radiother Oncol **111**(1): 132-137.

Fiandra, C., A. Guarneri, F. Munoz, F. Moretto, A. R. Filippi, M. Levis, R. Ragona and U. Ricardi (2014). "Impact of the observers' experience on daily prostate localization accuracy in ultrasound-based IGRT with the Clarity platform." J Appl Clin Med Phys **15**(4): 4795.

Finzi, N. S. (1925). "Discussion on Radiotherapy and X-Ray Therapy in Diseases of the Bladder and Prostate." Proc R Soc Med **18**(Sect Urol): 15-34.

Fontanarosa, D., S. van der Meer, J. Bamber, E. Harris, T. O'Shea and F. Verhaegen (2015). "Review of ultrasound image guidance in external beam radiotherapy: I. Treatment planning and inter-fraction motion management." Phys Med Biol **60**(3): R77-114.

Hoogeman, M. S., J. J. Nuyttens, P. C. Levendag and B. J. Heijmen (2008). "Time dependence of intrafraction patient motion assessed by repeat stereoscopic imaging." Int J Radiat Oncol Biol Phys **70**(2): 609-618.

Hossain, S., P. Xia, C. Chuang, L. Verhey, A. R. Gottschalk, G. Mu and L. Ma (2008). "Simulated real time image guided intrafraction tracking-delivery for hypofractionated prostate IMRT." Med Phys **35**(9): 4041-4048.

Huang, E., L. Dong, A. Chandra, D. A. Kuban, Rosen, II, A. Evans and A. Pollack (2002). "Intrafraction prostate motion during IMRT for prostate cancer." Int J Radiat Oncol Biol Phys **53**(2): 261-268.

Keall, P., D. T. Nguyen, R. O'Brien, J. Booth, P. Greer, P. Poulsen, V. Gebiski, A. Kneebone and J. Martin (2017). "Stereotactic prostate adaptive radiotherapy utilising kilovoltage intrafraction monitoring: the TROG 15.01 SPARK trial." BMC Cancer **17**(1): 180.

Keall, P. J., A. D. Lauve, M. P. Hagan and J. V. Siebers (2007). "A strategy to correct for intrafraction target translation in conformal prostate radiotherapy: simulation results." Med Phys **34**(6): 1944-1951.

Keall, P. J., J. A. Ng, P. Juneja, R. T. O'Brien, C. Y. Huang, E. Colvill, V. Caillet, E. Simpson, P. R. Poulsen, A. Kneebone, T. Eade and J. T. Booth (2016). "Real-Time 3D Image Guidance Using a Standard LINAC: Measured Motion, Accuracy, and Precision of the First Prospective Clinical Trial of Kilovoltage Intrafraction Monitoring-Guided Gating for Prostate Cancer Radiation Therapy." Int J Radiat Oncol Biol Phys **94**(5): 1015-1021.

Kotte, A. N., P. Hofman, J. J. Lagendijk, M. van Vulpen and U. A. van der Heide (2007). "Intrafraction motion of the prostate during external-beam radiation therapy: analysis of 427 patients with implanted fiducial markers." Int J Radiat Oncol Biol Phys **69**(2): 419-425.

Kron, T., J. Thomas, C. Fox, A. Thompson, R. Owen, A. Herschtal, A. Haworth, K. H. Tai and F. Foroudi (2010). "Intra-fraction prostate displacement in radiotherapy estimated from pre- and post-treatment imaging of patients with implanted fiducial markers." Radiother Oncol **95**(2): 191-197.

Kupelian, P., T. Willoughby, A. Mahadevan, T. Djemil, G. Weinstein, S. Jani, C. Enke, T. Solberg, N. Flores, D. Liu, D. Beyer and L. Levine (2007). "Multi-institutional clinical experience with the Calypso System in localization and continuous, real-time monitoring of the prostate gland during external radiotherapy." Int J Radiat Oncol Biol Phys **67**(4): 1088-1098.

Li, H. S., I. J. Chetty, C. A. Enke, R. D. Foster, T. R. Willoughby, P. A. Kupellian and T. D. Solberg (2008). "Dosimetric consequences of intrafraction prostate motion." Int J Radiat Oncol Biol Phys **71**(3): 801-812.

Li, M., H. Ballhausen, N. S. Hegemann, U. Ganswindt, F. Manapov, S. Tritschler, A. Roosen, C. Gratzke, M. Reiner and C. Belka (2015). "A comparative assessment of prostate positioning guided by three-dimensional ultrasound and cone beam CT." Radiat Oncol **10**: 82.

Li, M., H. Ballhausen, N. S. Hegemann, M. Reiner, S. Tritschler, C. Gratzke, F. Manapov, S. Corradini, U. Ganswindt and C. Belka (2017). "Comparison of prostate positioning guided by three-dimensional transperineal ultrasound and cone beam CT." Strahlenther Onkol **193**(3): 221-228.

Li, M., N. S. Hegemann, F. Manapov, A. Kolberg, P. D. Thum, U. Ganswindt, C. Belka and H. Ballhausen (2017). "Prefraction displacement and intrafraction drift of the prostate due to perineal ultrasound probe pressure." Strahlenther Onkol **193**(6): 459-465.

Lin, Y., T. Liu, W. Yang, X. Yang and M. K. Khan (2013). "The non-Gaussian nature of prostate motion based on real-time intrafraction tracking." Int J Radiat Oncol Biol Phys **87**(2): 363-369.

Litzenberg, D. W., J. M. Balter, S. W. Hadley, H. M. Sandler, T. R. Willoughby, P. A. Kupelian and L. Levine (2006). "Influence of intrafraction motion on margins for prostate radiotherapy." Int J Radiat Oncol Biol Phys **65**(2): 548-553.

Mansson Haska, T., H. Honore, L. P. Muren, M. Hoyer and P. R. Poulsen (2008). "Intrafraction changes of prostate position and geometrical errors studied by continuous electronic portal imaging." Acta Oncol **47**(7): 1351-1357.

McGahan, J. P., J. Ryu and M. Fogata (2004). "Ultrasound probe pressure as a source of error in prostate localization for external beam radiotherapy." Int J Radiat Oncol Biol Phys **60**(3): 788-793.

Noel, C., P. J. Parikh, M. Roy, P. Kupelian, A. Mahadevan, G. Weinstein, C. Enke, N. Flores, D. Beyer and L. Levine (2009). "Prediction of intrafraction prostate motion: accuracy of pre- and post-treatment imaging and intermittent imaging." Int J Radiat Oncol Biol Phys **73**(3): 692-698.

O'Shea, T., J. Bamber, D. Fontanarosa, S. van der Meer, F. Verhaegen and E. Harris (2016). "Review of ultrasound image guidance in external beam radiotherapy part II: intra-fraction motion management and novel applications." Phys Med Biol **61**(8): R90-137.

Olsen, J. R., P. J. Parikh, M. Watts, C. E. Noel, K. W. Baker, L. Santanam and J. M. Michalski (2012). "Comparison of dose decrement from intrafraction motion for prone and supine prostate radiotherapy." Radiother Oncol **104**(2): 199-204.

Pinkawa, M., M. Pursch-Lee, B. Asadpour, B. Gagel, M. D. Piroth, J. Klotz, S. Nussen and M. J. Eble (2008). "Image-guided radiotherapy for prostate cancer. Implementation of ultrasound-based prostate localization for the analysis of inter- and intrafraction organ motion." Strahlenther Onkol **184**(12): 679-685.

Quon, H., D. A. Loblaw, P. C. Cheung, L. Holden, C. Tang, G. Pang, G. Morton, A. Mamedov and A. Deabreu (2012). "Intra-fraction motion during extreme hypofractionated radiotherapy of the prostate using pre- and post-treatment imaging." Clin Oncol (R Coll Radiol) **24**(9): 640-645.

Reggiori, G., P. Mancosu, A. Tozzi, M. C. Cantone, S. Castiglioni, P. Lattuada, F. Lobefalo, L. Cozzi, A. Fogliata, P. Navarra and M. Scorsetti (2010). "Cone beam CT pre- and post-daily treatment for assessing geometrical and dosimetric intrafraction variability during radiotherapy of prostate cancer." J Appl Clin Med Phys **12**(1): 3371.

Richardson, A. K. and P. Jacobs (2017). "Intrafraction monitoring of prostate motion during radiotherapy using the Clarity(R) Autoscan Transperineal Ultrasound (TPUS) system." Radiography (Lond) **23**(4): 310-313.

Robinson, D., D. Liu, S. Steciw, C. Field, H. Daly, E. P. Saibishkumar, G. Fallone, M. Parliament and J. Amanie (2012). "An evaluation of the Clarity 3D ultrasound system for prostate localization." J Appl Clin Med Phys **13**(4): 3753.

Rosewall, T., P. Chung, A. Bayley, G. Lockwood, H. Alasti, R. Bristow, V. Kong, M. Milosevic and C. Catton (2008). "A randomized comparison of interfraction and intrafraction prostate motion with and without abdominal compression." Radiother Oncol **88**(1): 88-94.

Su, Z., T. Zhao, Z. Li, B. Hoppe, R. Henderson, W. Mendenhall, R. C. Nichols, R. Marcus and N. Mendenhall (2012). "Reduction of prostate intrafraction motion using gas-release rectal balloons." Med Phys **39**(10): 5869-5873.

Teoh, M., C. H. Clark, K. Wood, S. Whitaker and A. Nisbet (2011). "Volumetric modulated arc therapy: a review of current literature and clinical use in practice." Br J Radiol **84**(1007): 967-996.

van der Meer, S., E. Bloemen-van Gurp, J. Hermans, R. Voncken, D. Heuvelmans, C. Gubbels, D. Fontanarosa, P. Visser, L. Lutgens, F. van Gils and F. Verhaegen (2013). "Critical assessment of intramodality 3D ultrasound imaging for prostate IGRT compared to fiducial markers." Med Phys **40**(7): 071707.

Vargas, C., A. I. Saito, W. C. Hsi, D. Indelicato, A. Falchook, Q. Zengm, K. Oliver, S. Keole and J. Dempsey (2010). "Cine-magnetic resonance imaging assessment of intrafraction motion for prostate cancer patients supine or prone with and without a rectal balloon." Am J Clin Oncol **33**(1): 11-16.

Wang, K. K., N. Vapiwala, C. Deville, J. P. Plastaras, R. Scheuermann, H. Lin, V. Bar Ad, Z. Tochner and S. Both (2012). "A study to quantify the effectiveness of daily endorectal balloon for prostate intrafraction motion management." Int J Radiat Oncol Biol Phys **83**(3): 1055-1063.

Wilder, R. B., L. Chittenden, A. V. Mesa, J. Bunyapanasarn, J. Agustin, J. Lizarde, J. Ravera and K. M. Tokita (2010). "A prospective study of intrafraction prostate motion in the prone vs. supine position." Int J Radiat Oncol Biol Phys **77**(1): 165-170.

Willoughby, T. R., P. A. Kupelian, J. Pouliot, K. Shinohara, M. Aubin, M. Roach, 3rd, L. L. Skrumeda, J. M. Balter, D. W. Litzenberg, S. W. Hadley, J. T. Wei and H. M. Sandler (2006). "Target localization and real-time tracking using the Calypso 4D localization system in patients with localized prostate cancer." Int J Radiat Oncol Biol Phys **65**(2): 528-534.

Wolff, D., F. Stieler, G. Welzel, F. Lorenz, Y. Abo-Madyan, S. Mai, C. Herskind, M. Polednik, V. Steil, F. Wenz and F. Lohr (2009). "Volumetric modulated arc therapy (VMAT) vs. serial tomotherapy, step-and-shoot IMRT and 3D-conformal RT for treatment of prostate cancer." Radiother Oncol **93**(2): 226-233.

Zelevsky, M. J., Z. Fuks, L. Happersett, H. J. Lee, C. C. Ling, C. M. Burman, M. Hunt, T. Wolfe, E. S. Venkatraman, A. Jackson, M. Skwarchuk and S. A. Leibel (2000). "Clinical experience with intensity modulated radiation therapy (IMRT) in prostate cancer." Radiother Oncol **55**(3): 241-249.

Zelevsky, M. J., M. Kollmeier, B. Cox, A. Fidaleo, D. Sperling, X. Pei, B. Carver, J. Coleman, M. Lovelock and M. Hunt (2012). "Improved clinical outcomes with high-dose image guided radiotherapy compared with non-IGRT for the treatment of clinically localized prostate cancer." Int J Radiat Oncol Biol Phys **84**(1): 125-129.

Fundstellen der zugrundeliegenden Originalarbeiten

Hendrik Ballhausen, Michael Reiner, Steffi Kantz, Claus Belka, Matthias Söhn

The random walk model of intrafraction movement

Physics in Medicine & Biology, Volume 58, Number 7 (2013) 2413-2427

<https://doi.org/10.1088/0031-9155/58/7/2413>

Hendrik Ballhausen, Minglun Li, Nina Sophie Hegemann, Ute Ganswindt, Claus Belka

Intra-fraction motion of the prostate is a random walk

Physics in Medicine & Biology, Volume 60, Number 2 (2015) 549-563

<https://doi.org/10.1088/0031-9155/60/2/549>

Hendrik Ballhausen, Ute Ganswindt, Claus Belka, Minglun Li

Intra-fraction motion of the prostate is not increased by patient couch shifts

Radiation Oncology 2016 11:49

<https://doi.org/10.1186/s13014-016-0620-z>

Minglun Li, Nina-Sophie Hegemann, Farkhad Manapov, Anne Kolberg, Patrick

Dominik Thum, Ute Ganswindt, Claus Belka, Hendrik Ballhausen

Prefraction displacement and intrafraction drift of the prostate due to perineal ultrasound probe pressure

Strahlentherapie und Onkologie 2017, Volume 193, Issue 6, pp 459–465

<https://doi.org/10.1007/s00066-017-1105-1>

Hendrik Ballhausen, Sheila Hieber, Minglun Li, Claus Belka, Michael Reiner

Technical Note: Millimeter precision in ultrasound based patient positioning:

Experimental quantification of inherent technical limitations

Medical Physics 2014, Volume 41, No. 8, 081718

<https://doi.org/10.1118/1.4890079>

Hendrik Ballhausen, Sheila Hieber, Minglun Li, Katia Parodi, Claus Belka, Michael Reiner

Linearity of patient positioning detection - A phantom study of skin markers, cone beam computed tomography, and 3D ultrasound

Strahlentherapie und Onkologie 2015, Volume 191, Issue 5, pp 442–447

<https://doi.org/10.1007/s00066-015-0811-9>

Minglun Li, Hendrik Ballhausen, Nina-Sophie Hegemann, Ute Ganswindt, Farkhad

Manapov, Stefan Tritschler, Alexander Roosen, Christian Gratzke, Michael Reiner,

Claus Belka

A comparative assessment of prostate positioning guided by three-dimensional ultrasound and cone beam CT

Radiation Oncology 2015 10:82

<https://doi.org/10.1186/s13014-015-0380-1>

Minglun Li, Hendrik Ballhausen, Nina-Sophie Hegemann, Michael Reiner, Stefan Tritschler, Christian Gratzke, Farkhad Manapov, Stefanie Corradini, Ute Ganswindt, Claus Belka

Comparison of prostate positioning guided by three-dimensional transperineal ultrasound and cone beam CT

Strahlentherapie und Onkologie 2017, Volume 193, Issue 3, pp 221–228

<https://doi.org/10.1007/s00066-016-1084-7>