

Aus der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie
– Plastische Operationen
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vergleich der hyperspektralen Bildgebung und der Mikro-Doppler-Sonographie
zum Perfusionsmonitoring mikrovaskulärer Transplantate –
Eine in-vivo Studie im Kleintiermodell

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Zahnmedizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Dr. med. Philipp Becker
aus St. Wendel

Mainz, 2023

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. Ulrich Förstermann

Tag der Promotion: 18.06.2024

Meiner Familie

Teile dieser Dissertationsschrift wurden bereits mit eigener Beteiligung veröffentlicht:

Becker P, Blatt S, Pabst A, Heimes D, Al-Nawas B, Kämmerer PW, Thiem DGE. Comparison of Hyperspectral Imaging and Microvascular Doppler for Perfusion Monitoring of Free Flaps in an In Vivo Rodent Model. J Clin Med. 2022, 11, 4134

Becker P, Blatt S, Pabst A, Heimes D, Al-Nawas B, Kämmerer PW, Thiem DGE. Vergleich von hyperspektraler Bildgebung und Mikro-Doppler-Sonographie zum Perfusionsmonitoring mikrovaskulärer Transplantate in einem in-vivo Nagetier-Modell. 53. Jahrestagung DÖSAK; 9.11. – 12.11.2022; Münster

Becker P, Blatt S, Pabst A, Heimes D, Al-Nawas B, Kämmerer PW, Thiem DGE. Vergleich von hyperspektraler Bildgebung und Mikro-Doppler-Sonographie zum Perfusionsmonitoring mikrovaskulärer Transplantate in einem in-vivo Nagetier-Modell. 42. Internationales Symposium für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgen, Oralchirurgen, Zahnärzte und Kieferorthopäden; 11.02. – 17.02.2023; St. Anton am Arlberg

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	I
Abbildungsverzeichnis.....	II
Tabellenverzeichnis.....	III
1 Einleitung / Ziel der Dissertation.....	1
1.1 Einleitung.....	1
1.2 Ziel der Dissertation.....	3
2 Literaturdiskussion.....	4
2.1 Mikrovaskuläre Transplantate.....	4
2.2 Komplikationen und Transplantatversagen.....	10
2.3 Monitoring-Methoden.....	13
2.3.1 Klinische Beurteilung.....	13
2.3.2 (Mikro-) Doppler-Sonographie.....	13
2.3.3 Nahinfrarotspektroskopie.....	15
2.3.4 Indocyaningrün-Angiographie.....	16
2.3.5 Hyperspektrale Bildgebung.....	17
2.3.6 Weitere Monitoring-Methoden.....	19
2.4 Synopsis der Literaturdiskussion.....	21
3 Material und Methoden.....	23
3.1 Geräte.....	23
3.2 Materialien.....	23
3.3 Versuchstiere.....	24
3.4 Versuchsablauf.....	25
3.4.1 Vorbereitung.....	25
3.4.2 Chirurgische Eingriffe.....	27
3.4.3 Messablauf.....	30
3.5 Hyperspektrale Bildgebung.....	31
3.6 Mikro-Doppler-Sonographie.....	34
3.7 Datenverarbeitung und statistische Analyse.....	36
4 Ergebnisse.....	37
4.1 Hyperspektrale Bildgebung.....	37
4.1.1 Gewebesauerstoffsättigung (StO ₂).....	37
4.1.2 NIR Perfusion Index (NPI).....	39
4.1.3 Tissue Hemoglobin Index (THI).....	41
4.1.4 Tissue Water Index (TWI).....	43
4.1.5 Deskriptive Statistik der hyperspektralen Bildgebung.....	45
4.2 Mikro-Doppler-Sonographie.....	46
4.2.1 Maximale Doppler-Frequenz (Max.KHz).....	46
4.2.2 Mittlere Doppler-Frequenz (Mittel.KHz).....	48
4.2.3 Resistance Index (RI).....	50

4.2.4	Pulsatility Index (PI)	52
4.2.5	Deskriptive Statistik der Mikro-Doppler-Sonographie	54
4.2.6	Vergleich der maximalen und mittleren Doppler-Frequenz.....	55
4.3	Vergleich von hyperspektraler Bildgebung und Mikro-Doppler- Sonographie	56
5	Diskussion	58
5.1	Diskussion der Ergebnisse	58
5.2	Diskussion der Methoden	61
5.3	Bewertung der hyperspektralen Bildgebung im Vergleich zu anderen Methoden ..	63
5.4	Bedeutung der Ergebnisse für die Klinik.....	66
5.5	Ausblick.....	67
6	Zusammenfassung	69
7	Literaturverzeichnis.....	70

Abkürzungsverzeichnis

A	Arteria
ALT	Anterolateral Thigh Flap
cm	Centimeter
CMOS	Complementary Metal-Oxide-Semiconductor
DCIA	Deep Circumflex Iliac Artery Flap
g	Gramm
HSI	Hyperspectral Imaging (Hyperspektrale Bildgebung)
ICG	Indocyaningrün
IE	Internationale Einheit
l	Liter
M	Musculus
m	Meter
mg	Milligramm
ml	Milliliter
mm	Millimeter
ms	Millisekunden
MDS	Mikro-Doppler-Sonographie
MR	Magnetresonanz
N	Nervus
NIR	Nahinfrarot
NIRS	Nahinfrarotspektroskopie
nm	Nanometer
NPI	NIR Perfusion Index
PI	Pulsatility Index
RGB	rot-grün-blau
RI	Resistance Index
s	Sekunden
t	Zeitpunkt
THI	Tissue Hemoglobin Index
TWI	Tissue Water Index
V	Vena
W	Watt

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Illustration der anatomischen Landmarken und des Transplantatdesigns.	26
Abbildung 2: Intraoperativer Situs nach Präparation des Transplantats und Anastomosierung der A. femoralis rechts.	27
Abbildung 3: Schematische Darstellung des operativen Vorgehens.	28
Abbildung 4: Versuchsablauf.....	29
Abbildung 5: Schematische Darstellung der Messdurchführung.	30
Abbildung 6: Visualisierung des dreidimensionalen HyperCubes.....	31
Abbildung 7: Region of Interest (ROI) zur Bestimmung der hyperspektralen Parameter.	33
Abbildung 8: Klinische Fotos und Messungen der HSI und der MDS im Vergleich.	35
Abbildung 9: Gewebesauerstoffsättigung (StO ₂) im Seitenvergleich.	37
Abbildung 10: Gewebesauerstoffsättigung (StO ₂) im Versuchsverlauf.	38
Abbildung 11: NIR Perfusion Index (NPI) im Seitenvergleich.	39
Abbildung 12: NIR Perfusion Index (NPI) im Versuchsverlauf.	40
Abbildung 13: Tissue Hemoglobin Index (THI) im Seitenvergleich.	41
Abbildung 14: Tissue Hemoglobin Index (THI) im Versuchsverlauf.	42
Abbildung 15: Tissue Water Index (TWI) im Seitenvergleich.....	43
Abbildung 16: Tissue Water Index (TWI) im Versuchsverlauf.....	44
Abbildung 17: Maximale Doppler-Frequenz im Seitenvergleich.....	46
Abbildung 18: Maximale Doppler-Frequenz im Versuchsverlauf.	47
Abbildung 19: Mittlere Doppler-Frequenz im Seitenvergleich.	48
Abbildung 20: Mittlere Frequenz im Versuchsverlauf.....	49
Abbildung 21: Resistance Index (RI) im Seitenvergleich.	50
Abbildung 22: Resistance Index (RI) im Versuchsverlauf.	51
Abbildung 23: Pulsatility Index (PI) im Seitenvergleich.	52
Abbildung 24: Pulsatility Index (PI) im Versuchsverlauf.....	53
Abbildung 25: Vergleich der maximalen und mittleren Doppler-Frequenz.....	55
Abbildung 26: Vergleich von hyperspektraler Bildgebung und Mikro-Doppler-Sonographie.	56
Abbildung 27: HSI- und MDS-Messungen eines ab t7 unzureichend durchbluteten Lappens.	57

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Deskriptive Statistik der hyperspektralen Bildgebung.	45
Tabelle 2: Deskriptive Statistik der Mirko-Doppler-Sonographie.....	54
Tabelle 3: Vergleich der maximalen und mittleren Doppler-Frequenz.	55

1 Einleitung / Ziel der Dissertation

1.1 Einleitung

Mikrovaskuläre Transplantate sind eine der häufigsten Methoden in der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, um Defekte nach Tumoroperationen, Unfall- und Explosionsverletzungen oder Verbrennungen zu rekonstruieren. Sowohl die Funktionalität als auch die Ästhetik sind dabei als gleichwertige rekonstruktive Ziele anzusehen. Je nach Art des Defekts und den Anforderungen und Wünschen des Patienten stehen verschiedene Arten mikrovaskulärer Transplantate zur Verfügung. Für Weichteilrekonstruktionen kommen z. B. der Radialis- oder Ulnaris-Lappen, der anterolaterale Oberschenkel-Lappen (Anterolateral thigh flap, ALT), der Oberarm-lappen oder der Latissimus dorsi-Lappen in Frage. Wenn eine knöcherne Rekonstruktion erforderlich ist, kann z. B. ein osteomyokutanes Fibula-Transplantat, ein Scapula-Transplantat oder ein mikrovaskuläres Beckenkamm-Transplantat (Deep circumflex iliac artery flap, DCIA flap) verwendet werden. Je nach Art des mikrovaskulären Transplantats werden Erfolgsraten von über 95 % erreicht [1-5]. Neben der Art des mikrovaskulären Transplantats und der Erfahrung des Chirurgen wurden mehrere Faktoren identifiziert, die die Erfolgsrate beeinflussen können. Dazu gehören patientenabhängige und -unabhängige Faktoren, unter anderem eine verlängerte Operationsdauer, schwierige mikrovaskuläre Anastomosen, die Notwendigkeit einer intraoperativen Anastomosenrevision, ein anatomisch komplexer Situs oder arterielle und venöse Thromben [6, 7]. Der Misserfolg eines mikrovaskulären Transplantats ist ein dynamischer und oft multifaktorieller Prozess, der von einer durch Revisionsoperationen vollständig reversiblen Komplikation bis zum kompletten Transplantatversagen reichen kann [8]. Neben dem Verlust des Transplantats selbst und damit einhergehend der fehlenden Rekonstruktion führt ein Transplantatversagen zu weiteren Nachteilen und Limitationen, wie z. B. ein späterer Beginn einer adjuvanten Therapie [9, 10]. Typische Ursachen eines Misserfolges mikrovaskulärer Transplantate können vaskuläre Komplikationen, Blutungen, Hämatome, Fisteln oder Infektionen sein. Obwohl die venöse Insuffizienz die häufigste Komplikation darstellt, sind arterielle Durchblutungsstörungen aufgrund der schlechteren Revisions-Prognose die häufigste Ursache für einen Transplantatverlust [11, 12]. Daher ist ein adäquates und engmaschiges Perfusionsmonitoring von entscheidender Bedeutung, um Perfusionsprobleme so früh wie möglich zu erkennen und gegebenenfalls chirurgisch zu intervenieren, bevor irreversible Schäden am Transplantat auftreten. Um einen teilweisen oder vollständigen Verlust zu vermeiden, sollte das Transplantat unverzüglich chirurgisch revidiert werden, da frühzeitige Revisionsoperationen eine höhere Erfolgswahrscheinlichkeit mit sich bringen [7]. Nach Chao et al. sollte die perfekte Monitoring-Methode unter anderem präzise, objektiv, reproduzierbar, einfach zu interpretieren und nicht-invasiv sein [13]. Hierfür haben sich mehrere nicht-invasive und invasive Monitoring-

Methoden, wie z. B. verschiedene Doppler-Verfahren, Nahinfrarotspektroskopie, Mikrodialyse, Gewebeoxymetrie und die digitale Fotografie mittels Smartphones etabliert, wobei die klinische Beurteilung immer noch den Goldstandard des Transplantatmonitorings darstellt [14-16]. Ein wesentlicher Nachteil der klinischen Beurteilung ist die starke intra- und interindividuelle Untersucherabhängigkeit, die häufig subjektiven Einflüssen unterliegt und objektive klinische Kriterien nur bedingt erfassen kann. Außerdem ist eine gewisse klinische und chirurgische Expertise des Untersuchers erforderlich, um eine präzise Aussage über den Transplantatstatus treffen zu können. Da jedoch erfahrene Spezialisten im Rahmen des postoperativen Transplantatmonitorings nicht uneingeschränkt zur Verfügung stehen, können valide, Hard- und Software-basierte Monitoring-Methoden den weniger erfahrenen Untersucher bei der Interpretation des klinischen Transplantatstatus unterstützen [1]. Ein bereits etabliertes und gut dokumentiertes Verfahren zur postoperativen Beurteilung von Anastomosen ist das Monitoring mit der implantierbaren Mikro-Doppler-Sonographie (Cook-Swartz-Doppler) [17]. Metaanalysen konnten zeigen, dass durch das perioperative Monitoring mit einem Cook-Swartz-Doppler im Vergleich zur klinischen Beurteilung eine höhere Erfolgsrate bei mikrovaskulären Transplantaten erzielt werden kann. Eine mögliche Limitation kann in einer höheren Rate falsch-positiver Ergebnisse gesehen werden, was zu unnötigen Revisionsoperationen führen kann [18, 19]. Zusätzlich ist die Methode invasiv. Darüber hinaus ist die Mikro-Doppler-Sonographie ein weit verbreitetes Standardverfahren zur intraoperativen hämodynamischen Beurteilung bei Gefäßoperationen [20, 21]. Durch die ständige Neu- und Weiterentwicklung von Monitoring-Methoden wird versucht, den Limitationen der bereits etablierten Monitoring-Methoden entgegenzuwirken. In diesem Zusammenhang ist die hyperspektrale Bildgebung ein kontaktloses bildgebendes Verfahren für medizinische Anwendungen, welches den komplexen und multifaktoriellen Anforderungen des Transplantatmonitorings entspricht. Es wurde originär für die Messung der Gewebepfusion und Sauerstoffversorgung unterschiedlicher Gewebe entwickelt und kommt in dieser Funktion bereits zur Beurteilung unterschiedlicher Krankheitsbilder, wie dem diabetischen Fuß, Verbrennungen, Ulzera, Wundanalysen und auch beim Transplantatmonitoring zur Anwendung [22-26]. Technisch basiert die hyperspektrale Bildgebung auf der optischen Auswertung von Lichtspektren im sichtbaren- und Nahinfrarotbereich, die von einzelnen Gewebemolekülen remittiert werden. Der Nachweis von Wasser, Oxyhämoglobin und Desoxyhämoglobin lässt Rückschlüsse auf die Perfusion und Sauerstoffversorgung im Gewebe zu. Die hyperspektrale Bildgebung bietet zahlreiche Eigenschaften eines idealen Monitoring-Verfahrens. Als untersucherunabhängiges, nicht-invasives, nicht-ionisierendes und für Patienten und Untersucher sicheres Verfahren kann die hyperspektrale Bildgebung verschiedene Parameter der Gewebepfusion und Oxygenierung präzise, objektiv und reproduzierbar messen und könnte somit eine valide Monitoring-Methode für die intra- und

postoperative Beurteilung mikrovaskulärer Transplantate darstellen [1, 27, 28]. Bisher gibt es allerdings keine Studie, die die hyperspektrale Bildgebung quantitativ mit einer anderen gerätebasierten Methode zum Monitoring mikrovaskulärer freier Transplantate prä-, intra- und postoperativ in einem standardisierten Modell verglichen hat. In vorangegangenen Untersuchungen diente die klinische Beurteilung oder die klinische Beurteilung mit Unterstützung durch eine akustische Doppler-Sonographie als Referenzmethode zur Beurteilung eines mikrovaskulären Transplantats durch die hyperspektrale Bildgebung [6, 29]. In dieser Arbeit sollen absolute Messparameter der hyperspektralen Bildgebung mit absoluten Messparametern der Mikro-Doppler-Sonographie verglichen und korreliert werden, da bisher keine einheitlichen HSI-Cut-Off-Werte für ein Transplantatversagen existieren. Der Hauptunterschied zwischen den beiden Methoden besteht darin, dass die hyperspektrale Bildgebung im Bereich des kapillären Endstromgebiets der Transplantate misst, während die Mikro-Doppler-Sonographie die Perfusion im Bereich eines großkalibrigen Gefäßes direkt distal der Anastomose beurteilt.

1.2 Ziel der Dissertation

Das Ziel dieser Studie war der quantitative Vergleich der innovativen Methode der hyperspektralen Bildgebung mit dem etablierten Verfahren der Mikro-Doppler-Sonographie hinsichtlich einer Perfusionsbeurteilung mikrovaskulärer Transplantate und Anastomosen in einem *in-vivo* Kleintiermodell. Es sollte die Hypothese überprüft werden, dass die hyperspektrale Bildgebung eine Alternative zur Mikro-Doppler-Sonographie im Rahmen des Monitorings mikrovaskulärer Transplantate und Anastomosen darstellt.

2 Literaturdiskussion

2.1 Mikrovaskuläre Transplantate

Zur Rekonstruktion eines Gewebedefekts stehen drei Verfahren zur Verfügung: primärer Wundverschluss, gestielte und freie Transplantate. Die einfachste Form ist der primäre Wundverschluss nach Mobilisation und direktem Aneinanderlagern der Defektränder. Transplantate sind definiert als Transposition von Gewebe aus einer Spender- in eine Empfängerregion. Gestielte Transplantate bleiben über eine Gewebebrücke, die die Blutversorgung des Transplantats gewährleistet, mit der Spenderregion verbunden, wobei zwischen lokalen und regionalen/Fern-Lappenplastiken unterschieden wird. „Random pattern flaps“, wie z. B. lokale Rotations- oder Transpositions-lappenplastiken, sind dabei zufällig aus lokalen dermalen und subdermalen Gefäßplexus versorgte Hauttransplantate, die im Gegensatz zu „axial pattern flaps“ keinem definitiven Gefäß, von dem die Blutversorgung ausgeht, zugeordnet werden können [30-32]. Diese axiale Zuordnung zu einem bestimmten Gefäßstiel kann bei den regional-gestielten Transplantaten fortgeführt werden. Dabei entspringen aus einem bestimmten regionalen Ursprungsgefäß muskulokutane und septokutane Perforator-Gefäße, die ein bestimmtes Gewebeareal versorgen. Im Gegensatz zu mikrovaskulären Transplantaten entfällt zwar die Anastomosierung und der chirurgische Aufwand ist häufig geringer, regional gestielte Transplantate sind jedoch je nach Art und Länge des Transplantatstiels in ihrer Verlagerungstrecke und damit in ihrem Indikationsbereich limitiert. Sie stellen heutzutage eine Reserveoption beziehungsweise eine Alternative bei bestrahlten, voroperierten, kompromittierten oder Patienten mit einem reduzierten Gefäßstatus dar, bei denen eine mikrovaskuläre Rekonstruktion nicht oder nur mit erhöhtem Aufwand möglich ist. Es existiert eine Vielzahl an regional gestielten Transplantaten, der Pectoralis-major- und der Latissimus-dorsi-Lappen sind jedoch die mitunter am häufigsten verwendeten Transplantate. Der an der A. thoracoacromialis gestielte Pectoralis-major-Lappen dient der Rekonstruktion von zervikalen, intra- und extraoralen Defekten des unteren Gesichtsdrittels und des Oropharynx. Der Latissimus-dorsi-Lappen, dessen Versorgung über die A. thoracodorsalis gewährleistet wird, kann zur nuchalen, zervikalen und fazialen Defektrekonstruktion eingesetzt werden, aber auch dorsaler gelegene intraorale, oropharyngeale und Defekte an der Schädelbasis können mit diesem Transplantat gedeckt werden [32, 33]. Freie Transplantate, denen die avaskulären und die mikrovaskulären Transplantate zugeordnet werden, sind nach Entnahme (temporär) vollständig von der Gefäßversorgung getrennt. Avaskuläre Transplantate, wie Spalthaut-, Vollhaut- oder avaskuläre Knochentransplantate (z. B. avaskuläre Beckenkammspongiosa zur Alveolarkammaugmentation), werden nach Einbringen in die Empfängerregion zunächst ausschließlich durch Diffusion versorgt. Dagegen werden mikrovaskuläre Transplantate über einen Gefäßstiel, bestehend aus Arterie und Vene, mit Anschlussgefäßen in der

Empfängerregion anastomosiert und weisen damit direkt nach der Transplantation eine arterio-venöse Versorgung auf [34, 35]. Für diesen mikrovaskulären Gefäßanschluss wird in der Regel ein Operationsmikroskop oder eine Lupenbrille verwendet. Der Anschluss der Blutgefäße erfolgt unter Zuhilfenahme von Mikroinstrumenten mit speziellen Nadelhaltern, Pinzetten, Scheren und Dilatatoren, die dem Aufdehnen des Gefäßlumens dienen. Dazu kommen arterielle und venöse Gefäß-Clips und Approximator-Klemmen, die für eine bestmögliche Positionierung des Lappenstiel- und des Anschlussgefäßes bei End-zu-End-Anastomosen sorgen. Die mikrovaskuläre Gefäßnaht erfolgt zumeist mit einer atraumatischen Nadel und mit nicht-resorbierbarem Nahtmaterial in den Fadenstärken 8-0, 9-0 oder 10-0 [33]. Alternativ zur konventionellen mikrovaskulären Naht werden auch Gefäßkopplungssysteme zur mikrovaskulären Anastomosierung verwendet. Durch die Anwendung von Kopplungssystemen soll zum einen die Zeit für die Anastomosierung und damit die Ischämiezeit des Transplantats reduziert und zum anderen gerade bei venösen Anastomosen eine einfachere und sichere Durchführung erreicht werden [36]. Mikrovaskuläre Transplantate gehören seit ihrer klinischen Einführung in den 1970er Jahren zu den Standardverfahren der rekonstruktiven Chirurgie. In der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie liegt ihre Hauptindikation in der Rekonstruktion ausgedehnter intra- und extraoraler Defekte nach Tumorsektionen. Daneben werden auch Defekte nach Verbrennungs- und Explosionsverletzungen, Tierbissen oder Traumata mit mikrovaskulären Transplantaten rekonstruiert. Dabei werden Erfolgsraten mikrovaskulärer Transplantate von über 90 % beschrieben, was den Charakter eines Standardverfahrens unterstreicht [33, 37]. Je nach Art des Defekts (Weichgewebe, Knochen, Kombination), Lokalisation und Ziel der Rekonstruktion kann auf eine Vielzahl unterschiedlicher mikrovaskulärer Transplantate zurückgegriffen werden. Zusätzlich spielt die Erfahrung des Chirurgen mit dem jeweiligen Transplantat eine entscheidende Rolle bei der Transplantatwahl. Daneben sollte die Entnahmemorbidität in die Entscheidungsfindung mit eingebunden werden. Mikrovaskuläre Transplantate können nach ihrem anatomischen Aufbau unter anderem in faszio-, septo-, myo-, adipo- und osteomyokutane Transplantate eingeteilt werden. Faszio-, septo-, und adipokutane Transplantate werden bei oberflächlichen Weichgewebedefekten eingesetzt [33]. Zu den fasziokutanen Transplantaten gehören der Radialis- und Ulnaris-Lappen, mit denen z. B. Defekte der Zunge, des Mundbodens, der Wangeninnenseite und des Gaumens rekonstruiert werden können. Vorteile dieser Transplantate sind die einfache Transplantatentnahme und der lange Gefäßstiel des Radialis- und Ulnarislappens, der auch mit einem Anschlussgefäß der kontralateralen Seite anastomosiert werden kann. Hinzu kommt, dass die Patienten für die Transplantatentnahme nicht umgelagert werden müssen, wodurch das Transplantat parallel von einem zweiten OP-Team gehoben werden kann. Ein Nachteil dieser fasziokutanen Transplantate ist die auffällige und ästhetisch ungünstige Entnahmestelle, wobei deren

primärer lokalplastischer Wundverschluss häufig nicht möglich ist. Vor der Transplantatentnahme ist zwingend die Gefäßversorgung der Hand mit dem Allen-Test, dopplersonographisch oder (CT-/MR-) angiographisch zu überprüfen. Werden bestimmte Regionen der Hand ausschließlich von einem der beiden Gefäße (A. radialis oder A. ulnaris) versorgt, darf dieses nicht entnommen werden, da sonst die Gefahr von Nekrosen der Hand und damit einer nicht zu rechtfertigenden Entnahmemorbidity besteht [33, 38, 39]. Auch eine hyperspektrale Beurteilung einer bilateralen Gefäßversorgung der Hand ist möglich [40]. Der Scapula- und Parascapulalappen gehört zu den adipokutanen Transplantaten und dient der Rekonstruktion von Hautdefekten, aber auch in entepithelialisierter Form als sogenannter „buried flap“ dem subkutanen Weichgewebeaufbau. Eine Limitation dieser Transplantate liegt in der Notwendigkeit der intraoperativen Patientenumlagerung. Ein paralleles Vorgehen mit zwei OP-Teams ist daher nicht möglich, sodass von einer im Vergleich zur Anwendung eines Radialis- oder Ulnaris-Lappens verlängerten OP-Dauer auszugehen ist. Auf der anderen Seite ist ein primärer Verschluss der Entnahmestelle jedoch meist problemlos möglich [33, 41-44]. Ein weiteres adipokutanes Transplantat, das 1972 erstmals von McGregor und Jackson beschrieben wurde, ist der Leistenlappen („groin-flap“), der meist an der A. circumflexa ilium superficialis gestielt ist. Aufgrund der variablen Gefäßanatomie und der Kaliberschwäche der zuführenden Arterie wird der Leistenlappen mittlerweile eher selten in der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie verwendet [33, 45]. Der Oberarm-lappen wird den septokutanen Transplantaten zugeordnet. Er eignet sich zum einen für die Rekonstruktion von extraoralen Defekten, da der laterale Oberarmbereich oft ein ähnliches Hautkolorit wie die Gesichtshaut aufweist. Zum anderen können großvolumige intraorale Defekte, für die ein Unterarmtransplantat zu volumenschwach ist, mit einem Oberarm-lappen gedeckt werden. Eine Besonderheit ist die Möglichkeit, das Transplantat zusammen mit dem N. cutaneus brachii posterior, der zur Rekonstruktion des N. facialis in der Parotisregion genutzt werden kann, zu präparieren [46-48]. Müssen tiefe oder großflächige Defekte, die ein noch größeres Weichgewebevolumen erfordern, rekonstruiert werden, sind muskulokutane Transplantate das Mittel der Wahl. Dazu gehört der Latissimus-dorsi-Lappen, der als gestielter Lappen bereits im 19. Jahrhundert Anwendung fand [33]. Als mikrovaskuläres Transplantat ist der Latissimus-dorsi-Lappen aufgrund seiner variablen Gestaltungsmöglichkeiten für eine Vielzahl unterschiedlicher Indikationen geeignet. So können zwei Hautinseln oder osteomyokutane Variationen unter Mitnahme von am M. serratus anterior gestielter Rippen oder von Teilen der Scapula präpariert werden. Auch Rekonstruktionen des N. facialis oder des N. hypoglossus unter Einbezug des N. thoracodorsalis in das Transplantat sind möglich [33, 49]. Als weiteres muskulokutanes Transplantat kann der anterolaterale Oberschenkel- oder auch Vastus-lateralis-Lappen der Defektrekonstruktion von Gesichts- und großen Skalp- und Kalotten-, aber auch intraoralen Defekten dienen [50, 51]. Die Haut wird bei diesem Transplantat über

sogenannte Perforator-Gefäße, die dem R. descendens der A. circumflexa femoris lateralis entspringen, versorgt. Aufgrund ihrer unterschiedlichen anatomischen Position können die Perforator-Gefäße präoperativ doppler-sonographisch aufgesucht und markiert werden [33]. Alternativ ist eine Darstellung der Perforator-Gefäße mittels hyperspektraler Bildgebung möglich [52]. Neben dem originären muskulokutanen anterolateralen Oberschenkellappen existieren mehrere unterschiedliche Transplantatdesigns. Dazu gehören rein kutane und muskulofasziale Varianten oder auch ausgedehnte Chimären-Transplantate. Vorteile bestehen auch in der Möglichkeit das Transplantat primär auszudünnen oder zu entepithelialisieren [33, 53]. Weiterhin zählen der Rectus-abdominis- und der Gracilis-Lappen zu den muskulokutanen mikrovaskulären Transplantaten. Ist eine knöcherne Rekonstruktion erforderlich, stehen osteomyokutane oder muskuloossäre Transplantate zur Verfügung. In der Mund-, Kiefer und Gesichtschirurgie werden bevorzugt das Scapula-, das Beckenkamm- und das Fibula-Transplantat verwendet. In den letzten Jahren wird im Zusammenhang mit diesen knöchernen mikrovaskulären Transplantaten vermehrt auf CAD/CAM Verfahren gesetzt. Dies ist sowohl für die primäre als auch für die sekundäre Rekonstruktion möglich. Dazu erfolgt zunächst eine Schnittbildgebung der Defektregion, z. B. des Unterkiefers, sowie der Entnahmestelle, z. B. des Unterschenkels, meist in Form einer Computertomographie. Anhand derer kann mit Hilfe einer Planungssoftware eine virtuelle Operationsplanung mit Festlegung der Resektionsgrenzen durchgeführt werden. Auf Grundlage der Planung werden Resektionsschablonen („Cutting guides“) hergestellt, die während der Operation beim Patienten die knöchernen Resektionsgrenzen sowohl am Kiefer als auch an der Entnahmestelle vorgeben. Als zusätzliche Option können auch individuelle Osteosyntheseplatten im Sinne patientenspezifischer Implantate (PSI) geplant werden [33, 54-57]. Daneben besteht die Möglichkeit der Insertion dentaler Implantate in den transplantierten Knochen, um eine kaufunktionelle Rehabilitation der Patienten zu ermöglichen. Hierbei kann die Implantation entweder im selben Eingriff wie die Transplantation erfolgen, im Prinzip schon extraoral vor der eigentlichen Transplantation, wenn das Transplantat zwar präpariert, aber noch über die Gefäße im Bereich der Entnahmestelle gestielt ist. Die Alternative ist die Spätimplantation nach Einheilen des mikrovaskulär anastomosierten Transplantats. Bei einer virtuellen Planung des gesamten Transplantats kann bereits primär die prothetisch bestmögliche Position der Implantate mitgeplant und realisiert werden [33, 58, 59]. Das knöcherne Scapula-Transplantat ist wie der adipokutane Scapula-Lappen an der A. circumflexa scapulae direkt bzw. wenn ein längerer Gefäßstiel benötigt wird über die A. circumflexa scapulae an der A. subscapularis gestielt. Der ossäre Anteil des Transplantats entspricht der Margo lateralis der Scapula [60]. Ein Vorteil dieses Transplantats ist die Möglichkeit der weitestgehend unabhängigen Verschiebung des knöchernen Anteils gegenüber dem Weichgebeanteil des Lappens. Daneben ist die Präparation eines langen

Gefäßstiels und ein primärer lokalplastischer Verschluss der Entnahmestelle möglich. Ein Nachteil ist die häufig erforderliche intraoperative Umlagerung [33]. Das Beckenkamm-Transplantat eignet sich für große knöcherne Defekte des Ober- und Unterkiefers. Aufgrund der Form des Beckenkamms ist eine annähernd genaue anatomische Rekonstruktion von Defekten an verschiedenen Stellen des Ober- und Unterkiefers bis zur Hemimandibulektomie erfolgversprechend, bei der Unterkieferrekonstruktion auch besonders in Bezug auf die Höhe und Breite des rekonstruierten Knochens im Vergleich zum Fibula- oder Scapula-Transplantat. Sowohl eine Gestaltung mit als auch ohne Hautinsel ist möglich. Stielarterien können die A. circumflexa ilium profunda und die A. circumflexa ilium superficialis sein. So ist eine sichere Versorgung des Knochen-Muskel-Anteils meist über die die A. circumflexa ilium profunda gegeben, während der kutane Transplantatanteil nicht immer über dieses Gefäß mitversorgt wird. Auch der venöse Abfluss des osteomyokutanen Beckenkammtransplantats kann sich als problematisch darstellen, wenn dieser nicht zusätzlich über die oberflächliche V. circumflexa ilium superficialis gewährleistet wird [33, 61]. Daneben steht der Möglichkeit einer anatomisch exakten Defektrekonstruktion eine möglicherweise erhebliche Entnahmemorbidität mit der Gefahr massiver arterieller Blutungen oder Beckenfrakturen gegenüber [62]. Sobald die Länge der knöchernen Rekonstruktion die Hälfte des Unterkiefers übersteigt, ist ein Fibula-Transplantat erforderlich. Die Grundvoraussetzung für eine so große knöcherne Spannweite besteht darin, die knöcherne Fibula in mehrere gestielte Segmente zu trennen, sodass eine Transplantatlänge von bis zu 30 cm und eine komplette Unterkieferrekonstruktion mit einem einzelnen Fibula-Transplantat möglich ist [33, 63]. Im Vergleich zur Transplantatlänge kann dieses Transplantat in der Knochenhöhe limitiert sein. Dieses Problem kann durch ein Double-barrel-Fibula-Transplantat, bei dem zwei Fibula-Segmente zum Erreichen einer anatomischen Unterkieferhöhe übereinandergestapelt transplantiert werden, umgangen werden [64]. Das zuführende Gefäß des Fibula-Transplantats ist die A. peronea. Vor Entnahme sollte eine angiographische Darstellung mit der Frage nach einer ausreichenden Drei-Gefäß-Versorgung des Unterschenkels aus A. peronea, A. tibialis anterior und A. tibialis posterior erfolgen. Bei unzureichender Gefäßversorgung aufgrund einer variablen Gefäßanatomie oder einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit mit der Gefahr einer postoperativen Minderversorgung des Fußes darf das Fibula-Transplantat nicht entnommen werden [65]. Die Hautinsel wird von Perforator-Gefäßen versorgt, die entweder muskulokutan oder septokutan verlaufen und vor allem im distalen Bereich der Fibula sicher vorkommen. Ein weiterer Vorteil dieses variablen Transplantats besteht in der Möglichkeit der Präparation zweier Hautinseln, die beispielsweise sowohl der intraoralen Schleimhaut- als auch der extraoralen Gesichtshaut-Rekonstruktion eines durchgängigen Defektes dienen können [63]. Neben der Art eines mikrovaskulären Transplantats wird zwischen einer primären Rekonstruktion, die im gleichen Eingriff wie die Tumorresektion erfolgt, und einer Sekundärrekonstruktion im Rahmen eines

Folgeeingriffes unterschieden. Bei der primären Rekonstruktion sind keine zweite Intubationsnarkose und Operation nötig. Dazu kommt, dass das Gewebe und die Anatomie durch eine adjuvante Radiatio oder durch Narben nicht verändert sind, was die Rekonstruktion erschweren kann. Ein ausschlaggebender Vorteil der Sekundärrekonstruktion ist, dass zunächst eine vollständige histopathologische Aufarbeitung des resezierten Materials erfolgen kann. So ist bei Auftreten einer R1-Situation die gezielte Nachresektion möglich. Daneben werden im Falle einer adjuvanten Radiatio bei der Sekundärrekonstruktion die Transplantate nicht mitbestrahlt. Gerade im Oberkiefer und Mittelgesicht kann bei ausbleibender Primärrekonstruktion zunächst eine rein defektprothetische oder epithetische Versorgung versucht werden. Hierbei ist auch im Rahmen der Tumornachsorge eine bessere Lokalrezidiv-Erkennung möglich [33, 57, 66, 67].

2.2 Komplikationen und Transplantatversagen

Bei mikrovaskulären Transplantaten wird zwischen Komplikationen an der Entnahmestelle und im Bereich des Defektes unterschieden. Die Entnahmemorbidität ist zunächst abhängig von der Art des Transplantats. Beispielsweise ist beim Scapula- oder Latissimus-dorsi-Lappen meist ein primärer Wundverschluss des Entnahmedefektes möglich, während die Entnahmestelle der Unterarm-Lappen in der Regel mit Voll- oder Spalthauttransplantaten gedeckt wird, was eine zusätzliche Wundfläche bzw. eine weitere Entnahmestelle mit sich bringt. In diesen Fällen können ausgedehnte Defektnarben zurückbleiben. Schwerwiegendere Komplikationen in der Entnahmeregion können vaskulär oder neurologisch bedingt sein, z. B. Ischämien nach Entnahme der A. radialis. Auch bei anderen Transplantat-Entnahmestellen können z. B. sensorische Hyp-, Par- und Dysästhesien und seltener motorische Nervenschäden mit Funktionsstörungen auftreten, die sich nach Entnahme eines Unterarm-Transplantats an der Hand und bei Präparation eines Fibula-Transplantats am Fuß manifestieren. Daneben können die Entnahme eines Fibula- oder Beckenkamm-Transplantats eine veränderte postoperative Gangart oder die Präparation eines Scapula-Transplantats eine eingeschränkte Schulterbeweglichkeit verursachen. Eine weitaus häufigere Komplikation ist die verzögerte Wundheilung oder sogar Wundheilungsstörung, die zum Teil bei bis zu 20 % der Entnahmestellen eines Unterarm-Transplantats auftritt und auch bei anderen mikrovaskulären Transplantaten die mitunter häufigste Entnahmemorbidität darstellt [68, 69]. Obwohl diese Komplikationen an der Entnahmestelle mit starken Beeinträchtigungen für den Patienten verbunden sein können, bringen Komplikationen im Bereich des Transplantats häufig noch schwerwiegendere Folgen bis hin zum vollständigen Transplantatversagen mit sich. Insgesamt geht zwar der mikrovaskuläre Gewebettransfer im Kopf-Hals-Bereich mit einer hohen Erfolgsrate einher, dennoch treten regelmäßige Komplikationen auf, die einer frühzeitigen Diagnose und Therapie bedürfen, um das Transplantatüberleben zu gewährleisten. Die Gesamthäufigkeit von Komplikationen variiert in der Literatur in Abhängigkeit der zugrundeliegenden Definition einer Komplikation stark und reicht vom einstelligen Prozentbereich bis zu fast 60 % [12, 70-73]. Die schwerwiegendste Komplikation eines kompletten Transplantatverlustes beziffern Shen et al. in einem systematischen Review mit über 44.000 eingeschlossenen mikrovaskulären Transplantaten mit einer Gesamthäufigkeit von 2,1 % und mit einer Häufigkeit im Kopf-Hals-Bereich von 3 %. Ungefähr 6 % aller Transplantate mussten dabei im postoperativen Verlauf revidiert werden [74]. Als insgesamt am häufigsten auftretende Komplikationen werden Wundheilungsstörungen, Fisteln, die Exposition von Osteosynthesematerial und Infektionen beschrieben. Darüber hinaus stellen vaskuläre Komplikationen, wie arterielle Perfusionsstörungen und venöse Thrombosen, Blutungen, Hämatome und der mechanische Gefäßverschluss, zum Beispiel durch Lappenstieldrehung, Ursachen des Transplantatversagens dar. Dabei sind vaskuläre

Komplikationen die Hauptursache des Transplantatverlusts. Arterielle Durchblutungsstörungen weisen aufgrund der im Vergleich zu anderen Komplikationen reduzierten Revisionsrate die schlechteste Prognose auf. Es wurden verschiedene Faktoren identifiziert, die das Risiko eines Transplantatverlustes erhöhen können, wobei die verfügbare Evidenz zum Teil widersprüchlich erscheint und kritisch betrachtet werden sollte. Zu den patientenabhängigen und -unabhängigen Faktoren zählen unter anderem die Erfahrung des Chirurgen, die Art des mikrovaskulären Transplantats, eine Operationsdauer von mehr als acht Stunden, die Notwendigkeit einer mehrfachen Anastomosierung, schwierige mikrovaskuläre Anastomosen und ein anatomisch komplexer, voroperierter oder vorbestrahlter OP-Situs [9-12, 75, 76]. Führt eine solche Komplikation zum Transplantatversagen, so hat dies weitreichende Folgen. Der Defekt ist danach ohne Rekonstruktion oder Wundabdeckung, wodurch meist weitere operative Eingriffe in Intubationsnarkose folgen müssen und Möglichkeiten der sekundären Rekonstruktion unter Umständen reduziert sind. Zusätzlich kommt es zu einer prolongierten Hospitation und zu einer höheren finanziellen Belastung des Gesundheitssystems. Meist ist das Therapieergebnis des Patienten schlechter. Die Wundheilung ist verzögert, wodurch eine möglicherweise indizierte adjuvante Strahlen- oder Chemotherapie später starten und damit nicht im leitliniengerechten Strahlenfenster abgeschlossen werden kann, was die onkologische Prognose des Patienten reduziert [9, 10, 57]. Die frühzeitige Diagnose und schnellstmögliche Therapie der jeweiligen Komplikation sind ausschlaggebend für das Transplantatüberleben. Aus diesem Grund ist ein engmaschiges postoperatives Monitoring mikrovaskulärer Transplantate obligat. Darüber hinaus werden primärpräventive Maßnahmen ergriffen, um schwerwiegenden Komplikation zu vermeiden. Dazu zählt die perioperative antikoagulative und thrombozytenaggregations-hemmende Therapie, vor allem mit unfractionierten oder niedermolekularen Heparinen und Acetylsalicylsäure, in prophylaktischen und therapeutischen Dosierungen, systemisch oder topisch appliziert und in zum Teil sehr unterschiedlichen Therapieregimen. Die Evidenz in Bezug auf eine bestimmte perioperative gerinnungshemmende Therapie ist eher gering, sodass zum einen keine antikoagulative Therapie über die gewöhnliche perioperative Thromboseprophylaxe hinaus empfohlen wird und dass zum anderen die gerinnungshemmenden Konzepte in der mikrovaskulären Kopf-Hals-Chirurgie patientenindividuell und risikoadaptiert gestaltet werden sollten. Ergänzend dazu ist eine Normothermie, ein Ausgleich eines Volumendefizits und eine zufriedenstellende perioperative Analgesie anzustreben. Ein ausreichend hoher Blutdruck dient der adäquaten Lappenperfusion und sollte im Falle einer Hypotension eher durch Katecholamin- als durch Volumentherapie aufrechterhalten werden. Blutprodukte sollten gemäß geltender Transfusionsrichtlinien verabreicht werden [77-80]. Abgesehen davon spielen die chirurgische Technik, die Auswahl des Transplantats und auch des geeigneten Anschlussgefäßes eine

nicht unerhebliche Rolle für den Erfolg eines mikrovaskulär anastomosierten Transplantats [81].

2.3 Monitoring-Methoden

2.3.1 Klinische Beurteilung

Die klinische Beurteilung gilt immer noch als Goldstandard und wird sowohl in Deutschland als auch weltweit am häufigsten zum postoperativen Monitoring mikrovaskulärer Transplantate eingesetzt. Bei der klinischen Beurteilung wird das mikrovaskuläre Transplantat visuell und taktil begutachtet und unterschiedliche Parameter, wie z. B. die Farbe, Farbveränderungen, Konstitution, Hautturgor und die Rekapillarierungszeit, erhoben [82, 83]. Oberflächlich verlaufende Stielarterien, z. B. beim Radialis-Lappen, können palpiert werden. Bei Unklarheiten dieser Parameter kann darüber hinaus eine Feinnadelpunktion mit einer Bewertung des anschließenden Blutaustrittes auf Zeit bis zum Auftreten der Blutung, Menge und Farbe des Blutes erfolgen. Die klinische Beurteilung ist nicht-invasiv, einfach und schnell anzuwenden, sicher für Untersucher und Patienten und geht als etabliertes Verfahren mit einer hohen Transplantat-Erfolgswahrscheinlichkeit einher [14, 83]. Dem gegenüber stehen die inter- und intraindividuelle Untersucherabhängigkeit. Eine Beurteilung von „buried flaps“ ist nicht möglich und bei veränderter Hautkonstitution oder dunklerer Hautfarbe kann die Beurteilung erschwert sein. Zusätzlich ist eine gewisse Erfahrung erforderlich, um den Zustand eines mikrovaskulären Transplantats adäquat klinisch bewerten zu können [83]. Um das klinische Monitoring von „buried flaps“ zu ermöglichen, können auch Transplantat-Hautinseln, die zur Defektrekonstruktion nicht zwangsläufig erforderlich sind, mitpräpariert werden, anhand derer dann die Situation des gesamten Transplantats beurteilt werden kann [83-85]. Häufig wird die Methode des klinischen Monitorings dopplersonographisch ergänzt. Typischerweise wird dabei ein bi- oder triphasisches arterielles Flusssignal detektiert. Ändert sich dieses, kann ein Perfusionsproblem ursächlich sein. Dabei kann ein monophasisches arterielles Signal ein früher Hinweis auf einen Arterienverschluss und ein sogenannter „Wasserhammerpuls“ ein spätes Zeichen für eine venöse Stauung darstellen. Die Frühphase der venösen Stauung kann durch die akustische Doppler-Sonographie zumeist nicht erfasst werden. Fehlt das Signal komplett, kommen sowohl vollständige arterielle als auch venöse Gefäßverschlüsse in Frage [83, 86]. Als einfaches, nicht-invasives, kostengünstiges und gut verfügbares, aber wenig spezifisches, gerätebasiertes Verfahren ist die handgehaltene akustische Dopplersonographie in Ergänzung zur klinischen Beurteilung eine etablierte Monitoring-Methode bei mikrovaskulären Transplantaten [83, 87].

2.3.2 (Mikro-) Doppler-Sonographie

Die doppler-sonographischen Messmethoden beruhen auf dem Doppler-Effekt. Unter Zuhilfenahme dieses physikalischen Prinzips können verschiedene Parameter der intravasalen Perfusion bestimmt werden (s. Material und Methoden) [88, 89]. Das gemessene

Blutflussignal wird in ein akustisches oder visuelles Signal transferiert, wodurch eine Beurteilung des aktuellen arteriellen und venösen Blutflusses und damit ein Echtzeit-Monitoring der Anastomosen mikrovaskulärer Transplantate möglich wird. Eine der apparativen Standardmethoden ist der implantierbare Cook-Swartz-Mikro-Doppler. Dieser besteht aus einer 20 MHz Mikro-Doppler-Sonde, die intraoperativ nach Anastomosierung des Lappenstiels über eine Silikonmanschette an einer Arterie oder Vene im Bereich der Anastomose angebracht wird. Die Doppler-Sonde ist über ein Kabel mit dem Monitoring-System verbunden und verbleibt für die postoperative Überwachungsphase in-situ. In dieser Zeit kann über akustische und visuelle Signale der Blutfluss des jeweiligen Gefäßes überwacht werden [17]. Nach Ablauf der Transplantat-Monitoring-Phase wird vom Hersteller empfohlen, die Sonde durch leichten Zug am Kabel zu entfernen, wobei die Silikonmanschette in-situ verbleibt. Im Gegensatz dazu wird von einigen Autoren die Durchtrennung und die anschließende subkutane Positionierung des Kabelrests postuliert, um einen Zug auf die Gefäße, eine Verletzung der Anastomose und eine Kompromittierung des Transplantats zu vermeiden [90]. Die Mikro-Doppler-Sonde kann sowohl an der Arterie als auch an der Vene positioniert werden. Dabei scheint das pulsatile arterielle Signal gerade vom weniger erfahrenen Untersucher einfacher beurteilbar zu sein als das kontinuierliche venöse Signal. Dazu kommt, dass die venöse Doppler-Überwachung vergleichsweise häufiger falsch-positive Messungen anzeigt, was zu überflüssigen Revisions-Operationen führen kann [91, 92]. Dem gegenüber wird der arteriellen Doppler-Überwachung eine verzögerte Detektion der venösen Stauung zugerechnet, während die venös positionierte Doppler-Sonde sowohl venöse als auch arterielle Perfusionsstörungen frühzeitig erkennen kann [93]. Zum Teil wird gerade bei ossärem Gewebetransfer das arterielle Doppler-Monitoring empfohlen, da bei Knochentransplantaten der venöse Rückstrom teilweise über das Kieferknochenmark erfolgt, wodurch der venöse Rückstrom über die anastomosierte Stielvene sehr gering ausfallen kann [92]. Ein großer Vorteil des Verfahrens ist die kontinuierliche Überwachung der Transplantatperfusion. Die Mikro-Doppler-Sonographie ist einfach zu interpretieren, untersucherunabhängig und wird seit Jahren erfolgreich als gerätebasiertes Monitoring-Verfahren in der mikrovaskulären Transplantatchirurgie eingesetzt. Nachteile sind die Invasivität durch die über mehrere Tage einliegende Sonde, was eine mögliche Eintrittspforte für Infektionserreger darstellen kann. Dazu ist die Gefahr einer Anastomosen-Verletzung bei Entfernen der Mikro-Doppler-Sonde nicht mit letzter Sicherheit auszuschließen, wobei das Verfahren jedoch eine insgesamt hohe Patientensicherheit aufweist [90]. Im Vergleich zum Goldstandard der klinischen Transplantatbeurteilung ist auch ein Monitoring von subkutan liegenden „buried flaps“ möglich. Beispielsweise konnten Chang et al. in einer Metaanalyse die höhere Effektivität des implantierbaren Cook-Swartz-Dopplers mit einer geringeren Rate von Transplantatversagen und einer höheren Rate erfolgreicher Revisions-Operationen im

Vergleich zum klinischen Monitoring nachweisen [18]. Eine neuere Version des implantierbaren Mikro-Dopplers ist der sogenannte „Flow coupler“, ein Gefäßkopplungssystem für mikrovaskuläre Anastomosen in das eine 20 MHz Mikro-Doppler-Sonde bereits integriert ist. In einer aktuellen Studie zeigte sich der „Flow coupler“ als valide Monitoring-Option, die gegenüber dem klinischen Monitoring in Bezug auf die „Salvage“-Rate bei mikrovaskulären Transplantaten überlegen sein kann [94]. Auch mithilfe der Farbduplexsonographie können mikrovaskuläre Transplantate beziehungsweise Anastomosen gemonitort werden. Darüber hinaus wird die Farbduplexsonographie bereits präoperativ zum Aufsuchen und zur Beurteilung von Perforator-Gefäßen eingesetzt. Bei diesem Verfahren wird das ermittelte Doppler-Signal farbig visualisiert, je nach Blutflussrichtung meist blau oder rot, wodurch der Blutfluss innerhalb von anastomosierten Gefäßen beurteilt werden kann. Dieses Verfahren ist etabliert, nicht-invasiv und sicher. Allerdings ist es untersucherabhängig und ein kontinuierliches Monitoring, wie mit der implantierbaren Mikro-Doppler-Sonographie, ist nicht möglich [83, 95, 96]. Die Laser-Doppler-Flowmetry nutzt ebenfalls den Doppler-Effekt. Bei diesem Verfahren wird jedoch Laserlicht anstelle von Schallwellen zur Messung über ein optisches Kabel ausgesendet. Tritt dieses Licht in Wechselwirkung mit einem bewegten Objekt, bei der Perfusionsmessung mit korpuskulären Blutbestandteilen, so ändert sich die Frequenz und damit die Farbe des rückgestreuten Lichts, wobei diese Frequenzänderung von den Geschwindigkeiten der sich bewegenden Objekte abhängt [97-99]. Die Technik ist nicht-invasiv, kontinuierlich und scheint mit einer hohen Sensitivität und Spezifität zum Monitoring mikrovaskulärer Transplantate bis zu einer Gewebetiefe von zirka 8 mm gut geeignet zu sein. Daneben kann unter anderem zwischen arteriellen und venösen Perfusionsstörungen unterschieden werden. Um die Zuverlässigkeit und Genauigkeit weiter zu erhöhen, kann die Laser-Doppler-Flowmetry mit der Gewebe-Spektrometrie kombiniert werden [97, 98, 100]. Darüber hinaus ist es auch möglich mit dem Laser-Doppler-Prinzip im Rahmen des Laser-Doppler-Imagings die Perfusion, ähnlich wie bei der hyperspektralen Bildgebung, auf einem vordefinierten Gewebeareal flächig darzustellen [101, 102].

2.3.3 Nahinfrarotspektroskopie

Bei Monitoring-Methoden, die das Prinzip der Nahinfrarotspektroskopie (NIRS) nutzen, wird Gewebe mit elektromagnetischer Wellenstrahlung aus dem Nahinfrarotbereich bestrahlt und deren selektive Absorption durch Hämoglobin gemessen. Dabei wird aus dem vom Gewebe reflektierten Licht das Verhältnis zwischen oxygeniertem und desoxygeniertem Hämoglobin und damit die Gewebesauerstoffsättigung kontinuierlich bestimmt. Diese ist, wie die Gewebesauerstoffsättigung StO_2 , die durch die hyperspektrale Bildgebung bestimmt wird, abhängig von der aktuellen Gewebepfusion, die durch das lokale Sauerstoffangebot und den Sauerstoffverbrauch limitiert wird [103-105]. Zur Messung wird ein Sensor direkt auf der

Hautinsel des mikrovaskulären Transplantats positioniert und verbleibt dort während der gesamten postoperativen Monitoring-Phase. Daneben ist ein Monitoring von „buried flaps“ je nach Sensor und Messtiefe bis zu 20 mm begrenzt möglich [13]. Absolute StO₂-Cut-off-Standardwerte, die ein Transplantatversagen definieren, existieren nicht. Eine vaskuläre Komplikation wird vermutet beziehungsweise die Indikation zu einer Revisions-Operation wird gestellt, wenn die Gewebesauerstoffsättigung im Vergleich zu einem Ausgangswert über ein gewisses Maß hinaus abfällt. Ein Sättigungsabfall von 20 % für mehr als 60 min wird als Perfusionsproblematik angesehen, aber auch ein StO₂-Wert von unter 30 % gilt als Indikator für ein Perfusionsproblem [103, 105]. Durch alleiniges StO₂-Monitoring ohne Zuhilfenahme weiterer diagnostischer Parameter, wie der Hämoglobin-Konzentration, ist eine Unterscheidung zwischen arterieller und venöser Perfusionsproblematik zwar möglich, aber schwierig [86, 106]. Eine intraoperative Evaluation des Transplantats mittels Nahinfrarotspektroskopie war lange nicht möglich, da keine sterilen Sensoren verfügbar waren. Mittlerweile existieren jedoch NIRS-Messgeräte, die auch eine intraoperative Beurteilung erlauben. Beispielsweise konnte die Darmperfusion im Vergleich zur Indocyaningrün-Angiographie und zur klinischen Beurteilung erfolgreich evaluiert werden, aber auch ein Monitoring mikrovaskulärer Transplantate kann intra- und postoperativ durchgeführt werden [107, 108]. Darüber hinaus können auch größere Transplantatflächen, ohne dass ein Sensor direkten Kontakt zum Gewebe hat, beurteilt werden. Dabei erfolgt zwar kein kontinuierliches Monitoring, mit den intraoperativen Einzelaufnahmen können jedoch minder-perfundierte Transplantatareale, die mit im Verlauf auftretenden Nekrosen korrelieren, identifiziert werden [109]. Insgesamt ist die Nahinfrarotspektroskopie ein sensitives und spezifisches Verfahren zum postoperativen Monitoring mikrovaskulärer Transplantate, das jedoch mit hohen Anschaffungs- und hohen Sensor-Kosten verbunden ist [105].

2.3.4 Indocyaningrün-Angiographie

Die Indocyaningrün (ICG) -Angiographie ist als Fluoreszenzangiographie ein optisches bildgebendes Verfahren zur Gefäß- und Perfusionsdarstellung. Dazu wird der fluoreszierende Farbstoff Indocyaningrün intravenös injiziert und bindet zum Großteil an Plasmaproteine. Darüber verteilt sich der Farbstoff ICG mit dem Herzminutenvolumen im Blutkreislauf des Patienten und wird während der angiographischen Darstellung im Bereich der zu messenden Region mit Licht im Nahinfrarotbereich bestrahlt und damit zur Fluoreszenz angeregt. Die dadurch emittierte elektromagnetische Wellenstrahlung weist einen größeren Wellenlängenbereich als die initial eingesetzte im Nahinfrarot-Bereich auf. Durch optische Filter kann in bestimmten Wellenlängenbereichen das Anregungslicht unterdrückt werden, sodass nur die fluoreszierende Strahlung detektiert wird. Die Eliminierung erfolgt mit einer Halbwertszeit von zwei bis vier Minuten rein biliär [20]. Ursprünglich wurde das Verfahren in

der kardiologischen und hepatologischen Funktionsdiagnostik eingesetzt. Heute gehört die Fluoreszenzangiographie mit verschiedenen Fluoreszenzfarbstoffen zur Standarddiagnostik in der Ophthalmologie und wird hier zur spezifischeren chorioidalen und retinalen Gefäßdiagnostik eingesetzt, wenn die Funduskopie an ihre Grenzen gerät. Indocyaningrün dient als Fluoreszenzfarbstoff vor allem der selektiveren Darstellung der Aderhaut [110, 111]. In der Neurochirurgie wird die ICG-Angiographie zur intraoperativen Gefäßdarstellung und in der Herz- und Gefäßchirurgie zur Beurteilung von Bypässen eingesetzt. Daneben ist eine Detektion von Sentinel-Lymphknoten mithilfe der ICG-Angiographie beschrieben [112]. Auch im Zusammenhang mit mikrovaskulären Transplantaten hat das Verfahren eine breite Anwendungsmöglichkeit. Präoperativ ist mit der ICG-Angiographie die Detektion von Perforator-Gefäßen möglich. Darüber hinaus kann intraoperativ die Qualität der mikrovaskulären Anastomosen mit Darstellung möglicher Stenosen und die Transplantatmikrozirkulation beurteilt werden. Nach der Lappenpräparation kann mit dem Verfahren eine Vorhersage möglicher nekrotischer Areale im späteren Verlauf getroffen werden. Werden diese minder-perfundierten Areale bereits nach der Transplantatpräparation und vor Absetzen des Transplantats entfernt, kann eine spätere Teilnekrose des Transplantats verhindert werden [113]. Postoperativ kann das Transplantatmonitoring in regelmäßigen Abständen fortgesetzt werden. Wird dabei eine Perfusionsproblematik detektiert, ist während der Revisions-Operation eine Darstellung von Mikrothromben und stenosierter Gefäßabschnitte mithilfe der ICG-Angiographie möglich [114]. In der klinischen Routine wird die ICG-Angiographie als postoperative Monitoring-Methode bisher eher selten angewendet, kann aber in Kombination mit der klinischen Untersuchung möglicherweise dazu beitragen vaskuläre Komplikationen frühzeitiger zu erkennen [115, 116]. Aktuell fehlen jedoch noch hochwertige Studien, um eine valide und evidenzbasierte Aussage über die Wertigkeit der ICG-Angiographie im Rahmen des postoperativen Monitorings treffen zu können [83]. Zwar weist das Verfahren aufgrund der Notwendigkeit der intravenösen Applikation von Indocyaningrün im Gegensatz zu anderen Monitoring-Methoden eine nicht zu unterschätzende invasive Komponente auf, die Rate unerwünschter Nebenwirkungen des ICGs ist allerdings sehr gering. Dabei wurden in äußerst seltenen Fällen Nebenwirkungen wie Übelkeit, Hautveränderungen, lokale Gewebenekrosen, Nervenschäden, aber auch pulmonale, kardiale, neurologische und schwerwiegende anaphylaktische Reaktionen beschrieben [117].

2.3.5 Hyperspektrale Bildgebung

Die hyperspektrale Bildgebung (Hyperspectral Imaging; HSI) ist ein optisches Verfahren, das das Prinzip der Spektroskopie mit dem der Bildgebung vereint, wobei neben dem Wellenlängenbereich des sichtbaren Lichts auch elektromagnetische Wellenstrahlung im (Nah-) Infrarot- und ultravioletten Bereich miteinbezogen wird. Damit ist es möglich das rot-

grün-blau (RGB) Spektrum im Bereich von ca. 400-700 nm, aber auch Wellenlängenbereiche knapp unter 400 nm und über 700 nm zu detektieren und auszuwerten [118-120]. Das Prinzip der Spektroskopie zerlegt elektromagnetische Wellenstrahlung nach einer bestimmten Eigenschaft, beispielsweise der Wellenlänge. Die Intensitätsverteilung der einzelnen Wellenlängen wird dabei als Spektrum bezeichnet. Zumeist wird die Spektroskopie angewendet, um chemische oder strukturelle Aussagen über Materie treffen zu können, nachdem diese mit elektromagnetischer Wellenstrahlung in Kontakt getreten ist [120]. Bei Wechselwirkung zwischen elektromagnetischer Wellenstrahlung und Materie kommt es materialspezifisch zu einem charakteristischen Maß an Absorption, Reflexion und Streuung der Strahlung, wodurch Rückschlüsse auf die Art des Materials und dessen Eigenschaften gezogen werden können [118]. Die digitale Bildgebung hingegen ist ein Verfahren, wobei eine gemessene Eigenschaft ortsabhängig auf einer Bildmatrix visualisiert wird. Dabei ist die einfachste Form der digitalen Bildgebung eine zweidimensionale Kodierung bei Grauwertbildern. Bei der klassischen digitalen Fotografie mit Farbbildern werden jedem Pixel drei Zahlenwerte (für rot, grün, blau) zugeordnet, sie ist damit dreidimensional. Diese Kodierung wird bei multi- und hyperspektralen Systemen um bis zu mehrere hundert Dimensionen erweitert, sodass dann ein digitaler Pixel nach spektraler Zerlegung eines elektromagnetischen Signals durch ein komplettes Wellenlängenspektrum beschrieben wird. Durch Kombination der Prinzipien der Spektroskopie und der digitalen Bildgebung wird dabei die spektrale Information orts aufgelöst visualisiert [118, 120, 121]. Das heißt, dass das hyperspektrale Bildgebungssystem einen dreidimensionalen Datenwürfel (3D-HyperCube) erzeugt, wobei die erste und zweite Dimension der Ortsauflösung auf der Bildmatrix dienen und die dritte Dimension die hyperspektrale Information, also die Intensitätsverteilung der einzelnen Wellenlängen elektromagnetischer Strahlung, die von einem bestimmten Ort des Objekts während der Aufnahme remittiert wurden, enthält [121]. Die aus der remittierten elektromagnetischen Strahlung gemessene hyperspektrale Information wird aus den Remissionsspektren der einzelnen Gewebearten zusammengesetzt. Dabei steht im perfundierten Gewebe die Absorption der Strahlung durch Hämoglobin, gekennzeichnet durch die charakteristischen Absorptionsspektren von oxygeniertem und desoxygeniertem Hämoglobin, im Vordergrund, während die Streuung hauptsächlich durch andere Gewebeanteile (z. B. Kollagen) verursacht wird. Auf dieser Grundlage können aus den Remissionsspektren Hämoglobin-basierte Parameter berechnet werden, die eine Aussage über die aktuelle Gewebepfusion liefern. Zu diesen Parametern gehört die Gewebesauerstoffsättigung StO_2 , berechnet aus den Wellenlängenspektren im Bereich von 570–590 nm und 750–770 nm als Maß für die oberflächliche Perfusion bis zu 0,5–1 mm Gewebetiefe. Dazu kommt der Tissue Hemoglobin Index THI, der die relative Konzentration des Gesamthämoglobins (oxygeniertes und desoxygeniertes Hämoglobin) bis zu einer Tiefe

von 0,5–1 mm angibt und mithilfe der Remissionsspektren in den Bereichen 530–590 nm und 785–825 nm bestimmt wird. Die geringe Gewebetiefe dieser beiden Parameter liegt in den spektralen Bereichen, mit denen sie berechnet werden, begründet. Diese befinden sich vor allem im Bereich des sichtbaren Lichts, das bereits in den oberflächlichen Gewebeschichten einer hohen Absorption durch Hämoglobin unterliegt. Der Parameter NIR Perfusion Index (NPI), der eine Aussage über die tiefere Perfusion bis zu 5–6 mm Gewebetiefe trifft, wird mit den spektralen Bereichen von 655–735 nm und 825–925 nm im Nahinfrarot-Spektrum berechnet. Die Parameter StO₂ und NPI korrelieren positiv mit der aktuellen Perfusion, da eine gute Gewebe-Oxygenierung einer ausreichenden Perfusion bedarf. Der THI ist bei einer reduzierten Perfusion als Folge einer Perfusionseinschränkung (Inflow-Problem) erniedrigt und bei einer Stauung (Outflow-Problem) erhöht, wobei diese Veränderungen innerhalb weniger Sekunden detektiert werden können [27, 105, 121, 122]. Die hyperspektrale Bildgebung weist damit mehrere Eigenschaften einer idealen Monitoring-Methode auf. Sie ist nicht-invasiv, untersucherunabhängig, valide, objektiv und sicher für den Patienten und den Untersucher. Dagegen ist ein kontinuierliches Monitoring wie bei der Mikro-Doppler-Sonographie oder der Nahinfrarotspektroskopie nicht möglich [105]. In der jüngeren Vergangenheit wurde in mehreren Studien gezeigt, dass die hyperspektrale Bildgebung zum postoperativen Monitoring von mikrovaskulären und gestielten Transplantaten gut geeignet ist und vaskuläre Komplikationen frühzeitig und möglicherweise vor dem Goldstandard der klinischen Beurteilung erkennen kann. Dazu kommt, dass die Transplantate intraoperativ beurteilt werden können. Auch präoperative Anwendungen wie die Lokalisierung von Perforator-Gefäßen oder die HSI als objektive Ergänzung zum Allen-Test wurden beschrieben [6, 29, 40, 52, 123-127]. Darüber hinaus kann neben dem Monitoring des Transplantats auch eine Evaluation der Entnahmestelle in Bezug auf die Entnahmemorbidität oder die Detektion lokal minder-perfundierter Transplantatareale erfolgen [125, 128]. Neben der perioperativen Anwendung im Zusammenhang mit gestielten oder mikrovaskulären Transplantaten wird die hyperspektrale Bildgebung im Rahmen der Wunddiagnostik und -therapie bei Diabetes mellitus, peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK) und Verbrennungen, aber auch als diagnostisches Hilfsmittel bei verschiedenen viszeralchirurgischen Eingriffen, z. B. zur Festlegung von Resektionsgrenzen bei Darmresektionen, eingesetzt [26, 129-132]. Abseits des medizinischen Bereichs wird die HSI zur Erdfernerkundung und in der Lebensmittelindustrie für Qualitätskontrollen angewendet [133, 134].

2.3.6 Weitere Monitoring-Methoden

Neben den bereits aufgeführten Monitoring-Methoden existiert eine Vielzahl weiterer Verfahren, die zum Teil weniger gut untersucht sind und deutlich seltener angewendet werden. Die Überwachung des Sauerstoffpartialdruckes im Transplantatgewebe ist eine

kontinuierliche, aber invasive Methode zum postoperativen Monitoring mikrovaskulärer Transplantate. Bei Abnahme des Sauerstoffpartialdruckes wird von einer Durchblutungsstörung ausgegangen. Je nach Geschwindigkeit des Druckabfalls kann eine arterielle oder venöse Störung vermutet werden. Zwar ist es mit der Sonde möglich, den Sauerstoffpartialdruck an verschiedensten Stellen des Transplantatgewebes zu messen, gleichzeitig ist dieses punktuelle Monitoring aber auch einer der größten Nachteile. Um diesem Problem entgegenzuwirken, kann die Sonde umpositioniert werden, wobei allerdings eine Verletzung des Transplantats nicht auszuschließen ist [135, 136]. Daneben wurde in einer kürzlich publizierten Studie eine hohe falsch-positive Rate von über 13 % im Vergleich zum Goldstandard des klinischen Monitorings gefunden, was bei alleiniger Verwendung des Gewebesauerstoffpartialdruck-Monitorings zu nicht notwendigen Revisions-Operationen führen könnte [137]. Ein weiteres Verfahren ist die Wärmebildgebung. Mithilfe einer Wärmebildkamera wird Infrarot-Strahlung, die von der Transplantatoberfläche abgegeben wird, erfasst. Diese ist abhängig von der Temperatur, die wiederum mit der aktuellen Perfusion korreliert. Damit kann die Wärmebildgebung indirekt die Durchblutungssituation des Transplantats im Verlauf und im Vergleich zum Umgebungsgewebe erfassen. Präoperativ besteht auch die Möglichkeit Perforator-Gefäße zu visualisieren, intra- und postoperativ kann die Perfusion gemonitort werden [138-140]. Bei der Mikrodialyse wird ein Dialysekatheter in das Transplantatgewebe eingebracht und fixiert. Dieser ist mit einer semipermeablen Membran bestückt, die bestimmte Gewebe-Metabolite, wie Glukose und Laktat, passieren lässt. Der Dialysekatheter wird kontinuierlich mit einer wässrigen Lösung perfundiert, wobei das Dialysat gesammelt und in regelmäßigen Abständen analysiert wird [141]. Eine aktuelle Meta-Analyse bescheinigt der Mikrodialyse eine hohe Sensitivität und Spezifität mit der präzisen und frühzeitigen Detektion von vaskulären Komplikationen [142].

2.4 Synopsis der Literaturdiskussion

Neben dem primären Wundverschluss, dessen Indikationen limitiert sind, werden Transplantate zur Geweberekonstruktion eingesetzt. Dabei werden an einer Gewebebrücke gestielte Transplantate von freien Transplantaten, die zeitweise vollständig von der Gefäßversorgung getrennt sind, unterschieden. Zu den gestielten Regional- und Fernlappenplastiken zählen der Pectoralis-major- und der Latissimus-dorsi-Lappen, die jedoch seit der Etablierung mikrovaskulärer Transplantate als Standardverfahren der rekonstruktiven Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie eher als Methode der zweiten Wahl dienen [32]. Mikrovaskuläre Transplantate werden nach ihren anteiligen Gewebearten in faszio-, septo-, myo-, adipo-, osteomyokutane und muskuloosäre Transplantate eingeteilt. Die Auswahl des Transplantattyps richtet sich nach der Defektsituation, der Erfahrung des Chirurgen mit dem einzelnen Transplantat und den anatomischen Möglichkeiten. Das wohl am häufigsten in der mikrovaskulären Kopf-Hals-Chirurgie eingesetzte Transplantat ist der über die A. radialis gespeiste fasziokutane Radialis-Lappen. Eine entsprechende Hautinsel kann auch an der A. ulnaris gestielt als Ulnaris-Lappen präpariert werden. Müssen voluminösere Defekte rekonstruiert werden, können muskulokutane (z. B. anterolateraler Oberschenkel- oder Latissimus-dorsi-Lappen), septokutane (z. B. Oberarm-lappen) oder auch adipokutane (z. B. Scapula- und Parascapulalappen) präpariert werden. Zur knöchernen Rekonstruktion stehen das Scapula-, das Beckenkamm- und das Fibula-Transplantat zur Verfügung, wobei das Beckenkammtransplantat eine anatomisch exakte Unterkieferrekonstruktion in Höhe und Breite bis zur Hemimandibulektomie erlaubt. Geht ein Defekt über die Hälfte des Unterkiefers hinaus, kann dieser knöchern mit einem Fibula-Transplantat überbrückt werden [33, 34]. Trotz der hohen Erfolgswahrscheinlichkeit mikrovaskulärer Transplantate treten Komplikationen auf, die frühzeitig erkannt und therapiert werden müssen, um einen Transplantatverlust zu verhindern. Daher ist das engmaschige Monitoring eines jeden mikrovaskulären Transplantats von entscheidender Bedeutung, wobei die klinische Beurteilung des Transplantats durch einen erfahrenen Behandler als Goldstandard gilt. Das Verfahren wird häufig durch die Dopplersonographie, mit der das arterielle Flusssignal der Stielarterie abgeleitet wird, ergänzt. Trotzdem bleibt diese eher subjektive Methode intra- und interindividuell untersucherabhängig [82, 83]. Um diesen Nachteil zu umgehen und um ressourcenschonend zu agieren, werden verschiedene apparative Methoden zum Transplantatmonitoring eingesetzt. Die vermutlich am häufigsten eingesetzte gerätebasierte Monitoring-Methode ist die implantierbare Mikro-Doppler-Sonographie, die das Flusssignal kontinuierlich und direkt an einem arteriellen oder venösem Stielgefäß misst. Bestimmte Veränderungen dieses Signals lassen Perfusionsstörungen vermuten. Weitere Verfahren, die den Doppler-Effekt nutzen sind die Farbduplexsonographie und die Laser-Doppler-Flowmetry [17, 93, 95, 97]. Daneben kommt auch die Nahinfrarotspektroskopie, ein Verfahren, das die Gewebepfusion anhand der

Absorption elektromagnetischer Wellenstrahlung aus dem Nahinfrarotbereich kontinuierlich bestimmt, zur Anwendung [106]. Darüber hinaus existiert eine Vielzahl weiterer Monitoring-Methoden, wie die Indocyaningrün-Angiographie, das Monitoring des Sauerstoffpartialdruckes, die Wärmebildung oder die Mikrodialyse, die bisher meist jedoch nicht in der klinischen Routine eingesetzt werden [113]. Zu diesen neueren Verfahren zählt auch die hyperspektrale Bildgebung, eine Kombination aus Spektroskopie und digitaler Bildgebung. Dabei werden nach Bestrahlung von Gewebe mit elektromagnetischer Wellenstrahlung der Wellenlängenbereiche des sichtbaren Lichts, des (Nah-) Infrarot- und des ultravioletten Bereichs Hämoglobin-basierte Parameter aus der remittierten Strahlung orts aufgelöst berechnet, die Informationen über die aktuelle Gewebepfusion des Transplantats liefern [27, 122]. Die hyperspektrale Bildgebung wird zwar bereits vereinzelt zum Monitoring mikrovaskulärer Transplantate eingesetzt, bisher wurde das Verfahren jedoch nicht mit einer weiteren apparativen Methode im Rahmen einer Studie quantitativ verglichen [1, 6]. Daher sollte in dieser Arbeit primär die Fragestellung beantwortet werden, inwiefern die hyperspektrale Bildgebung eine Alternative zur Mikro-Doppler-Sonographie im Rahmen des Monitorings mikrovaskulärer Transplantate und Anastomosen darstellt. Sekundär sollte überprüft werden, ob die quantitativen Perfusionsparameter der hyperspektralen Bildgebung mit denen der Mikro-Doppler-Sonographie zu den verschiedenen Messzeitpunkten korrelieren und ob die Ergebnisse eine Festlegung von HSI-Cut-Off-Werten für ein Transplantatversagen zulassen.

3 Material und Methoden

3.1 Geräte

Gerät	Hersteller
Kamerasystem TIVITA™ Tissue System	Diaspective Vision GmbH, Pepelow, Deutschland
DWL Doppler-BoxX 1	Compumedics Germany GmbH, Singen, Germany
16 MHz Mikrosonde (Ø 1.8 mm)	Compumedics Germany GmbH, Singen, Germany
Anästhesiemittelverdampfer Dräger Vapor® 19.3 ISO	Drägerwerk AG & Co. KGaA, Lübeck, Deutschland
Operationsmikroskop Zeiss OpMi-1	Carl Zeiss AG, Oberkochen, Deutschland
ERBE Elektrochirurgiegerät ICC 350	Erbe Elektromedizin GmbH, Tübingen, Deutschland
Kaltlichtquelle Schott KL 1600 LED	SCHOTT AG, Mainz, Deutschland

3.2 Materialien

Material	Hersteller
Buprenorphin (Temgesic®) 0,3 mg/ml	Indivior Inc., North Chesterfield, Virginia, USA
Isofluran 99,9 %	Provet AG, Lyssach b. Burgdorf, Schweiz
Heparin 5000 IE/0,2 ml	ratiopharm GmbH, Ulm, Deutschland
Pflasterband (Leukosilk®)	BSN medical GmbH, Hamburg, Deutschland
Hautantiseptikum (octeniderm® farblos)	Schülke & Mayr GmbH, Norderstedt, Deutschland
Einweg-Sicherheitsskalpell Fig. 15	Aesculap AG, Tuttlingen, Deutschland
Mikro-Präparierschere	S&T AG, Neuhausen, Schweiz
Mikro-Pinzette	S&T AG, Neuhausen, Schweiz
Mikro-Nadelhalter	S&T AG, Neuhausen, Schweiz
Dilatator	S&T AG, Neuhausen, Schweiz
Mikro-Klemmer A-Typ	S&T AG, Neuhausen, Schweiz
Approximator-Klemme	S&T AG, Neuhausen, Schweiz
Naht (Ethilon™ 10-0)	Ethicon, Inc., Raritan, NJ, USA
Papaverinhydrochlorid (Papaveron N Injektionslösung, 25 mg/ml)	LINDEN arzneimittel-vertrieb-GmbH, Heuschelheim, Deutschland
Gefäßclip-Applikator (LIGACLIP® Multiple Clip Applier)	Ethicon, Inc., Raritan, NJ, USA

3.3 Versuchstiere

Für die *in-vivo* Versuche wurden 20 männliche, 12 Wochen alte und zwischen 300–500 g schwere, kommerziell verfügbare Sprague Dawley-Ratten verwendet (Charles River, Sulzfeld, Deutschland; Wistar IGD rat, Crl:WI). Die Haltung der Tiere erfolgte in einem 12-Stunden Tag-/Nacht-Rhythmus, bei $22 \pm 2^\circ\text{C}$ und $55 \pm 10\%$ relativer Luftfeuchtigkeit in der Tierhaltung am Translational Animal Research Center (TARC; Universitätsmedizin Mainz). Vor Versuchsdurchführung akklimatisierten die Versuchstiere für 14 Tage. Hinsichtlich der Käfiggröße wurden aufgrund der Käfiggrundfläche, der Käfighöhe und des Gewichts der Tiere Kunststoffboxen des Typs IV mit einem erhöhten Deckel verwendet, welche die Haltung von zwei Tieren pro Käfig ermöglichte. Die Boxen wurden täglich kontrolliert und gereinigt. Die Käfige waren mit Holzstreu ausgelegt, Futter und Wasser standen den Tieren *ad libitum* zur Verfügung. Der Umgang mit den Tieren, die Haltung und die Versuchsdurchführung entsprachen den Vorgaben des Deutschen Tierschutzgesetzes und den ARRIVE (Animal Research: Reporting of In Vivo Experiments) Guidelines (National Centre for the Replacement, Refinement and Reduction of Animals in Research, London, Großbritannien). Die Versuche wurden von der zuständigen Behörde (Landesuntersuchungsamt, Referat 23, Koblenz) genehmigt (G 19-1-078).

3.4 **Versuchsablauf**

3.4.1 **Vorbereitung**

Vor den chirurgischen Eingriffen wurden die Tiere gewogen. Im Rahmen der Analgesie erhielten die Tiere 30 Minuten vor Beginn der chirurgischen Maßnahmen eine Injektion mit 0,1 mg/kg Buprenorphin i. p. (Temgesic® 0,3 mg/ml, Indivior Inc., North Chesterfield, Virginia, USA). Anschließend wurden die Tiere zur Narkoseeinleitung in eine Anästhesiebox gesetzt, in die 3–4 % Isofluran (Isofluran 99,9 %; Provet AG, Lyssach b. Burgdorf, Schweiz) eingeleitet wurde. Nach der Anästhesieeinleitung wurden die Tiere aus der Anästhesiebox auf eine Wärmematte in Rückenlage umgelagert. Die Anästhesiefortführung erfolgte dort über eine Atemmaske mit einer auf 1–2 % reduzierten Isofluran-Dosis. Während der Operation erhielten die Tiere über die Atemmaske zusätzlich Sauerstoff bei gleichzeitiger peripherer *ex-vivo*-Überwachung der Sauerstoffsättigung mittels Pulsoxymetrie. Aufgrund der langen Operationsdauer und der Verwendung einer Wärmematte wurde die Körpertemperatur der Tiere kontinuierlich rektal überwacht. Zur perioperativen Antikoagulation wurde den Tieren subkutan unfraktioniertes Heparin (Heparin-Natrium-ratiopharm, 5000 IE/0,2 ml, ratiopharm GmbH, Ulm, Deutschland) in einer Dosis von 100 IE/kg Körpergewicht injiziert. Der Interdigitalreflex wurde an beiden Hinterläufen mit einer anatomischen Pinzette mehrfach überprüft. Nachdem dieser nicht mehr nachweisbar und damit eine adäquate Anästhesietiefe erreicht war, erfolgten die Rasur der abdominellen und der inguinalen Haut, die Fixierung der Hinterläufe mit Pflasterband (Leukosilk®, BSN medical GmbH, Hamburg, Deutschland) und die Hautdesinfektion mit einem Hautantiseptikum (octeniderm® farblos, Schülke & Mayr GmbH, Norderstedt, Deutschland).

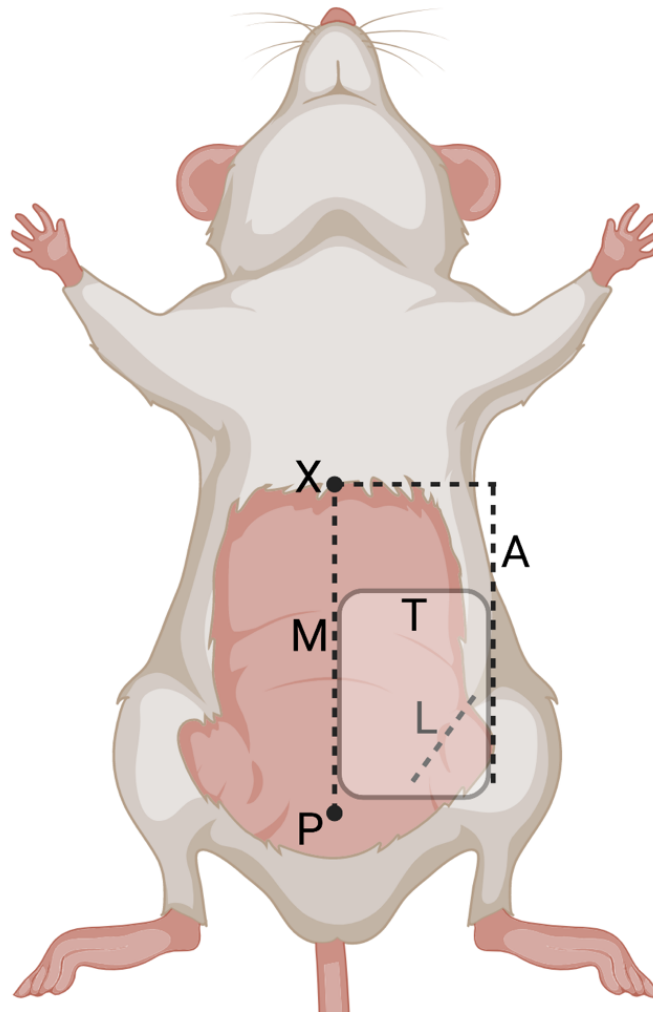


Abbildung 1: Illustration der anatomischen Landmarken und des Transplantatdesigns.

Durch die Markierung des Processus xiphoideus (X) und des Os pubis (P) wurde die Mittellinie (M) als mediale Transplantatbegrenzung identifiziert. Die Axillarlinie (A) gibt die laterale Begrenzung des Transplantats (T) an. Daneben wurde durch Einzeichnen des Leistenbandes (L) die kaudale Transplantatbegrenzung definiert, wovon 4 cm kranial das obere Transplantatende eingezeichnet wurde (vgl. [143]).

Als anatomische Landmarken wurden die Mittellinie durch den Processus xiphoideus des Sternums und das Os pubis als mediale Begrenzung, die Axillarlinie als laterale Begrenzung, der Arcus costalis als kraniale Begrenzung und das kaudale Ende des Leistenbandes als kaudale Begrenzung identifiziert (vgl. [143]). Innerhalb dieser Grenzen wurde die Hautinsel des Transplantats mit einer mediolateralen Breite von 3 cm und einer kraniokaudalen Länge von 4 cm und damit die Schnittführung eingezeichnet (Abb. 1).

3.4.2 Chirurgische Eingriffe

Nach Einzeichnen der Transplantatgröße (medial-lateral 3 cm; kaudal-kranial 4 cm) und der Schnittführung wurden beidseits die Leistenlappen ("rat groin skin flaps"; [144, 145]) unter Zuhilfenahme eines Operationsmikroskops (OpMi-1, Zeiss, Oberkochen, Deutschland) präpariert.

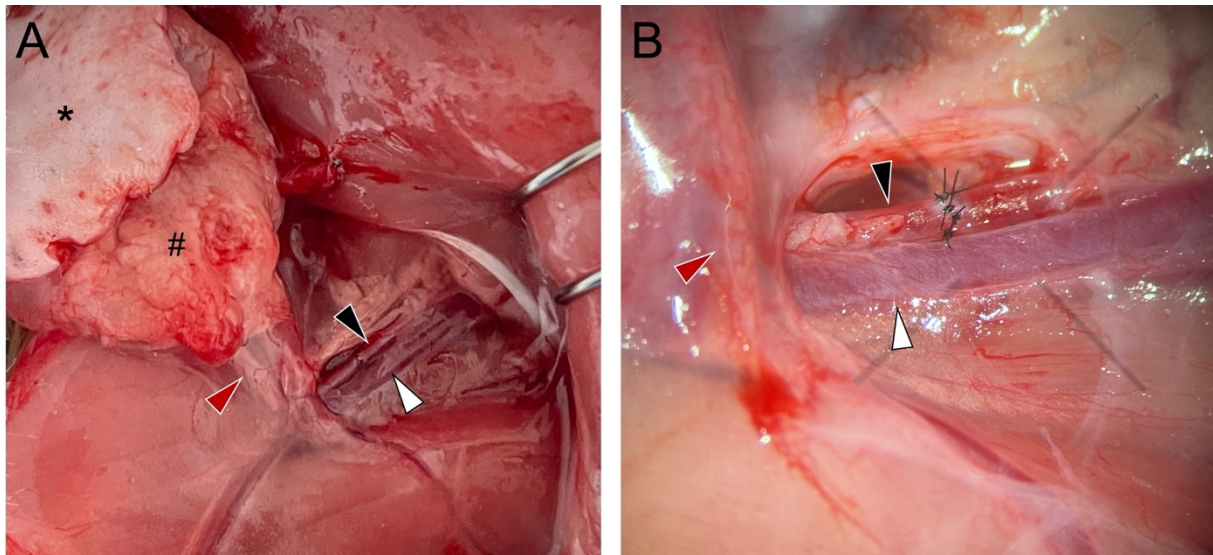


Abbildung 2: Intraoperativer Situs nach Präparation des Transplantats und Anastomosierung der A. femoralis rechts.

(A) Übersicht über den adipokutanen Leistenlappen auf der rechten Seite der Ratte. Das Transplantat besteht aus einer Hautinsel (*), dem darunter liegenden Leistenfettpolster (#) und dem Gefäßstiel aus A. und V. epigastrica superficialis (roter Pfeil). Die Stielarterie entspringt direkt aus der A. femoralis (schwarzer Pfeil), die venöse Drainage erfolgt über die V. femoralis (weißer Pfeil). Für detaillierte anatomische Informationen s. Wallmichrath et al. [144]. **(B)** Darstellung der re-anastomosierten A. femoralis und der darunterliegenden V. femoralis rechts in höherer Vergrößerung. Die A. femoralis (schwarzer Pfeil) wurden mit Nähten (10-0) anastomosiert. Die V. femoralis (weißer Pfeil) ist unmittelbar kaudal dargestellt. Der rote Pfeil markiert den Gefäßstiel.

Dazu wurde beginnend auf der rechten Testseite zunächst die Haut mit einem Skalpell (Einweg-Sicherheitsskalpell Fig. 15, Aesculap AG, Tuttlingen, Deutschland) im Bereich der eingezeichneten Schnittführung scharf durchtrennt. Nun wurde mit der Mikro-Präparierschere (S&T AG, Neuhausen, Schweiz) von der Lappenperipherie aus stumpf bis unterhalb des Leistenfettpolsters auf die Muskelfaszien der Oberschenkel- und Bauchmuskulatur präpariert und damit das Leistenfettpolster und die A. und V. epigastrica superficialis in das Transplantat miteinbezogen. Somit konnten direkt unterhalb des Leistenfettpolsters die unter dem Leistenband austretenden Femoralgefäße und weiter distal der Abgang der A. und V. epigastrica superficialis dargestellt werden. Proximal dieses Gefäßabgangs und distal der A. iliaca wurde die A. femoralis mit der Mikro-Präparierschere bis zur Adventitia auf einer Strecke von ca. 1 cm freigelegt (Abb. 2).

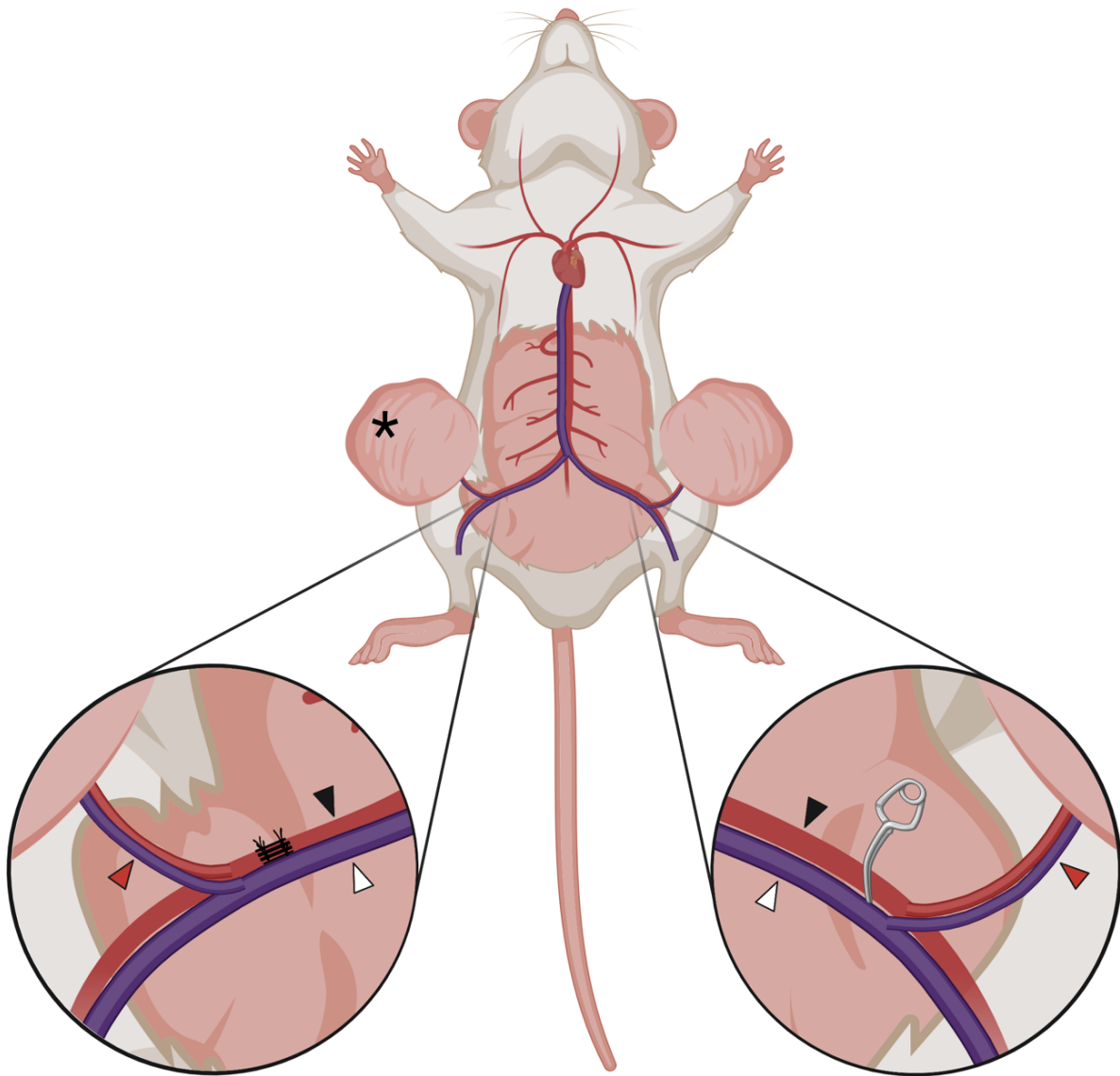


Abbildung 3: Schematische Darstellung des operativen Vorgehens.

Beidseits wurden mikrovaskulär gestielte Transplantate (*) präpariert. Der Transplantatstiel (roter Pfeil), der aus der A. und V. epigastrica superficialis gebildet wird, entspringt aus der A. (schwarzer Pfeil) und V. femoralis (weißer Pfeil). Auf der rechten Testseite des Tieres wurde die A. femoralis mit mikrovaskulären Nähten anastomosiert. Auf der linken Kontrollseite ist der Blutfluss der A. femoralis zum Zeitpunkt t2 durch eine Gefäßklemme unterbrochen.

Die A. femoralis konnte nun auf der rechten Testseite mit einer Approximator-Klemme (S&T AG, Neuhausen, Schweiz) unterbunden und mit der Mikro-Präparierschere scharf durchtrennt werden. Zusätzlich war eine temporäre Unterbindung der A. femoralis distal des Abgangs der A. epigastrica superficialis während der Ischämie-Zeit notwendig, um eine Strömungsumkehr in der A. femoralis und damit eine retrograde Versorgung des Leistenlappens aus dem Kollateralkreislauf zu vermeiden. Die Transplantatpräparation auf der kontralateralen linken Kontrollseite wurde in gleicher Weise durchgeführt. Anstelle einer Durchtrennung wurde der Blutfluss jedoch durch vorübergehendes Abklemmen mit einer Mikro-Klemme (S&T AG,

Neuhausen, Schweiz) (Abb. 3) gestoppt, wobei das Durchtrennen auf der rechten Testseite und das Abklemmen auf der linken Kontrollseite nahezu gleichzeitig und erst nach beidseitiger Lappenpräparation erfolgte (Abb. 4). Die Anastomosierung und Reperfusion wurde durch mikrovaskuläre Einzelknopfnah (Ethilon™ 10-0, Ethicon, Inc., Raritan, NJ, USA) der Gefäßstümpfe erreicht. Das Wundgebiet wurde während der Anastomoseneingriffe mit einer heparinisierten Lösung (10 IE/ml) gespült. Perioperative Vasospasmen wurden mittels lokaler Applikation mit Papaverinhydrochlorid (1 mg/ml) (Papaveron N Injektionslösung, 25 mg/ml, LINDEN arzneimittel-vertrieb-GmbH, Heuschelheim, Deutschland) durch Beträufeln des Gefäßabschnitts behandelt.

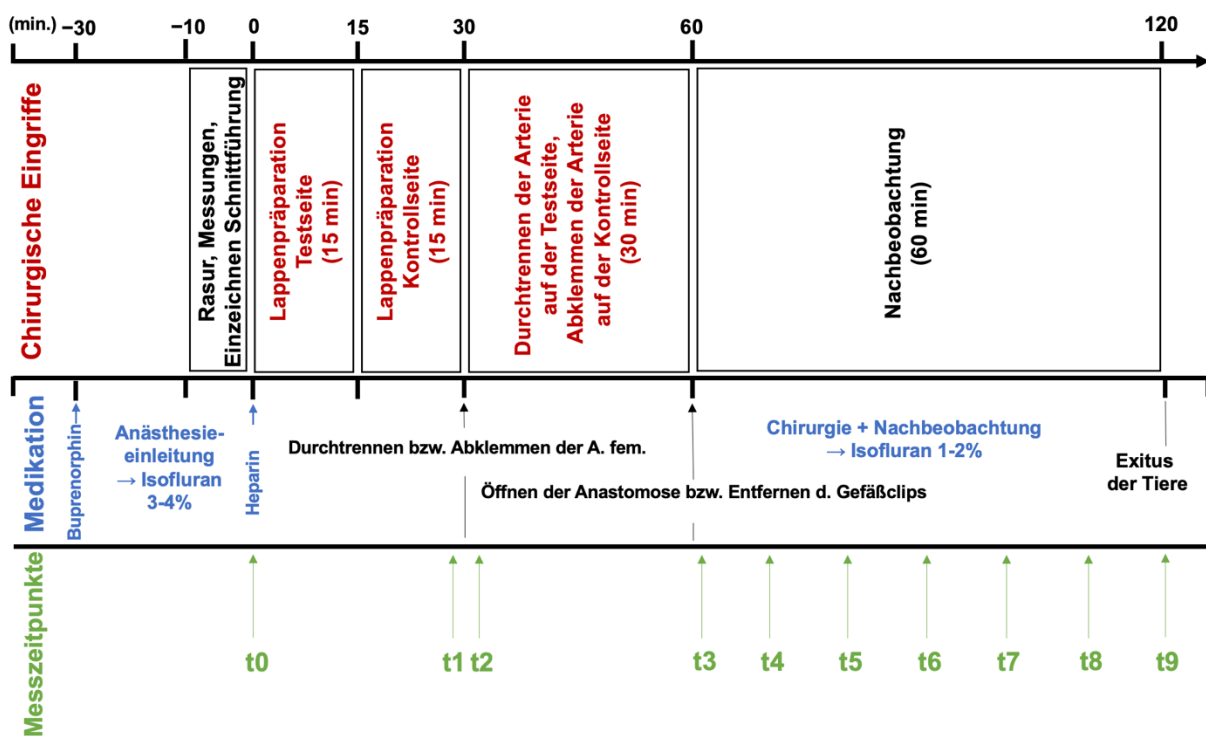


Abbildung 4: Versuchsablauf.

Darstellung der zeitlichen Reihenfolge der einzelnen OP-Schritte mit der Medikation und den zugehörigen Messzeitpunkten.

3.4.3 Messablauf

Das Perfusionsmonitoring wurde für 60 Minuten nach Reperfusion mittels hyperspektraler Bildgebung (HSI; TIVITA™, Diaspective Vision, Pepelow, Deutschland) und Mikro-Doppler-Sonographie (MDS; Compumedics Deutschland GmbH, Singen, Deutschland) in zehnminütigen Abständen durchgeführt (Abb. 4).

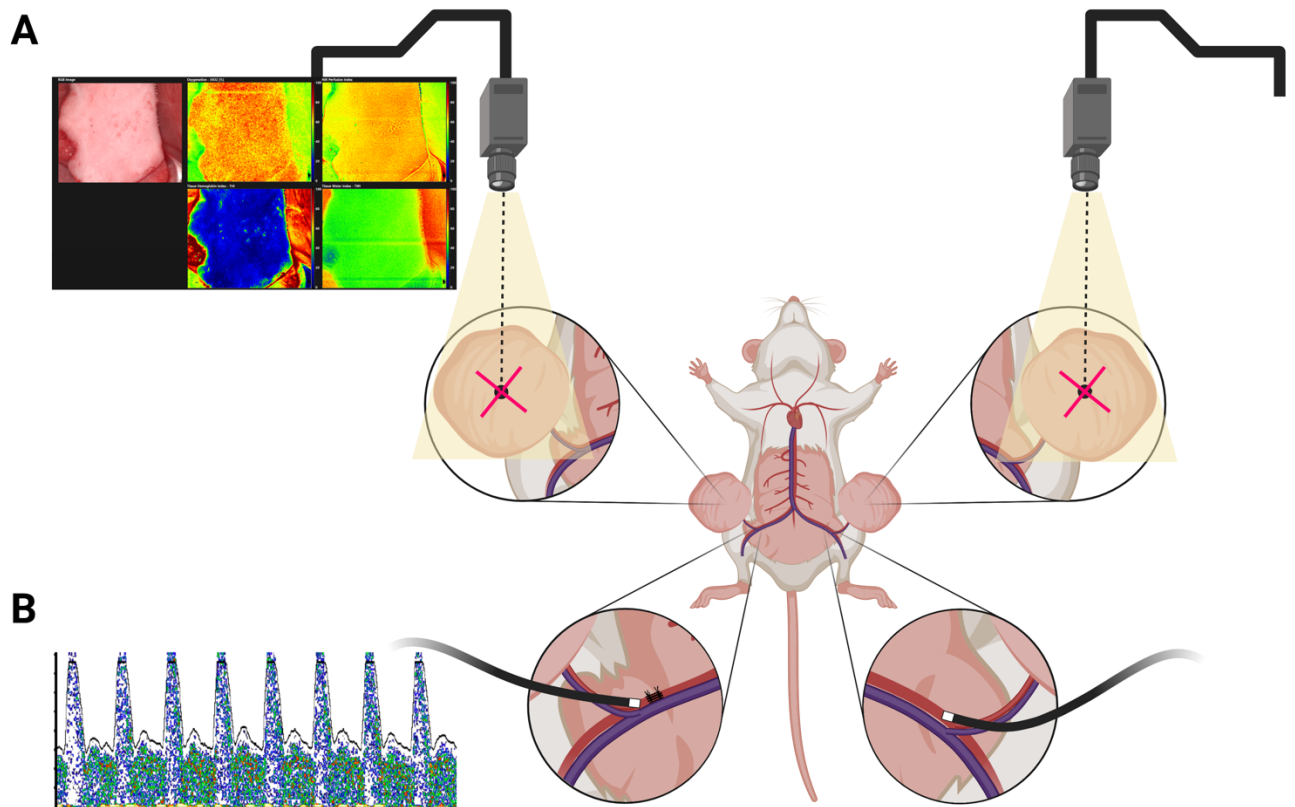


Abbildung 5: Schematische Darstellung der Messdurchführung.

(A) Zur Durchführung der hyperspektralen Messungen war die Hyperspektralkamera senkrecht und im Abstand von 50 cm zur Transplantatoberfläche positioniert. Die richtige und zu jedem Messzeitpunkt identische Positionierung wurde durch Lichtpunkte in überlappender Position erreicht. **(B)** Während der Mikro-Doppler-sonographischen Messungen wurde die Mikro-Doppler-Sonde in einem Winkel von 45° zur A. femoralis distal der Anastomose und proximal des Abgangs der A. epigastrica superficialis gehalten.

Für die Messungen war das hyperspektrale Kamerasystem senkrecht zur Transplantatoberfläche in 50 cm Abstand, der durch überlappende Lichtpunkte festgelegt war, positioniert. Die Mikro-Doppler-Sonde wurde während der Messungen händisch von distal kommend in einem Winkel von 45° zur A. femoralis gehalten (Abb. 5). Nach dem einstündigen postoperativen Perfusionsmonitoring wurden die Tiere unter ausreichender Anästhesie nach beidseitigem Durchtrennen der Femoralgefäße durch Ausbluten getötet.

3.5 Hyperspektrale Bildgebung

Zur hyperspektralen Bildgebung wurde das Kamerasystem TIVITA™ Tissue System (Diaspective Vision GmbH, Pepelow, Deutschland) verwendet. Es setzt sich im Wesentlichen aus der Hyperspektralkamera, einem Objektiv und einer Lichtquelle, bestehend aus sechs Halogenleuchten (je 20 W), die um die Hyperspektralkamera angeordnet sind, zusammen. Das Kamerasystem ist an einem multiaxial justierbaren Teleskoparm angebracht. Dazu kommen ein Computer und die Verarbeitungs-Software TIVITA™ Suite. Der Messabstand zwischen der Hyperspektralkamera und dem zu messenden Objekt, also der Transplantatoberfläche, beträgt in der Regel 50 cm. Dieser wird durch Einstellen von Lichtpunkten in überlappender Position erreicht. Die in dieser Studie verwendete Hyperspektralkamera arbeitet nach dem Pushbroom-Imager-Bildgebungsprinzip, in dem ein Bild durch zeilenhafte Abtastung eines Objektes entsteht.

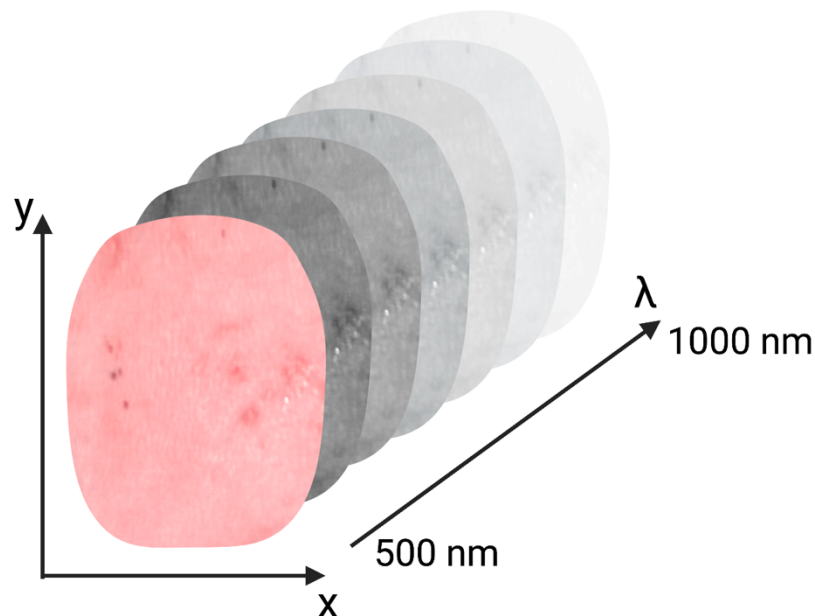


Abbildung 6: Visualisierung des dreidimensionalen HyperCubes.

Der HyperCube besteht aus den beiden räumlichen Dimensionen x und y (640×480 Pixel) und der spektralen Dimension λ . Die spektrale Auflösung liegt bei 5 nm und enthält damit 100 Spektralwerte im Bereich von 500-1000 nm (vgl. [146]).

Die Objektivlinse erzeugt ein Bild, wobei von diesem durch eine Schlitzeblende eine Zeile (y -Achse) in der Bildebene (y - λ -Ebene) eingeblendet wird. Anschließend wird die remittierte elektromagnetische Strahlung durch den Spektrographen in jeden Punkt der Zeile entlang der λ -Achse zerlegt. Ein Linsensystem bildet die y - λ -Ebene auf einem Matrixsensor, einem CMOS-Sensor, ab. Die zweite räumliche Dimension entlang der x -Achse wird dadurch erzeugt, dass das gesamte System mithilfe eines Schrittmotors über die Objektebene bewegt wird und

dieses zeilenhaft scannt. Durch ein kontinuierliches Auslesen und Speichern der Sensordaten entsteht ein dreidimensionaler HyperCube, bei dem die erste und zweite Dimension die räumlichen Informationen abbilden (Auflösung: 0,1 mm/Pixel bei 50 cm Abstand) [121, 122]. Die zugehörigen räumlichen Parameter x und y stellen die Höhe und Breite der zweidimensionalen Falschfarben- und RGB-Echtfarbenbilder (rot, grün und blau) dar. In der dritten Dimension (λ -Achse) wird die spektrale Information mit einer Auflösung von 5 nm erfasst (Abb. 6) [121]. Vorteil des Pushbroom-Imager-Bildgebungsprinzip ist, dass bei akzeptabler Messgeschwindigkeit (hier ca. 5 s) eine hohe spektrale und räumliche Auflösung erreicht wird. Da dieses Prinzip zwingend eine Relativbewegung zwischen Objekt und Kamerasystem fordert, birgt das motorbetriebene Aufnahmesystem den Vorteil, dass das zu messende Objekt in Ruhe verbleiben kann. Die räumliche Auflösung liegt bei 640×480 Pixel, die spektrale Auflösung bei ca. 5 nm im Bereich von 500–1000 nm, und erzeugt 100 Spektralwerte, ist jedoch skalierbar bis zu 750 Werte. Grundlage der Messungen ist die Auswertung von Lichtspektren in einem Wellenlängenbereich von 500–1000 nm, die von einzelnen Gewebemolekülen nach Belichtung durch die Halogen-Lichtquellen remittiert werden. Diese gemessenen Wellenspektren sind molekulspezifisch, wodurch die interessierenden Moleküle Oxyhämoglobin, Desoxyhämoglobin und Wasser vom System erkannt werden können [120, 122]. Daraus berechnet der Algorithmus vier Falschfarbenbilder, die die Parameter Gewebesauerstoffsättigung (= oberflächliche Perfusion in 0–1 mm Tiefe; StO_2 (0–100 %)), Nahinfrarot-Perfusionsindex (= tiefe Perfusion in 0–6 mm Tiefe; NIR Perfusion Index; NPI (0–100)), Gewebe-Hämoglobin-Index (Tissue Hemoglobin Index; THI (0–100)) und Gewebe-Wasser-Index (Tissue Water Index; TWI (0–100)) abbilden. Zusätzlich wird ein RGB (rot, grün und blau) -Echtfarbenbild aufgenommen. Die oberflächliche Perfusion StO_2 gibt die Hämoglobin-Sauerstoffsättigung in Prozent (%) im Kapillarbereich des Gewebes an. Als Gewebesauerstoffsättigung umfasst sie damit arterielles und venöses Blut und detektiert Veränderungen in der Gewebesauerstoffversorgung. Sie beruht größtenteils auf dem venösen Teil (75 %) der Mikrozirkulation und deren Sauerstoffsättigung nach Sauerstoffabgabe an das umliegende Gewebe [1, 40]. Zwar existieren bisher keine einheitlichen Standardwerte, in der Regel liegen StO_2 -Werte gesunder Menschen jedoch bei 50–70 % [147]. Der Parameter NIR Perfusion Index beschreibt die Qualität des Blutflusses. Diese wird zum einen durch den relativen Hämoglobingehalt und zum anderen durch die relative Sauerstoffsättigung des Hämoglobins im Kapillarkreislaufsystem in Gewebeschichten von 4–6 mm bestimmt. Der NIR Perfusion Index zeigt minderdurchblutete Gewebeareale in tieferen Gewebeschichten an. Der Tissue Hemoglobin Index beschreibt die oberflächliche Hämoglobinverteilung in der Mikrozirkulation des oberflächlichen Gewebes. Mit diesem Indexparameter können in Kombination mit StO_2 oder NPI arterielle Versorgungs- oder venöse Abflussprobleme erkannt

und unterschieden werden. Der TWI beschreibt als weitere Indexparameter den relativen Wassergehalt im betrachteten Gewebebereich [1, 27, 40, 121, 122].

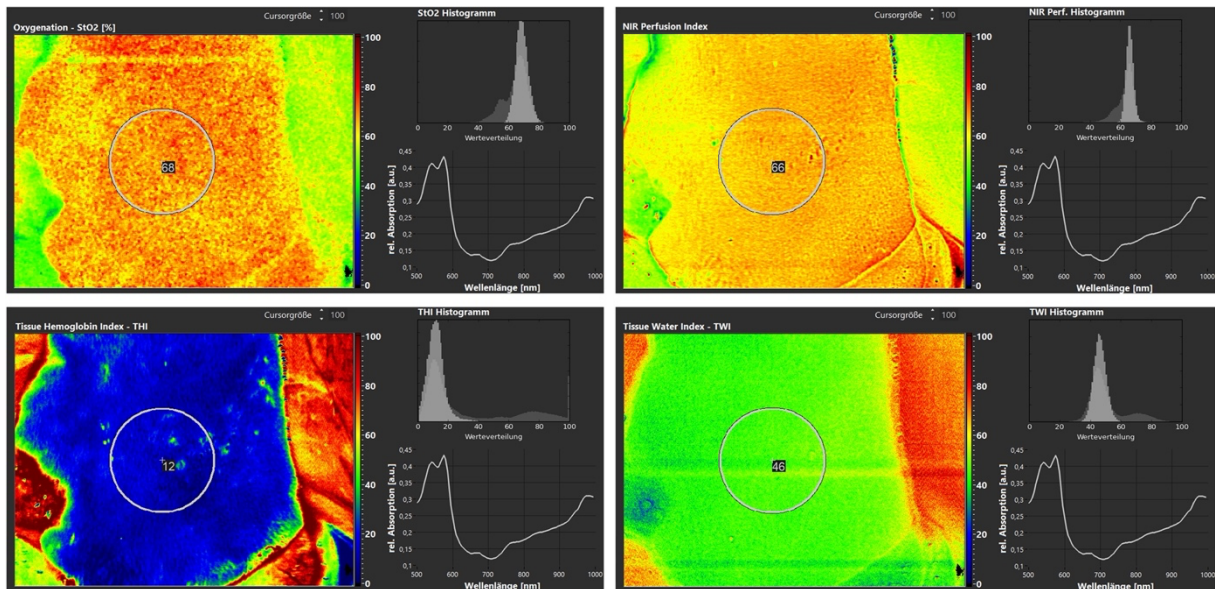


Abbildung 7: Region of Interest (ROI) zur Bestimmung der hyperspektralen Parameter.

Zur quantitativen Bestimmung der Parameter StO₂, NPI, THI, und TWI wurde eine kreisförmige ROI mittig in einem repräsentativen Transplantatbereich positioniert.

Zur Auswertung und quantitativen Bestimmung der vier Parameter wurde eine kreisförmige Region of Interest (ROI; Cursorgröße 100), die den Mittelwert der spektralen und räumlichen Informationen pro Pixel enthalten, manuell auf den Bildern immer im gleichen repräsentativen Lappenbereich positioniert (Abb. 7). Die Software berechnete automatisch die Durchschnittswerte innerhalb der ROI für jeden Perfusionsparameter (StO₂, NPI, THI, TWI). Die Messzeitpunkte wurden wie folgt festgelegt: nach Rasur und vor Heben des Lappens (t₀), nach Heben des Lappens (t₁), nach Durchtrennung bzw. nach Abklemmen der Arterie (t₂), nach Öffnen der Anastomose (t₃) und nach 10 min (t₄), 20 min (t₅), 30 min (t₆), 40 min (t₇), 50 min (t₈) und 60 min (t₉) (Abb. 4 + 8).

3.6 Mikro-Doppler-Sonographie

Die Mikro-Doppler-sonographischen Messungen wurden mithilfe des DWL Doppler-BoxX 1 Systems (Compumedics Germany GmbH, Singen, Germany) und einer 16 MHz Mikrosonde (\varnothing 1.8 mm) durchgeführt. Das System war an einen externen Tablet-Computer angeschlossen, wobei die Sensitivitätsparameter gemäß der Empfehlung des Herstellers eingestellt wurden (sample volume 7, sensitivity 50 %, performance 84, depth 0.8 mm, filter 50, angle correction 0). Der Winkel zwischen der Mikrosonde und der zu messenden Arterie betrug 45° . Die Mikro-Doppler-Sonographie basiert auf dem Doppler-Effekt. Dieser beschreibt, wie sich die Frequenz eines Schallsignals verändert, wenn das Schallsignal auf ein Objekt trifft, das sich relativ dazu bewegt. Die zu messende Frequenzverschiebung hängt unter anderem von der Geschwindigkeit des sich bewegenden Objekts ab, in diesem Fall von der Strömungsgeschwindigkeit der korpuskulären Bestandteile des Blutes, auf die das Dopplersignal trifft. Die Frequenzverschiebung ΔF hängt nach folgender Formel von der Sendefrequenz F_0 , der Schallgeschwindigkeit im Blut c ($c_{\text{Blut}} = 1570 \text{ ms}^{-1}$ [148]), der Blutflussgeschwindigkeit v und dem Einfallswinkel des Schallsignals ab [88, 149, 150]:

(1)

$$\Delta F = \frac{2 * F_0 * v * \cos \alpha}{c}$$

Durch Umformung der Formel und Messung der Frequenzverschiebung lässt sich somit die Blutflussgeschwindigkeit v berechnen:

(2)

$$v = \frac{\Delta F * c}{2 * F_0 * \cos \alpha}$$

Nachdem die Strömungsgeschwindigkeit v berechnet wurde, kann der Blutvolumenstrom V mit folgender Formel berechnet werden, wenn der Gefäßdurchmesser d ($d_{\text{A. femoralis-Ratte}} = 0,54 \text{ mm}$ [151]) bekannt ist [152]:

(3)

$$V = v * \frac{\pi}{4} * d^2$$

Durch Einsetzen der Formel (2) in Formel (3) und Auflösen nach der Frequenzverschiebung ΔF ergibt sich folgende Formel:

(4)

$$\Delta F = \frac{8 * V * F_0 * \cos \alpha}{\Pi * c * d^2}$$

Diese Formel zeigt die Abhängigkeit der gemessenen Frequenzverschiebung ΔF , die einerseits proportional zum Blutvolumenstrom V und andererseits umgekehrt proportional zum Quadrat des Gefäßdurchmessers d ist. Hinzu kommt, dass die Frequenzverschiebung ΔF auch eine starke Abhängigkeit vom Einfallswinkel α des Schallstrahls hat, weshalb bei jeder MDS-Messung auf eine genaue Positionierung der Mikro-Doppler-Sonde zu achten war.

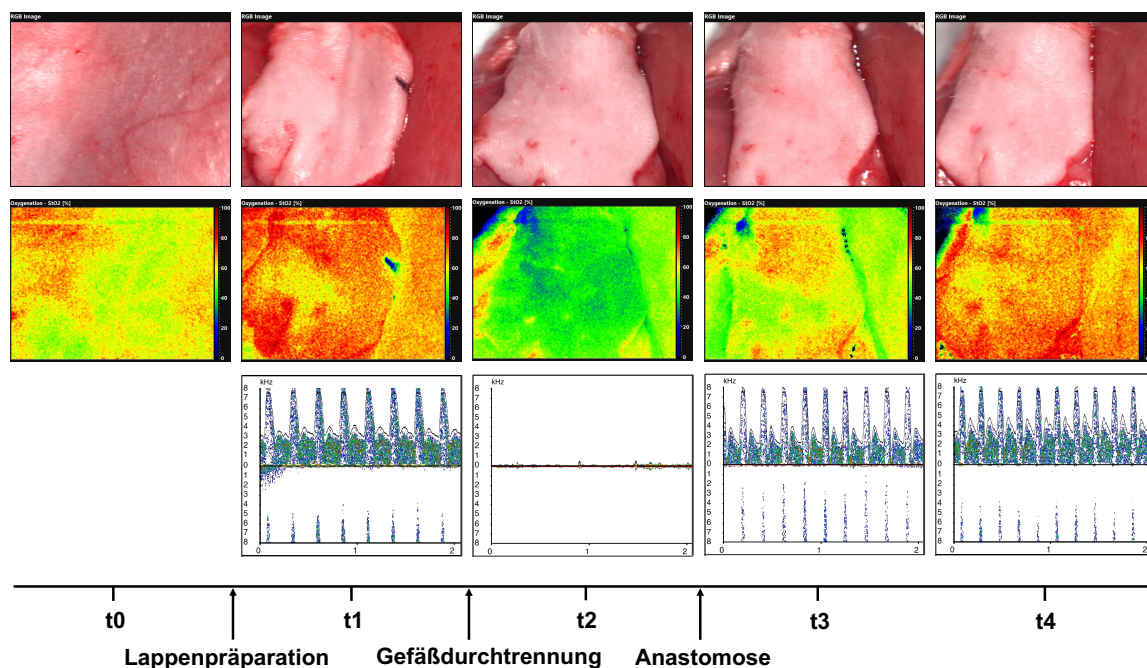


Abbildung 8: Klinische Fotos und Messungen der HSI und der MDS im Vergleich.

Die Abbildung zeigt die Messungen der hyperspektralen Bildgebung zu den Zeitpunkten t_0 , t_1 , t_2 , t_3 und t_4 (mittlere Reihe) und die Messungen der Mikro-Doppler-Sonographie zu den Zeitpunkten t_1 , t_2 , t_3 und t_4 (untere Reihe). In der oberen Reihe sind die zugehörigen klinischen Fotos dargestellt.

Nach der Lappenpräparation wurden die mittleren und maximalen Frequenzverschiebungen zu den vorgegebenen Messzeitpunkten mittels Mikro-Doppler-Sonographie bestimmt. Die Messzeitpunkte entsprechen denen der Hyperspektralmessungen, wobei die erste Messung der Mikro-Doppler-Sonographie (t_1) erst nach Präparation des Lappens und der A. femoralis durchgeführt werden konnte (Abb. 8).

3.7 Datenverarbeitung und statistische Analyse

Die Parameter Gewebesauerstoffsättigung (StO₂), NIR Perfusion Index (NPI), Tissue Hemoglobin Index (THI) und Tissue Water Index (TWI), wurden mit der hyperspektralen Bildgebung, die Parameter maximale Doppler-Frequenz (Max.KHz), mittlere Doppler-Frequenz (Mittel. KHz), Resistance Index (RI) und Pulsatility Index (PI) unter Verwendung der Mikro-Doppler-Sonographie bestimmt. Die Rohdaten wurden in Excel-Tabellen (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA) gespeichert und anschließend in SPSS Statistics® (Version 23.0.0.2, MacOS X; SPSS Inc., IBM Corporation, Armonk, NY, USA) übertragen. Die quantitativen Daten wurden als Mittelwert (M), Standardabweichung (SD), Minimum (min) und Maximum (max) angegeben. Mithilfe des nichtparametrischen Shapiro-Wilk-Tests wurden die Daten auf Normalverteilung geprüft. Neben der deskriptiven Analyse umfasste die statistische Analyse Tests zur Überprüfung von Unterschieden und Korrelationen. Die Ergebnisse wurden mithilfe der Varianzanalyse (ANOVA mit wiederholten Messungen), des nicht-parametrischen Mann-Whitney-U-Tests für ungepaarte Stichproben und des Student-t-Tests auf statistische Signifikanz analysiert. Um zu untersuchen, ob sich zwei nicht-normalverteilte gepaarte Stichproben unterscheiden, wurde der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test durchgeführt. Korrelationen zwischen zwei kategorialen Variablen wurden mit dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson getestet. Die quantitativen Merkmale wurden beschrieben als Mittelwert (M) ± Standardabweichung (SD) ($M_{re} \pm SD_{re}$; $M_{li} \pm SD_{li}$). Ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ wurde als statistisch signifikant angenommen. Zur Veranschaulichung wurden Liniendiagramme mit aufgetragenen Mittelwerten, Punktdiagramme und Balkendiagramme verwendet. Da es sich bei der vorliegenden Studie um eine erste Beschreibung der Methodik am verwendeten Tiermodell handelt, konnte keine statistische Power-Kalkulation durchgeführt werden. Die Abbildungen 1, 3, 5, 6 und 8 wurden mit BioRender.com (Science Suite Inc., Toronto, Kanada), die Abbildungen 2, 4, 7 und 27 mit PowerPoint (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA) und die Diagramme im Ergebnisteil der Arbeit mit GraphPad Prism (Version 9, GraphPad Software Inc., Boston, MA, USA) erstellt.

4 Ergebnisse

4.1 Hyperspektrale Bildgebung

4.1.1 Gewebesauerstoffsättigung (StO₂)

Der Shapiro-Wilk-Test konnte die Nullhypothese einer Normalverteilung zu allen zehn Messzeitpunkten nicht ablehnen. Der höchste StO₂-Wert wurde auf beiden Seiten zum Messzeitpunkt t1 (60,5 % ± 5,8 %; 56,7 % ± 8,4 %) gemessen, der niedrigste bei t2 (27,9 % ± 4,4 %; 27,3 % ± 3,8 %). Beim Vergleich der Gewebesauerstoffsättigung der Testseite (rechts) und der Kontrollseite (links) gab es zu keinem Zeitpunkt einen signifikanten Unterschied.

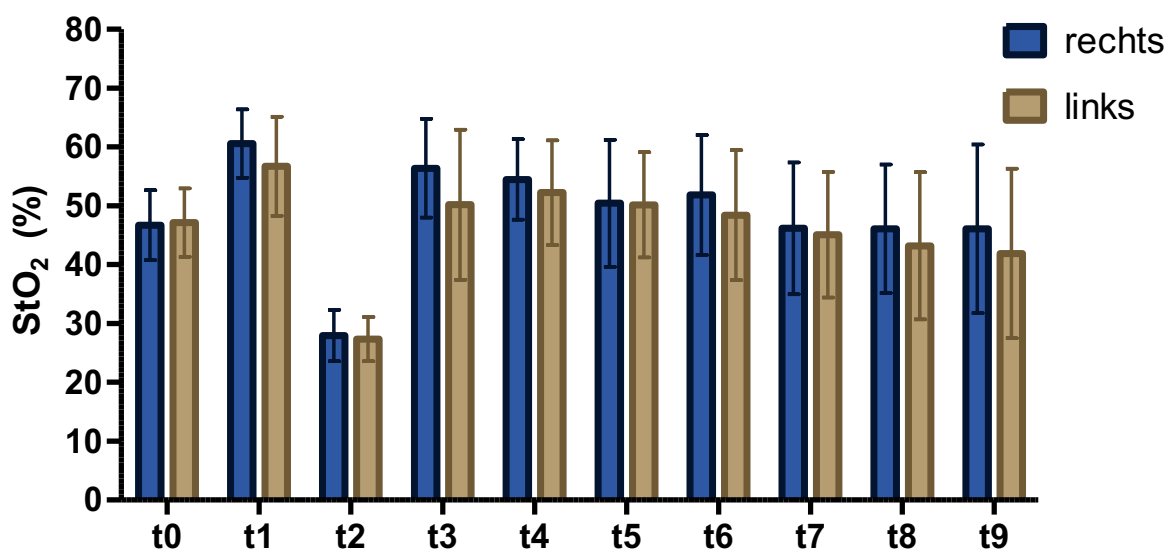


Abbildung 9: Gewebesauerstoffsättigung (StO₂) im Seitenvergleich.

Das Säulendiagramm stellt die Gewebesauerstoffsättigung (StO₂) im Seitenvergleich zu den verschiedenen Messzeitpunkten dar. Die quantitativen Merkmale wurden beschrieben als Mittelwert ± Standardabweichung. Zu keinem Zeitpunkt unterschied sich die mittlere Gewebesauerstoffsättigung signifikant im Seitenvergleich.

Auf beiden Seiten unterschieden sich die StO₂-Ausgangswerte (t0; 46,7 % ± 5,9 %; 47,1 % ± 5,8 %) signifikant vom Zeitpunkt t1 nach Lappenpräparation (60,5 % ± 5,8 %; 56,7 % ± 8,4 %; $p < 0,01$). Daneben nahm zum Zeitpunkt t2 (27,9 % ± 4,4 %; 27,3 % ± 3,8 %) nach Gefäßdurchtrennung auf der Testseite beziehungsweise nach Abklemmen auf der Kontrollseite (t2) die Gewebesauerstoffsättigung signifikant ab. Nach der Reperfusion (t3; 56,3 % ± 8,4 %; 50,1 % ± 12,8 %) stieg der StO₂-Wert sowohl auf der Test- als auch auf der Kontrollseite wieder signifikant an. Dieser bilaterale signifikante Unterschied zum Zeitpunkt t2 blieb bis zum Zeitpunkt t9 (60 Minuten nach der Reperfusion; 46,1 % ± 14,3 %; 41,8 % ± 14,4 %) bestehen ($p < 0,001$). Ab 40 Minuten nach der Reperfusion (t7, 46,1 % ± 11,2 %; 45,0 % ± 10,7 %) fiel die Gewebesauerstoffsättigung auf beiden Seiten signifikant unter den Reperfusionswert (t3) ($p = 0,010$; $p = 0,003$). Dieser signifikante Unterschied zu t3 wurde

ebenfalls für die Zeitpunkte t8 ($46,1 \% \pm 10,9 \%$; $43,2 \% \pm 12,5 \%$; $p = 0,014$; $p = 0,003$) und t9 ($p = 0,022$; $p = 0,004$) festgestellt.

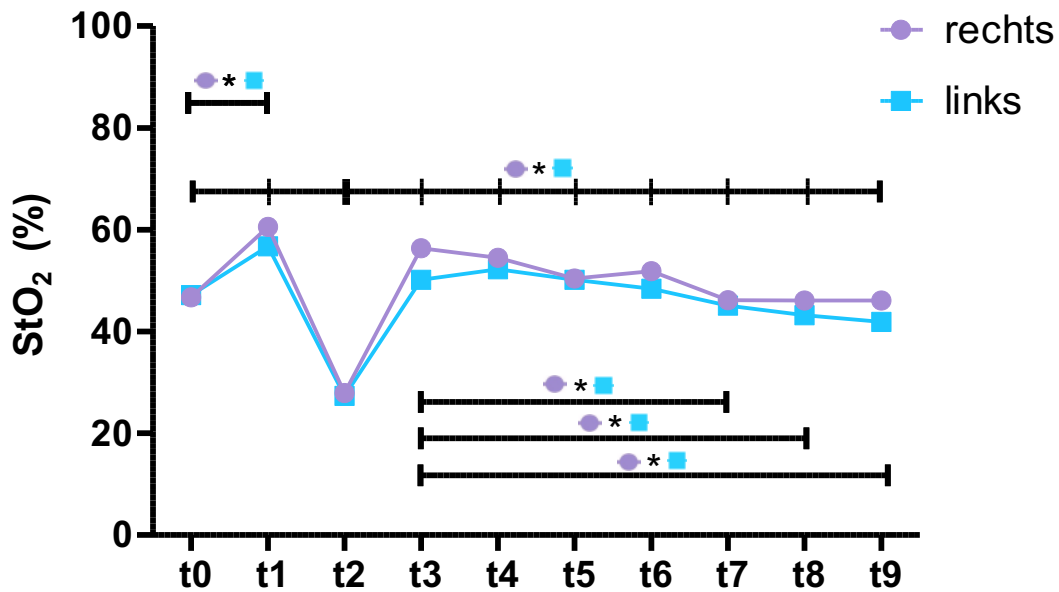


Abbildung 10: Gewebesauerstoffsättigung (StO₂) im Versuchsverlauf.

Das Liniendiagramm zeigt Veränderung der Gewebesauerstoffsättigung (StO₂) während der einzelnen Messzeitpunkte im Verlauf. Die quantitativen Merkmale wurden als Mittelwerte dargestellt. Auf beiden Seiten war die StO₂ zum Zeitpunkt t2 signifikant geringer als zu allen anderen Messzeitpunkten. Die Gewebesauerstoffsättigung zum Zeitpunkt t1 war signifikant größer als zum Zeitpunkt t0. Der Reperfusionswert (t3) unterschied sich von den Messzeitpunkten t7-t9, die eine signifikant geringere StO₂ aufwiesen.

4.1.2 NIR Perfusion Index (NPI)

Der Shapiro-Wilk-Test hat die Nullhypothese, dass eine Normalverteilung vorliegt, zu allen zehn Messzeitpunkten nicht abgelehnt. Auf beiden Seiten zeigte sich zum Messzeitpunkt t1 ($62,4 \pm 3,1$; $58,9 \pm 4,5$) die höchste Perfusion. Beim Vergleich der rechten Test- und der linken Kontrollseite war der NIR Perfusion Index ausschließlich bei t1 (nach Lappenpräparation) auf der linken Seite signifikant reduziert ($p = 0,004$).

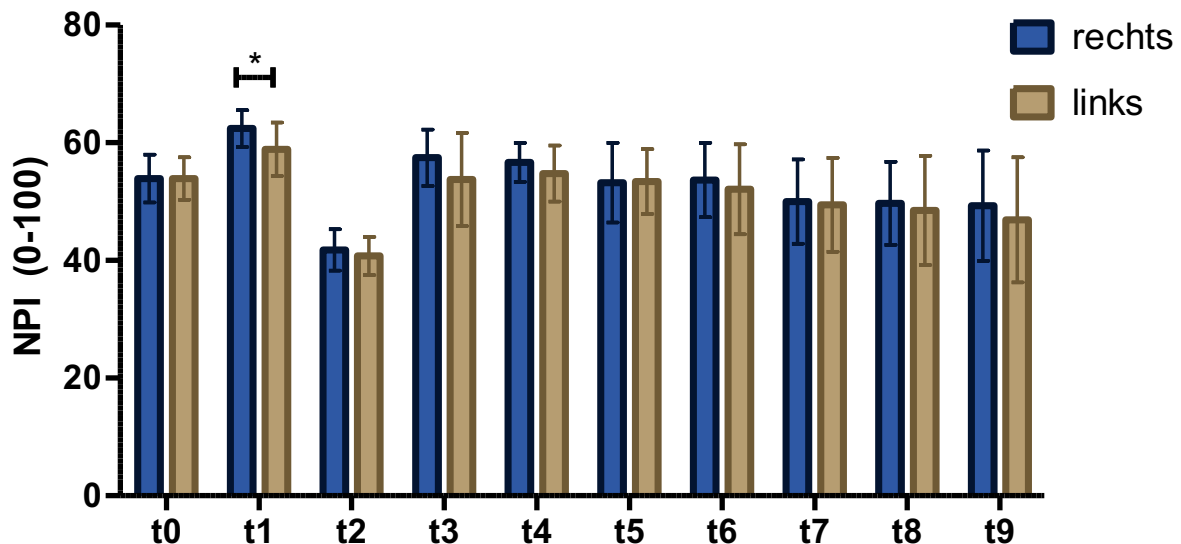


Abbildung 11: NIR Perfusion Index (NPI) im Seitenvergleich.

Das Säulendiagramm visualisiert den NIR Perfusion Index (NPI) im Seitenvergleich zu den Messzeitpunkten t0-t9. Die quantitativen Merkmale wurden als Mittelwert \pm Standardabweichung beschrieben. Nur zum Messzeitpunkt t1 war der NPI auf der Testseite signifikant größer als auf der Gegenseite.

Nach Lappenpräparation (t1) stieg der NIR Perfusion Index beidseits ($p < 0,001$; $p = 0,010$) signifikant an und nahm dann sowohl nach Durchtrennen des Gefäßes auf der Testseite als auch nach Abklemmen des Gefäßes auf der Kontrollseite (t2, $41,8 \pm 3,5$; $40,8 \pm 3,2$) wieder signifikant zum Vorwert ab ($p < 0,001$). Der anschließende Anstieg nach erneuter Reperfusion (t3, $57,4 \pm 4,8$; $53,8 \pm 7,9$) war auf beiden Seiten bis t9 ($49,3 \pm 9,4$; $46,9 \pm 10,6$) signifikant ($p < 0,05$). Ab 40 Minuten (t7; $50,0 \pm 7,2$; $49,5 \pm 8,0$) war der NPI auf beiden Seiten signifikant im Vergleich zum Reperfusionswert (t3; $57,4 \pm 4,8$; $53,8 \pm 7,9$) reduziert ($p = 0,011$; $p < 0,001$). Auch zu den Zeitpunkten t8 ($49,7 \pm 7,1$; $48,5 \pm 9,3$; $p = 0,008$; $p = 0,002$) und t9 ($p = 0,017$; $P = 0,003$) konnte eine signifikant reduzierte Perfusion im Vergleich zum Zeitpunkt t3 festgestellt werden.

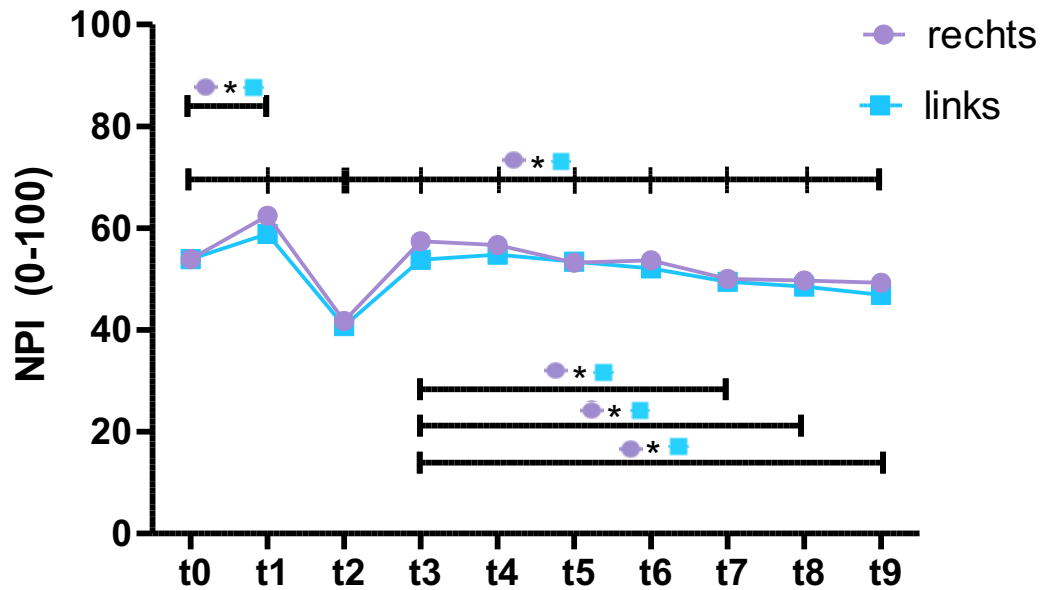


Abbildung 12: NIR Perfusion Index (NPI) im Versuchsverlauf.

Das Liniendiagramm zeigt die Veränderung des NIR Perfusion Index (NPI) während der einzelnen Messzeitpunkte im Verlauf. Die quantitativen Merkmale wurden als Mittelwerte dargestellt, die durch Linien miteinander verbunden sind. Auf beiden Seiten war der NPI zum Zeitpunkt t2 signifikant geringer als zu allen anderen Messzeitpunkten. Der NIR Perfusion Index zum Zeitpunkt t1 war signifikant größer als zum Zeitpunkt t0. Der NPI Reperfusionswert (t3) war beidseits signifikant größer als der NPI zu den Messzeitpunkten t7-t9, die einen signifikant geringeren NPI aufwiesen.

4.1.3 Tissue Hemoglobin Index (THI)

Der Shapiro-Wilk-Test konnte die Nullhypothese einer Normalverteilung zu allen 10 Messzeitpunkten nicht ablehnen. Es gab zu keinem Messzeitpunkt einen signifikanten Unterschied zwischen der rechten Test- und der linken Kontrollseite.

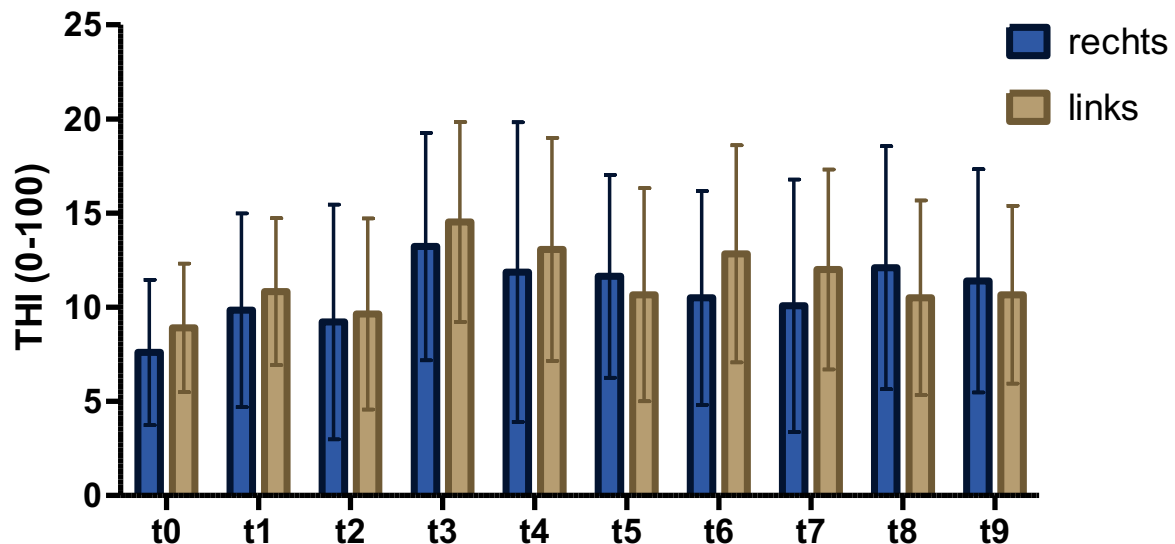


Abbildung 13: Tissue Hemoglobin Index (THI) im Seitenvergleich.

Das Säulendiagramm zeigt den Tissue Hemoglobin Index im Seitenvergleich zu den Messzeitpunkten t0-t9. Die quantitativen Merkmale wurden beschrieben als Mittelwert \pm Standardabweichung. Es wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen der rechten Test- und der linken Kontrollseite gefunden.

Des weiteren zeigte der THI keine signifikanten Veränderungen von der Baseline (t0; $7,6 \pm 3,9$; $8,9 \pm 3,4$) bis zur Gefäßdurchtrennung beziehungsweise bis zum Unterbinden (t2; $9,2 \pm 6,2$; $9,6 \pm 5,1$). Nur zum Messzeitpunkt t3 gab es einen signifikanten Anstieg des THI im Vergleich zum Ausgangswert auf der linken Seite ($14,5 \pm 5,3$; $p = 0,013$). Im weiteren Verlauf bis t9 ($11,4 \pm 5,9$; $10,7 \pm 4,7$) kam es auf beiden Seiten zu geringfügigen, aber nicht signifikanten Veränderungen des THI ohne Rückkehr zum Ausgangsniveau.

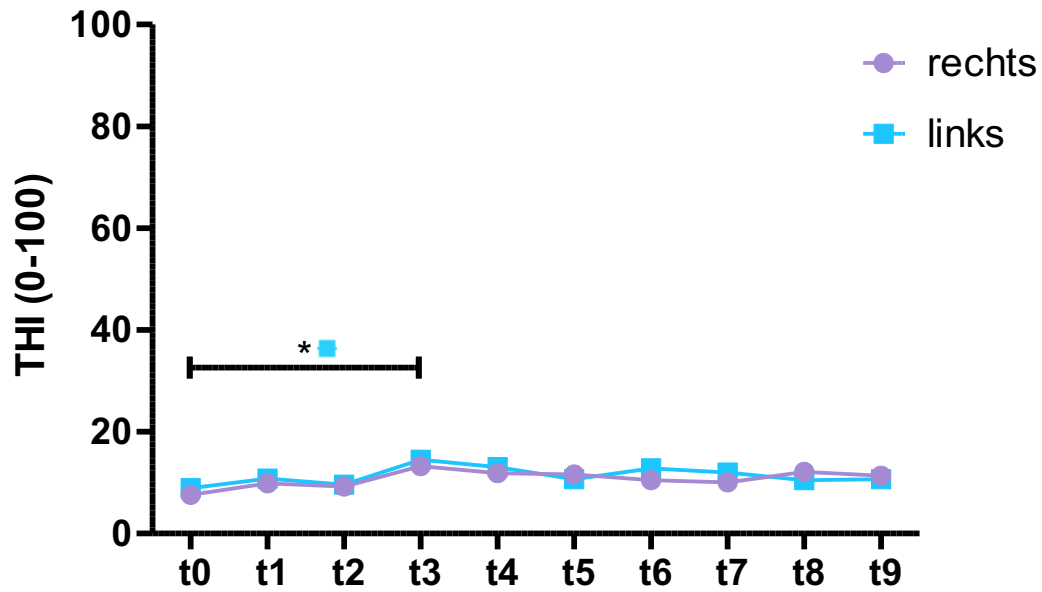


Abbildung 14: Tissue Hemoglobin Index (THI) im Versuchsverlauf.

Das Liniendiagramm stellt die Veränderung des Tissue Hemoglobin Index (THI) während der einzelnen Messzeitpunkte im Verlauf dar. Die quantitativen Merkmale wurden als Mittelwerte dargestellt, die durch Linien miteinander verbunden sind. Zum Zeitpunkt t3 wurde auf der linken Kontrollseite ein signifikant größerer THI im Vergleich zur Ausgangssituation (t0) festgestellt, ohne dass es zu weiteren signifikanten Änderungen kam.

4.1.4 Tissue Water Index (TWI)

Gemäß des Shapiro-Wilk-Tests waren die Daten zu allen Messzeitpunkten normalverteilt. Beim Vergleich der rechten Test- und der linken Kontrollseite war der TWI zum Zeitpunkt t1 ($42,0 \pm 2,4$; $39,8 \pm 1,9$) auf der rechten Seite signifikant erhöht ($p < 0,001$). Zu keinem weiteren Messzeitpunkt gab es einen signifikanten Unterschied im Seitenvergleich.

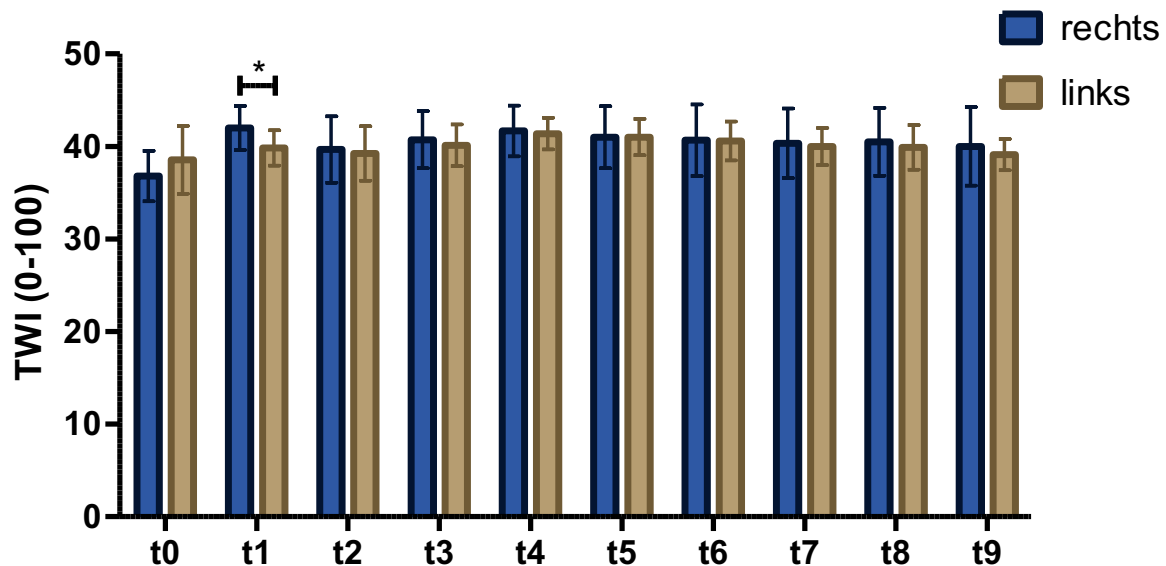


Abbildung 15: Tissue Water Index (TWI) im Seitenvergleich.

Das Säulendiagramm visualisiert den Tissue Water Index (TWI) im Seitenvergleich zu den Messzeitpunkten t0-t9. Die quantitativen Merkmale wurden als Mittelwert \pm Standardabweichung beschrieben. Zum Zeitpunkt t1 wies die Kontrollseite einen signifikant geringeren TWI im Seitenvergleich auf. Weitere signifikante Unterschiede zwischen der rechten Test- und der linken Kontrollseite konnten nicht ausgemacht werden.

Beim Vergleich der einzelnen Messzeitpunkte wurde der einzige Unterschied zwischen t0 ($36,8 \pm 2,7$; $38,6 \pm 3,7$) und t1 mit signifikant erhöhtem TWI auf der rechten Seite festgestellt ($p = 0,004$).

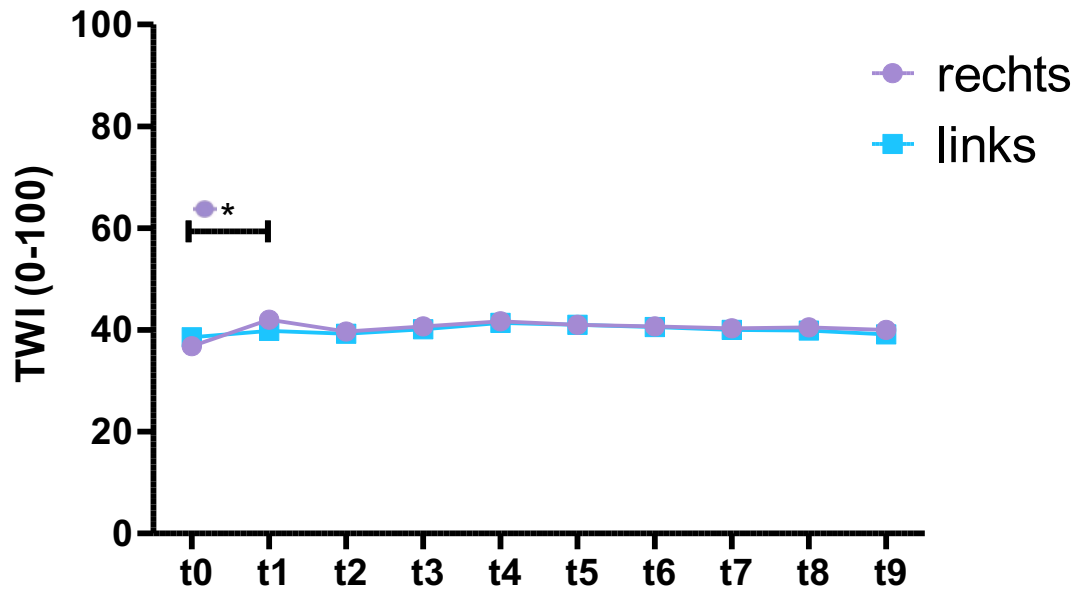


Abbildung 16: Tissue Water Index (TWI) im Versuchsverlauf.

Im Liniendiagramm wird die Veränderung des Tissue Water Index (TWI) während der einzelnen Messzeitpunkte im Verlauf dargestellt. Die quantitativen Merkmale wurden als Mittelwerte beschrieben, die durch Linien miteinander verbunden sind. Zum Zeitpunkt t1 wurde auf der rechten Seite ein signifikant größerer TWI im Vergleich zur Ausgangssituation (t0) festgestellt. Es wurden keine weiteren signifikanten Unterschiede zwischen den verschiedenen Zeitpunkten gemessen.

4.1.5 Deskriptive Statistik der hyperspektralen Bildgebung

Nach Abschluss der hyperspektralen Messungen wurden die quantitativen Daten im Rahmen der deskriptiven Analyse als Mittelwert (M) und Standardabweichung (SD) angegeben. Zusätzlich wurden die gemessenen Werte mithilfe der Varianzanalyse (ANOVA mit wiederholten Messungen), des nicht-parametrischen Mann-Whitney-U-Tests für ungepaarte Stichproben und des Student-t-Tests auf statistische Signifikanz überprüft.

Tabelle 1: Deskriptive Statistik der hyperspektralen Bildgebung.

Die Tabelle zeigt die Mittelwerte (M) und Standardabweichungen (SD) von StO₂, NPI, THI und TWI zu den Zeitpunkten t0 bis t9 und den Vergleich zwischen der Testseite (rechts) und der Kontrollseite (links). Ein hochgestellter Asterisk (*) weist auf einen signifikanten Unterschied hin.

		StO ₂			NPI			THI			TWI		
		M	±SD	p	M	±SD	p	M	±SD	p	M	±SD	p
t0	rechts	46,7	5,9	0,668	53,9	4,1	1,000	7,6	3,9	0,184	36,8	2,7	0,059
	links	47,1	5,8		53,9	3,6		8,9	3,4		38,6	3,7	
t1	rechts	60,5	5,8	0,077	62,4	3,1	0,004*	9,8	5,1	0,365	42,0	2,4	<0,001*
	links	56,7	8,4		58,9	4,5		10,8	3,9		39,8	1,9	
t2	rechts	27,9	4,4	0,419	41,8	3,5	0,183	9,2	6,2	0,854	39,7	3,6	0,465
	links	27,3	3,8		40,8	3,2		9,6	5,1		39,2	2,9	
t3	rechts	56,3	8,4	0,053	57,4	4,8	0,067	13,2	6,0	0,318	40,7	3,1	0,356
	links	50,1	12,8		53,8	7,9		14,5	5,3		40,1	2,3	
t4	rechts	54,4	6,8	0,451	56,7	3,3	0,258	11,9	8,0	0,651	41,7	2,7	0,920
	links	52,2	8,9		54,8	4,7		13,1	5,9		41,4	1,7	
t5	rechts	50,4	10,8	0,168	53,2	6,8	0,354	11,6	5,4	0,374	41,0	3,4	0,455
	links	50,1	8,9		53,4	5,5		10,7	5,7		41,0	2,0	
t6	rechts	51,8	10,2	0,053	53,7	6,3	0,132	10,5	5,7	0,259	40,7	3,9	0,901
	links	48,4	11,0		52,1	7,6		12,8	5,8		40,6	2,1	
t7	rechts	46,1	11,2	0,092	50,0	7,2	0,232	10,1	6,7	0,630	40,3	3,7	0,910
	links	45,0	10,7		49,5	8,0		12,0	5,3		40,0	2,0	
t8	rechts	46,1	10,9	0,118	49,7	7,1	0,415	12,1	6,5	0,343	40,5	3,7	0,343
	links	43,2	12,5		48,5	9,3		10,5	5,2		39,9	2,4	
t9	rechts	46,1	14,3	0,060	49,3	9,4	0,056	11,4	5,9	0,760	40,0	4,2	0,431
	links	41,8	14,4		46,9	10,6		10,7	4,7		39,1	1,7	

4.2 Mikro-Doppler-Sonographie

4.2.1 Maximale Doppler-Frequenz (Max.KHz)

Der Shapiro-Wilk-Test lehnte die Nullhypothese einer Normalverteilung für alle 10 Zeitpunkte ab ($p < 0,05$). Beim Vergleich der Test- (rechts) und der Kontrollseite (links) gab es zu keinem Zeitpunkt einen signifikanten Unterschied der maximalen Doppler-Frequenz.

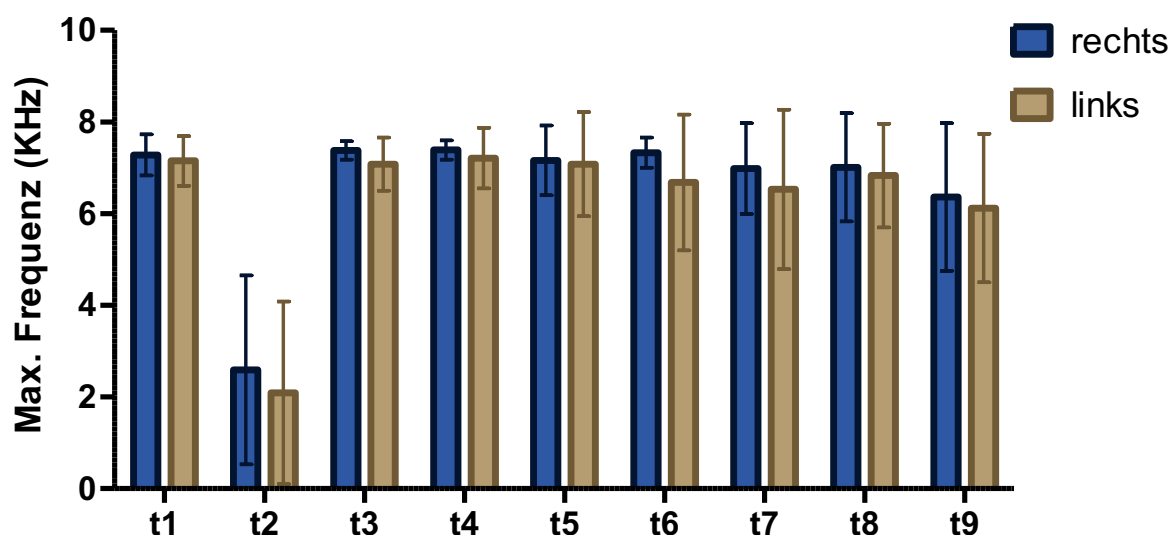


Abbildung 17: Maximale Doppler-Frequenz im Seitenvergleich.

Das Säulendiagramm stellt die maximale Doppler-Frequenz im Seitenvergleich zu den Messzeitpunkten t0-t9 dar. Die quantitativen Merkmale wurden beschrieben als Mittelwert \pm Standardabweichung. Zu keinem Zeitpunkt wurden signifikante Unterschiede im Seitenvergleich festgestellt.

Zum Zeitpunkt t2 ($2,6 \pm 2,1$; $2,1 \pm 2,0$) gab es einen signifikanten Abfall der maximalen Doppler-Frequenz (Max.KHz) sowohl auf der rechten ($p = 0,004$) als auch auf der linken ($p = 0,005$) Seite als Folge des Perfusionszusammenbruchs. Nachdem die Perfusion wieder hergestellt war (t3; $7,4 \pm 0,2$; $7,1 \pm 0,6$), stieg die maximale Doppler-Frequenz sowohl auf der rechten als auch auf der linken Seite signifikant zurück in Richtung des Ausgangswertes (t1; $7,3 \pm 0,5$; $7,2 \pm 0,5$) an ($p = 0,004$, $p = 0,005$). Während der folgenden Messzeitpunkte blieb die maximale Doppler-Frequenz bis 60 Minuten nach der Reperfusion (t9; $6,4 \pm 1,6$; $6,1 \pm 1,6$) konstant hoch, ohne signifikante Änderungen gegenüber t3.

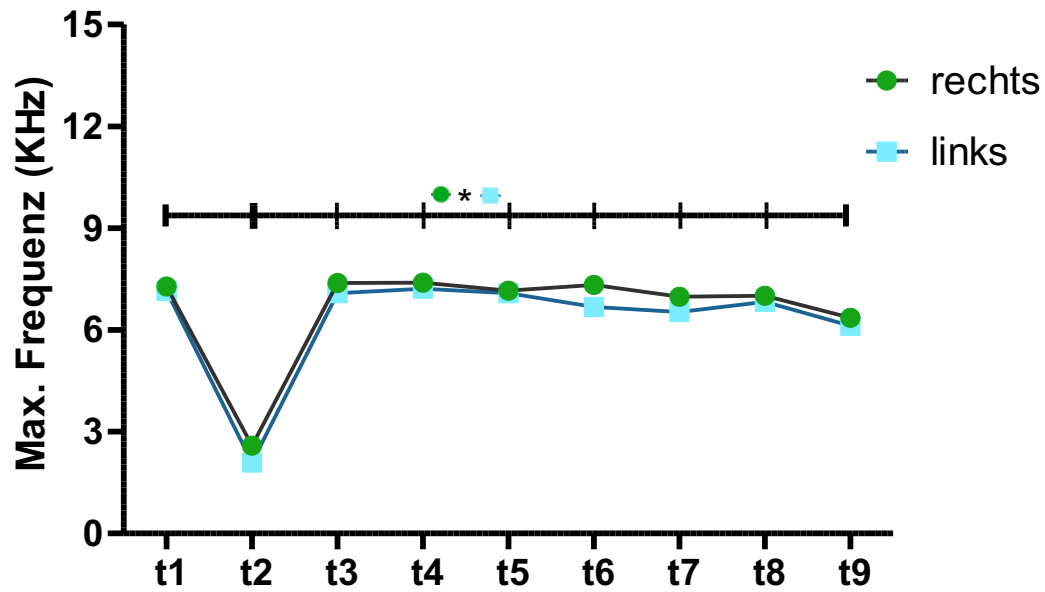


Abbildung 18: Maximale Doppler-Frequenz im Versuchsverlauf.

Im Liniendiagramm wird die Veränderung der maximalen Doppler-Frequenz zu den verschiedenen Messzeitpunkten im Verlauf dargestellt. Die quantitativen Merkmale wurden als Mittelwerte beschrieben, die durch Linien miteinander verbunden sind. Nach Durchtrennen beziehungsweise Abklemmen der A. femoralis kam es zu einem signifikanten Abfall der maximalen Doppler-Frequenz, die nach Reperfusion wieder auf die Ausgangshöhe anstieg. Die maximale Doppler-Frequenz zum Zeitpunkt t2 unterschied sich beidseits signifikant von allen anderen Messzeitpunkten.

4.2.2 Mittlere Doppler-Frequenz (Mittel.KHz)

Im Shapiro-Wilk-Test wurde die Nullhypothese, dass eine Normalverteilung vorliegt, für alle 10 Zeitpunkte ($p < 0,05$) abgelehnt. Nach Reperfusion (t_3 ; $5,1 \pm 1,3$; $4,0 \pm 1,3$) war die mittlere Doppler-Frequenz (Mittel.KHz) auf der linken im Vergleich zur rechten Seite signifikant reduziert ($p = 0,039$). Es wurde auch festgestellt, dass die mittlere Doppler-Frequenz auf der rechten Seite zu den Zeitpunkten t_4 ($5,2 \pm 1,1$; $4,0 \pm 1,0$; $p = 0,023$), t_6 ($4,5 \pm 0,9$; $3,4 \pm 1,2$; $p = 0,003$) und t_7 ($4,2 \pm 1,2$; $3,4 \pm 1,4$; $p = 0,008$) signifikant erhöht war.

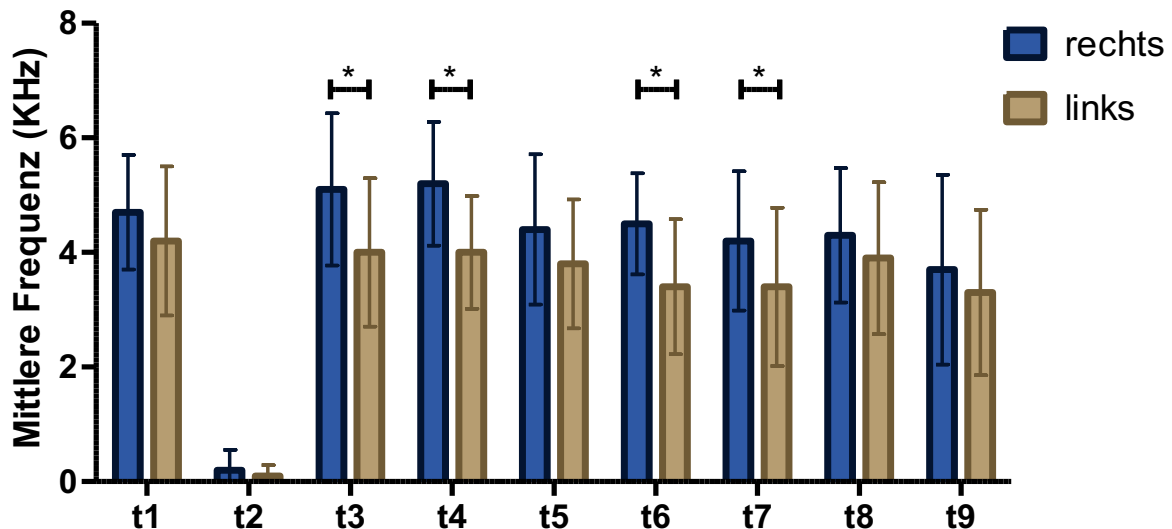


Abbildung 19: Mittlere Doppler-Frequenz im Seitenvergleich.

Das Säulendiagramm visualisiert die mittlere Doppler-Frequenz im Seitenvergleich zu den Messzeitpunkten t_0 - t_9 . Die quantitativen Merkmale wurden beschrieben als Mittelwert \pm Standardabweichung. Die mittlere Doppler-Frequenz war auf der linken im Vergleich zur rechten Seite zu den Zeitpunkten t_3 , t_4 , t_6 und t_7 signifikant erniedrigt.

Zum Zeitpunkt t_2 ($0,2 \pm 0,4$; $0,1 \pm 0,2$) gab es einen signifikanten Abfall der mittleren Doppler-Frequenz auf beiden Seiten ($p < 0,001$) als Folge des Perfusionszusammenbruchs. Nach erneuter Reperfusion (t_3) stieg die mittlere Doppler-Frequenz auf beiden Seiten signifikant zurück auf das Niveau der Ausgangswerte ($p < 0,001$). Im weiteren Verlauf des Experiments kam es bis zum Versuchsende nach 60 Minuten (t_9 ; $3,7 \pm 1,7$; $3,3 \pm 1,4$) zu nicht signifikanten Änderungen der mittleren Doppler-Frequenz auf beiden Seiten gegenüber t_1 . Auf der Kontrollseite unterschied sich die mittlere Doppler-Frequenz zum Zeitpunkt t_9 signifikant von der mittleren Doppler-Frequenz zum Zeitpunkt t_3 ($p = 0,011$).

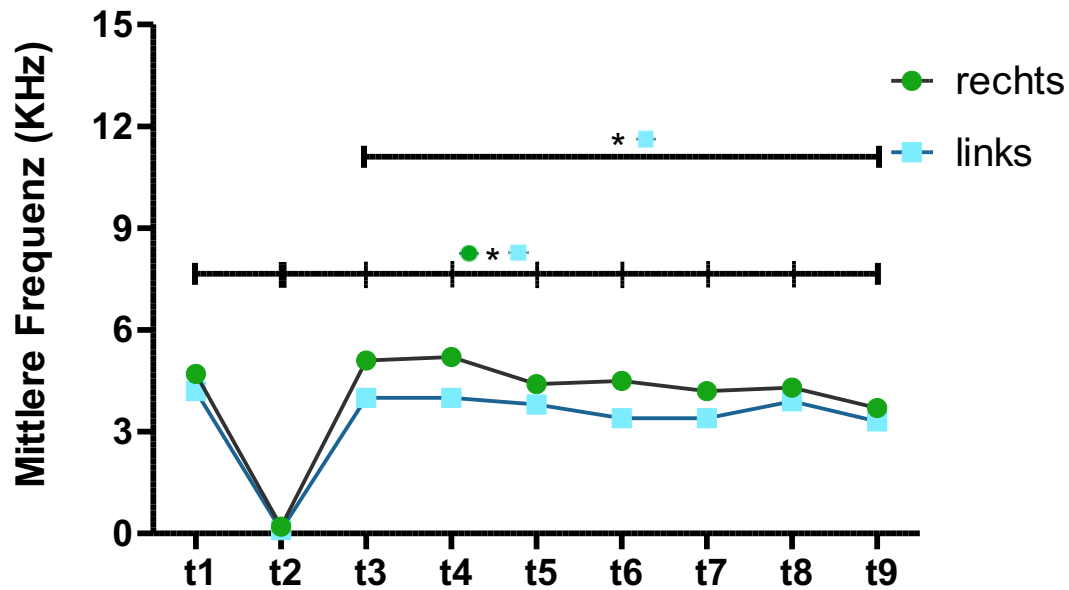


Abbildung 20: Mittlere Frequenz im Versuchsverlauf.

Das Liniendiagramm zeigt die Veränderung der mittleren Doppler-Frequenz zu den verschiedenen Messzeitpunkten im Verlauf. Die quantitativen Merkmale wurden als Mittelwerte beschrieben, die durch Linien miteinander verbunden sind. Nach Durchtrennen beziehungsweise Abklemmen der A. femoralis kam es zu einem signifikanten Abfall der mittleren Doppler-Frequenz. Die mittlere Doppler-Frequenz zum Zeitpunkt t2 unterschied sich beidseits signifikant von allen anderen Messzeitpunkten. Die mittlere Doppler-Frequenz zum Zeitpunkt t3 auf der Kontrollseite unterschied sich signifikant von der mittleren Doppler-Frequenz zum Zeitpunkt t9.

4.2.3 Resistance Index (RI)

Im Shapiro-Wilk-Test wurde die Nullhypothese einer Normalverteilung für alle 10 Zeitpunkte abgelehnt ($p < 0,05$). Der Resistance Index unterschied sich nur geringfügig zwischen rechter Test- und linker Kontrollseite bis einschließlich zum Zeitpunkt t3 ($0,6 \pm 0,2$; $0,8 \pm 0,2$). Im Gegensatz dazu war der RI zu den Messzeitpunkten t4 ($0,6 \pm 0,2$; $0,8 \pm 0,1$; $p = 0,009$), t5 ($0,7 \pm 0,2$; $0,8 \pm 0,1$; $p = 0,037$), t6 ($0,7 \pm 0,1$; $0,8 \pm 0,1$; $p = 0,005$) und t7 ($0,7 \pm 0,1$; $0,8 \pm 0,1$; $p = 0,026$) auf der linken im Vergleich zur rechten Seite signifikant erhöht.

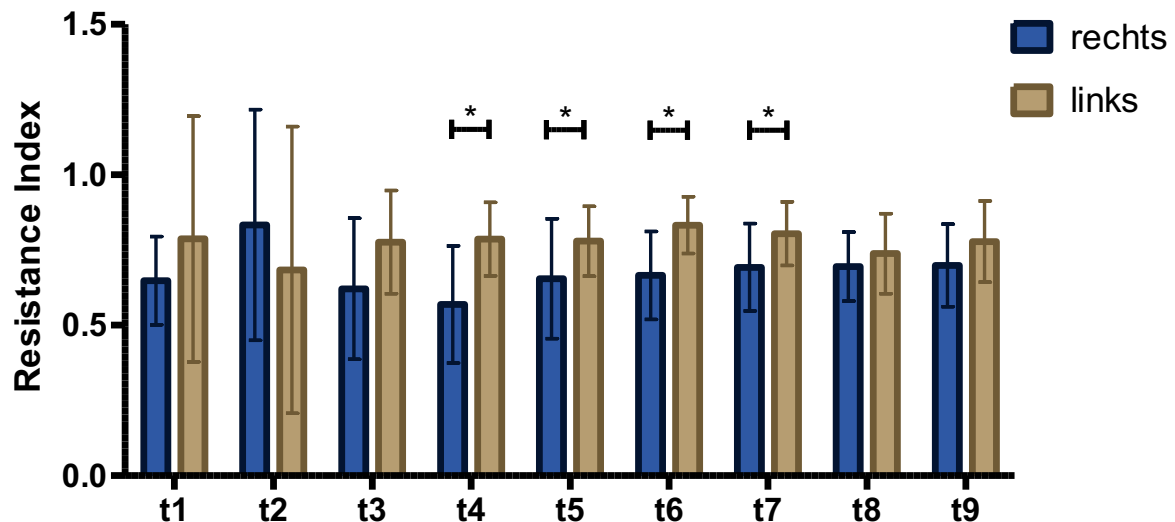


Abbildung 21: Resistance Index (RI) im Seitenvergleich.

Das Säulendiagramm stellt den Resistance Index (RI) zu den Messzeitpunkten t0-t9 im Seitenvergleich dar. Die quantitativen Merkmale wurden beschrieben als Mittelwert \pm Standardabweichung. Der Resistance Index war zu den Messzeitpunkten t4, t5, t6, und t7 auf der linken im Vergleich zur rechten Seite signifikant erhöht.

Auf der Testseite war der Resistance Index zum Zeitpunkt t2 ($0,8 \pm 0,4$; $0,7 \pm 0,5$) im Vergleich zum Zeitpunkt t3 signifikant erhöht ($p = 0,049$). Im weiteren Verlauf traten keine signifikanten Unterschiede auf. Auf der Kontrollseite kam es zwischen den einzelnen Messzeitpunkten zu keinen signifikanten Änderungen.

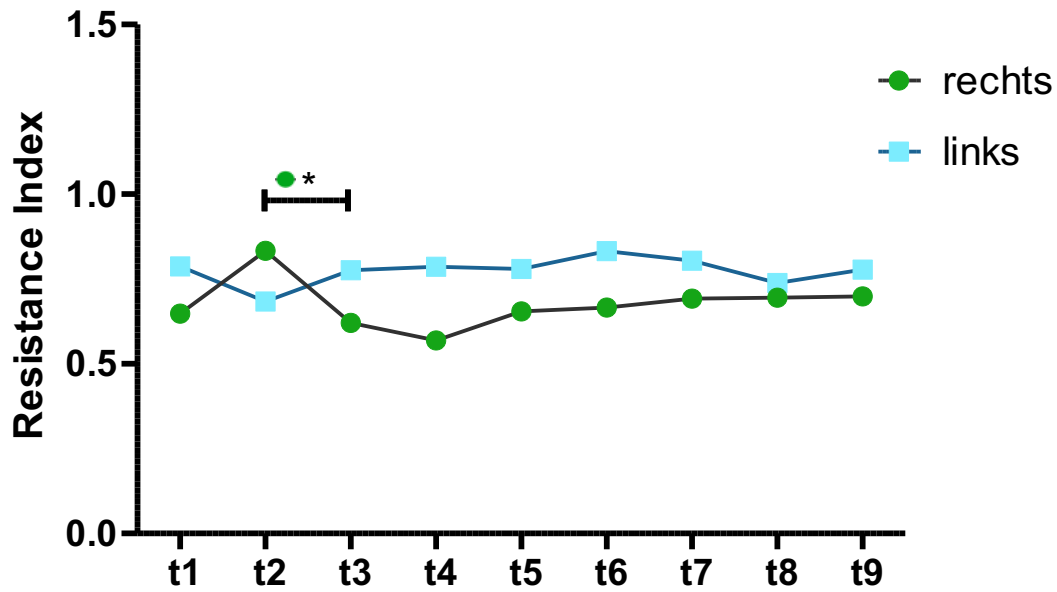


Abbildung 22: Resistance Index (RI) im Versuchsverlauf.

Im Liniendiagramm werden die Veränderungen des Resistance Index zu den verschiedenen Messzeitpunkten im Verlauf visualisiert. Die quantitativen Merkmale wurden als Mittelwerte beschrieben, die durch Linien miteinander verbunden sind. Auf der Testseite war der Resistance Index zum Zeitpunkt t2 im Vergleich zum Zeitpunkt t3 signifikant erhöht. Weitere signifikante Unterschiede wurden nicht gemessen.

4.2.4 Pulsatility Index (PI)

Der Shapiro-Wilk-Test lehnte die Nullhypothese einer Normalverteilung für alle 10 Zeitpunkte ab ($p < 0,05$). Der Pulsatility Index (PI) war zum Zeitpunkt t2 ($31,8 \pm 32,4$; $14,7 \pm 21,6$) auf der Testseite signifikant größer ($p = 0,026$). Im Gegensatz dazu war der PI 10 (t4; $0,9 \pm 0,4$; $1,6 \pm 0,6$; $p = 0,023$), 30 (t6; $1,1 \pm 0,4$; $1,7 \pm 0,6$; $p = 0,002$) und 40 Minuten (t7; $1,2 \pm 0,4$; $1,8 \pm 0,7$; $p = 0,008$) nach der Reperfusion auf der linken im Vergleich zur rechten Seite signifikant erhöht.

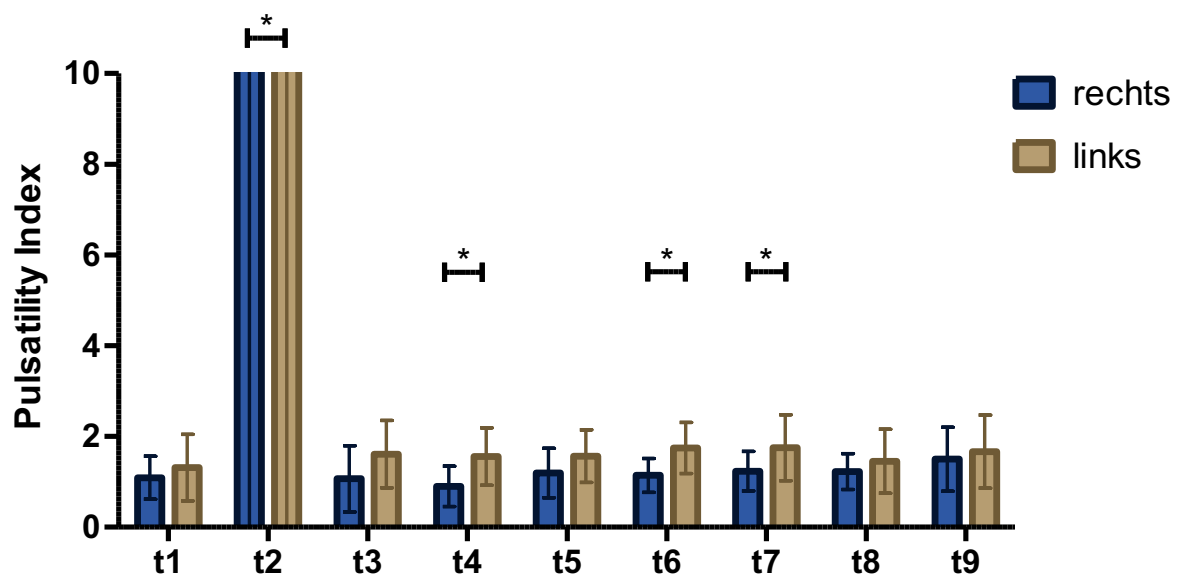


Abbildung 23: Pulsatility Index (PI) im Seitenvergleich.

Das Säulendiagramm zeigt den Pulsatility Index (PI) zu den Messzeitpunkten t0-t9 im Seitenvergleich. Die quantitativen Merkmale wurden beschrieben als Mittelwert \pm Standardabweichung. Der Pulsatility Index (PI) war zum Zeitpunkt t2 auf der Testseite signifikant größer. Im Gegensatz dazu war der PI zu den Zeitpunkten t4, t6 und t7 auf der linken im Vergleich zur rechten Seite signifikant erhöht.

Zum Messzeitpunkt t2 war der Pulsatility Index im Vergleich zu den Messzeitpunkten t1 ($1,1 \pm 0,5$; $1,3 \pm 0,7$) und t3 ($1,1 \pm 0,7$; $1,6 \pm 0,7$) beidseits signifikant größer ($p < 0,05$). Im weiteren Verlauf traten keine signifikanten Änderungen auf.

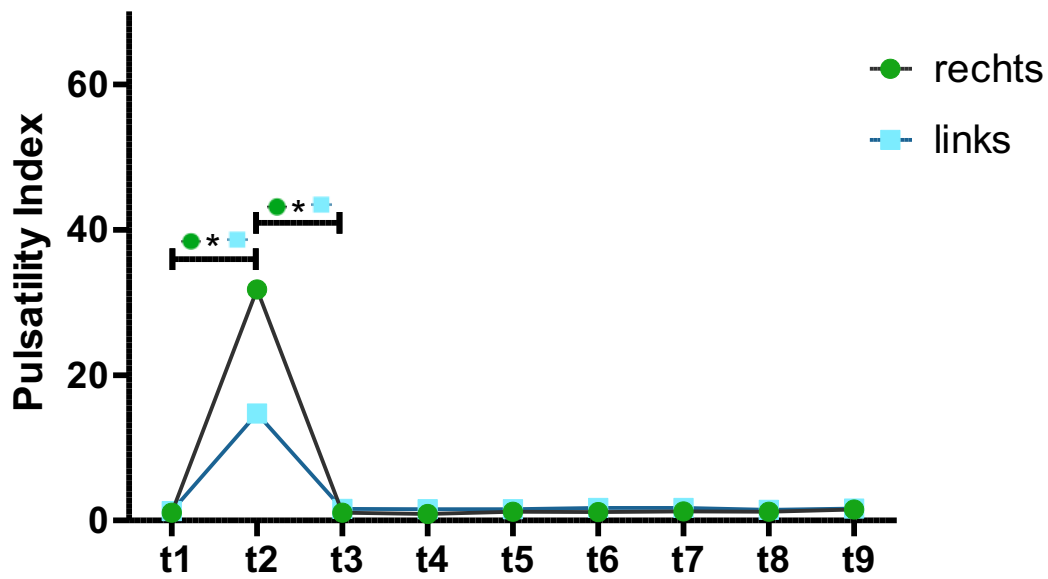


Abbildung 24: Pulsatility Index (PI) im Versuchsverlauf.

Das Liniendiagramm stellt die Veränderung des Pulsatility Index (PI) zu den verschiedenen Messzeitpunkten im Verlauf dar. Die quantitativen Merkmale wurden als Mittelwerte beschrieben, die durch Linien miteinander verbunden sind. Zum Messzeitpunkt t2 war der Pulsatility Index im Vergleich zu den Messzeitpunkten t1 und t3 beidseits signifikant größer.

4.2.5 Deskriptive Statistik der Mikro-Doppler-Sonographie

Nach Abschluss der Mikro-Doppler-sonographischen Messungen wurden die quantitativen Daten im Rahmen der deskriptiven Analyse als Mittelwert (M) und Standardabweichung (SD) dargestellt. Zusätzlich wurden die gemessenen Werte mithilfe der Varianzanalyse (ANOVA mit wiederholten Messungen), des nicht-parametrischen Mann-Whitney-U-Tests für ungepaarte Stichproben und des Student-t-Tests auf statistische Signifikanz überprüft.

Tabelle 2: Deskriptive Statistik der Mikro-Doppler-Sonographie.

Die Tabelle zeigt die Mittelwerte (M) und Standardabweichungen (SD) von der maximalen Doppler-Frequenz (Max.KHz), der mittleren Doppler-Frequenz (Mittel.KHz), des Resistance Index (RI) und des Pulsatility Index (PI) zu den Zeitpunkten t0 bis t9 und den Vergleich zwischen der Testseite (rechts) und der Kontrollseite (links). Ein hochgestellter Asterisk (*) weist auf einen signifikanten Unterschied hin.

		Max.KHz			Mittel.KHz			RI			PI		
		M	±SD	p	M	±SD	p	M	±SD	p	M	±SD	p
t1	rechts	7,3	0,5	0,463	4,7	1,0	0,421	0,6	0,1	0,286	1,1	0,5	0,586
	links	7,2	0,5		4,2	1,3		0,8	0,4		1,3	0,7	
t2	rechts	2,6	2,1	0,059	0,2	0,4	0,289	0,8	0,4	0,059	31,8	32,4	0,026*
	links	2,1	2,0		0,1	0,2		0,7	0,5		14,7	21,6	
t3	rechts	7,4	0,2	0,068	5,1	1,3	0,039*	0,6	0,2	0,069	1,1	0,7	0,052
	links	7,1	0,6		4,0	1,3		0,8	0,2		1,6	0,7	
t4	rechts	7,4	0,2	0,180	5,2	1,1	0,023*	0,6	0,2	0,009*	0,9	0,4	0,023*
	links	7,2	0,7		4,0	1,0		0,8	0,1		1,6	0,6	
t5	rechts	7,2	0,8	1,0	4,4	1,3	0,136	0,7	0,2	0,037*	1,2	0,5	0,084
	links	7,1	1,1		3,8	1,1		0,8	0,1		1,6	0,6	
t6	rechts	7,3	0,3	0,068	4,5	0,9	0,003*	0,7	0,1	0,005*	1,1	0,4	0,002*
	links	6,7	1,5		3,4	1,2		0,8	0,1		1,7	0,6	
t7	rechts	7,0	1,0	0,068	4,2	1,2	0,008*	0,7	0,1	0,026*	1,2	0,4	0,008*
	links	6,5	1,7		3,4	1,4		0,8	0,1		1,8	0,7	
t8	rechts	7,0	1,2	0,593	4,3	1,2	0,333	0,7	0,1	0,083	1,2	0,4	0,202
	links	6,8	1,1		3,9	1,3		0,7	0,1		1,5	0,7	
t9	rechts	6,4	1,6	0,686	3,7	1,7	0,069	0,7	0,1	0,086	1,5	0,7	0,374
	links	6,1	1,6		3,3	1,4		0,8	0,1		1,7	0,8	

4.2.6 Vergleich der maximalen und mittleren Doppler-Frequenz

Die maximale (Max.KHz) und mittlere Doppler-Frequenz (Mittel.KHz) unterschieden sich zu jedem Messzeitpunkt signifikant ($p < 0,008$). Insgesamt nahm die Differenz zwischen maximaler und mittlerer Doppler-Frequenz sowohl auf der rechten als auch auf der linken Seite stetig zu.

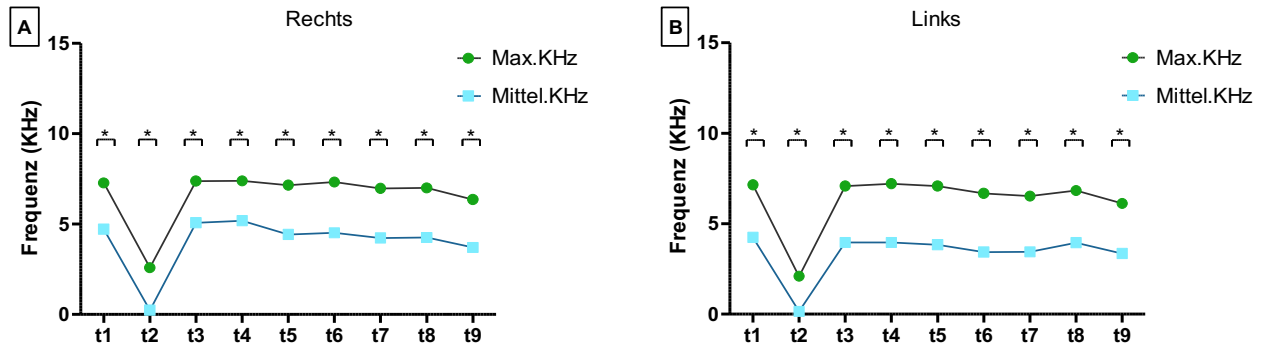


Abbildung 25: Vergleich der maximalen und mittleren Doppler-Frequenz.

Das Liniendiagramm vergleicht die maximale (Max.KHz) und mittlere Doppler-Frequenz (Mittel.KHz) auf der rechten Testseite (A) und der linken Kontrollseite (B) zu den verschiedenen Messzeitpunkten. Die quantitativen Merkmale wurden als Mittelwerte beschrieben. Die maximale und mittlere Doppler-Frequenz unterschieden sich zu jedem Messzeitpunkt signifikant. Die Differenz zwischen maximaler und mittlerer Doppler-Frequenz nahm sowohl auf der rechten (A) als auch auf der linken Seite (B) stetig zu.

Tabelle 3: Vergleich der maximalen und mittleren Doppler-Frequenz.

Die Tabelle stellt die Mittelwerte der maximalen (Max.KHz) und mittleren Doppler-Frequenz (Mittel.KHz) auf der rechten Testseite (A) und der linken Kontrollseite (B) zu den verschiedenen Messzeitpunkten gegenüber. Die maximale und mittlere Doppler-Frequenz unterschieden sich zu jedem Messzeitpunkt signifikant. Die Differenz zwischen maximaler und mittlerer Doppler-Frequenz nahm sowohl auf der rechten (A) als auch auf der linken Seite (B) stetig zu.

	rechts				links			
	Max.KHz (M)	Mittel.KHz (M)	Diff.KHz (%)	p	Max.KHz (M)	Mittel.KHz (M)	Diff.KHz (%)	p
t1	7,28	4,73	2,55 (35,03)	<0,001	7,15	4,25	2,90 (40,56)	<0,001
t2	2,59	0,24	2,35 (90,73)	<0,001	2,09	0,14	1,95 (93,30)	0,003
t3	7,38	5,08	2,30 (31,17)	<0,001	7,08	3,96	3,12 (44,07)	<0,001
t4	7,39	5,19	2,20 (29,77)	<0,001	7,21	3,96	3,25 (45,08)	0,001
t5	7,16	4,43	2,73 (38,13)	<0,001	7,08	3,84	3,24 (45,76)	0,002
t6	7,33	4,52	2,81 (38,33)	0,002	6,68	3,43	3,25 (48,65)	0,002
t7	6,98	4,24	2,74 (39,26)	0,002	6,53	3,44	3,09 (47,32)	0,003
t8	7,01	4,26	2,75 (39,23)	0,005	6,83	3,95	2,88 (42,17)	0,005
t9	6,36	3,70	2,66 (41,82)	0,008	6,12	3,35	2,77 (45,26)	0,008

4.3 Vergleich von hyperspektraler Bildgebung und Mikro-Doppler-Sonographie

Insgesamt nahmen die hyperspektralen Mikrozirkulationsparameter StO_2 und NPI von 40 Minuten nach Reperfusion (t_7) bis einschließlich t_9 signifikant ab. Es gab keine entsprechenden Änderungen in den verschiedenen Mikro-Doppler-Parametern (maximale und mittlere Doppler-Frequenz, RI und PI) von t_7 bis t_9 .

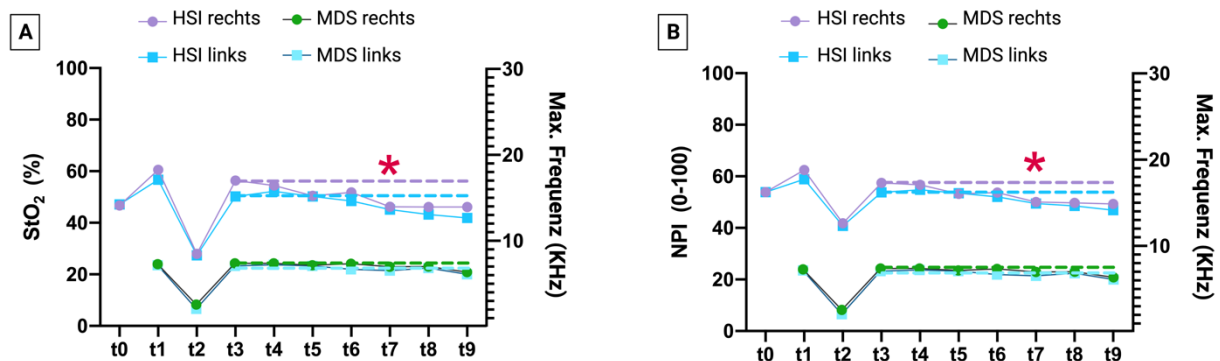


Abbildung 26: Vergleich von hyperspektraler Bildgebung und Mikro-Doppler-Sonographie.

In den Graphiken wird die Gewebesauerstoffsättigung (StO_2) (A) und der NIR Perfusion Index (NPI) (B) mit der maximalen Doppler-Frequenz verglichen. Ab dem Zeitpunkt t_7 war die StO_2 und der NPI im Vergleich zum Reperfusionswert (t_3) signifikant reduziert. In den Mikro-Doppler-sonographischen Messungen traten keine signifikanten Unterschiede der maximalen Doppler-Frequenzen zwischen den Zeitpunkten t_3 und t_7 – t_9 auf.

Zur Veranschaulichung dieses Phänomens vergleicht die folgende Abbildung HSI- und MDS-Messungen am Beispiel eines unzureichend durchbluteten Lappens. Ab dem Zeitpunkt t_7 wird mit der hyperspektralen Bildgebung ein bereits stark minder-perfundiertes Transplantat visualisiert, während die Mikro-Doppler-Sonographie noch einen pulsatilen Fluss anzeigt (Abb. 27).

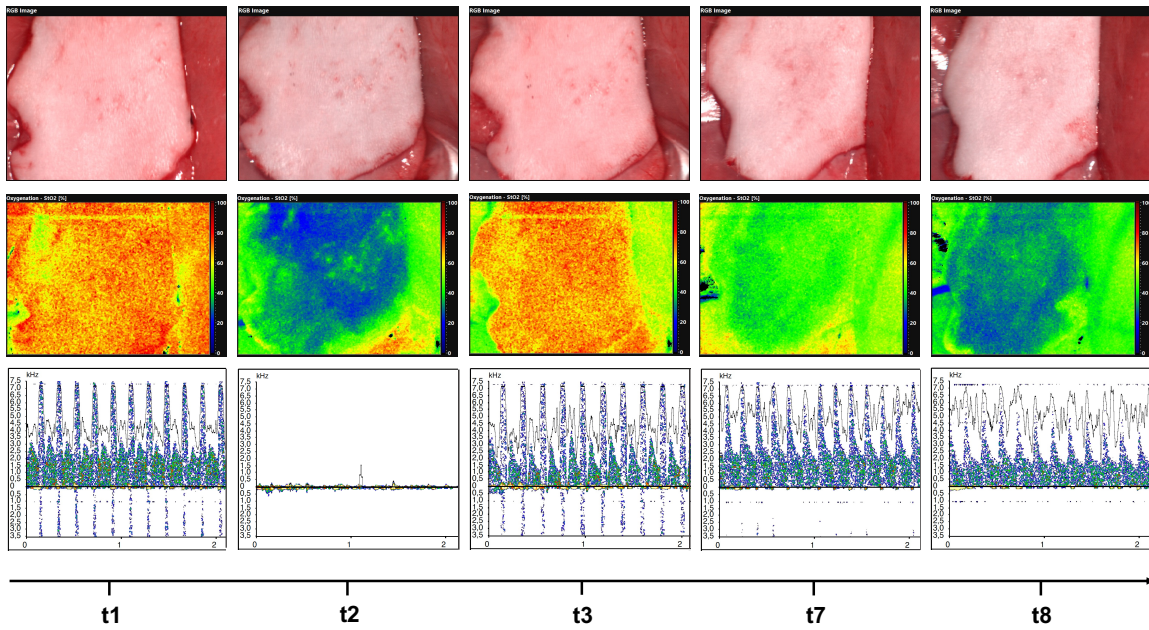


Abbildung 27: HSI- und MDS-Messungen eines ab t7 unzureichend durchbluteten Lappens.

Ab dem Messzeitpunkt t7 unterschied sich die in der HSI gemessene Lappenperfusion signifikant vom Reperfusionswert (t3), während das MDS-Signal zum Zeitpunkt t7 keine Perfusionsminderung im Bereich der Anastomose anzeigte.

5 Diskussion

Das Ziel dieser Arbeit war der Vergleich der hyperspektralen Bildgebung mit der Mikro-Doppler-Sonographie im Rahmen des Perfusionsmonitorings mikrovaskulär anastomosierter Leistenlappen in einem murinen *in-vivo* Kleintiermodell an Ratten. Die Ergebnisse konnten zeigen, dass die hyperspektrale Bildgebung eine valide und reproduzierbare Methode zum Perfusionsmonitoring mikrovaskulärer Transplantate darstellt, die Perfusionsänderungen der Transplantate früher als die Mikro-Doppler-Sonographie diagnostizieren kann.

5.1 Diskussion der Ergebnisse

Die hyperspektrale Analyse der Transplantatperfusion (StO₂, NPI, THI und TWI) führte zu vergleichbaren Ergebnissen zwischen der rechten Testseite und der linken Kontrollseite. Unter Berücksichtigung der Parameterdynamik gab es eine signifikante Abnahme von StO₂ und NPI nach Perfusionszusammenbruch (t₂), sowie einen anschließenden signifikanten Perfusionsanstieg auf beiden Seiten nach der Anastomosierung bzw. nach dem Lösen der Gefäßklemme (t₃). Die StO₂- und NPI-Werte zum Zeitpunkt t₂ waren signifikant niedriger als die Werte zu allen anderen Zeitpunkten, was deutlich zeigt, dass mit der hyperspektralen Bildgebung eine durch die angebrachten Gefäßklemmen unterbrochene arterielle Durchblutung direkt und ohne wesentliche zeitliche Verzögerung nachgewiesen werden kann. Dies sollte eine Grundvoraussetzung jeder Methode zum Monitoring mikrovaskulärer Transplantate darstellen. Dadurch, dass es nach Öffnen der Anastomose zu einem deutlichen Anstieg der hyperspektralen Perfusionsparameter StO₂ und NPI kam, kann sowohl durch diese Verlaufsbeurteilung der einzelnen Messungen als auch durch den Seitenvergleich geschlussfolgert werden, dass im Durchschnitt die Anastomosierung technisch erfolgreich und ein suffizienter Blutfluss über die Anastomose gegeben war. Sofort nach Öffnen der Anastomose konnte damit über eine Messung im Transplantatendstromgebiet (Hautinsel) die Qualität der Anastomose indirekt evaluiert werden. Durch intraoperative Messung im Bereich der Anastomose wäre auch eine direkte Evaluation der Anastomose mit der hyperspektralen Bildgebung denkbar, ähnlich wie mit der Indocyaningrün-Angiographie, die beispielsweise zur Beurteilung einer möglichen Stenosierung der Gefäßanastomose eingesetzt werden kann [20]. Die oberflächliche Perfusion (StO₂) und die tiefe Perfusion (NPI) waren zum Zeitpunkt t₀ (Zustand vor der Lappenpräparation) im Vergleich zum Zeitpunkt t₁ (Zustand nach der Lappenpräparation) signifikant reduziert. Dies könnte dadurch erklärt werden, dass die Haut vor der Lappenpräparation unter Spannung steht und sich faltenfrei darstellt. Wird das Transplantat präpariert und vom umliegenden Gewebe abgesetzt, schrumpft die zuvor eingezeichnete Hautinsel aufgrund der Eigenelastizität des Gewebes bis zu einem gewissen Maß in sich zusammen, sodass pro Messfläche mehr Kapillargefäße vorhanden sind. Damit

ist zwar die mit der hyperspektralen Bildgebung gemessene Perfusion pro Fläche höher, die absolute Perfusion des Transplantats ändert sich jedoch vermutlich nicht oder nur geringfügig. Zu dieser geringfügigen Perfusionserhöhung nach Transplantatpräparation könnte eine durch die Präparation verursachte Denervation der Gefäße beitragen, die zu einer Vasodilatation und damit zu einer reaktiven Hyperperfusion führt [153]. Obwohl nicht signifikant, zeigten sich die direkten Perfusionsparameter StO_2 und NPI zu den Zeitpunkten t4, t5, t6, t7, t8 und t9 auf der rechten Testseite im Vergleich zur linken Kontrollseite nach Reperfusion des Transplantats (t3) im Durchschnitt erhöht. Eine mögliche Erklärung könnte die im Vergleich zur Kontrollseite verstärkte Manipulation an der zu anastomosierenden Arterie mit lokaler Ausschüttung vasoaktiver Substanzen sein, die jedoch im Gegenteil je nach Art des Botenstoffs auch Vasospasmen und so eine verminderte Perfusion verursachen würden [154]. Insgesamt war der Perfusionsunterschied zwischen rechter Test- und linker Kontrollseite gering, nicht signifikant und somit wahrscheinlich klinisch eher unbedeutend. Ab dem Zeitpunkt t7 nahmen die durch die hyperspektrale Bildgebung gemessene oberflächliche und tiefe Perfusion im Vergleich zum Reperfusionswert (t3) signifikant ab. Da diese Perfusionsreduktion auf beiden Seiten gleichermaßen auftrat ist eher von einer Gesamtkreislaufdepression der Tiere aufgrund der lange andauernden Anästhesie- und OP-Zeit auszugehen als von einer lokalen Durchblutungsproblematik der Transplantate. Die Ergebnisse der Mikro-Doppler-Sonographie sollten zurückhaltend interpretiert werden. Wie die Formel (4) (s. Material und Methoden) zeigt, verhält sich die gemessene Doppler-Frequenzverschiebung (= Mikro-Doppler-Frequenz) proportional zum Blutvolumenstrom. Das bedeutet, dass ein Anstieg der gemessenen Mikro-Doppler-Frequenz eine Zunahme der Perfusion anzeigen kann. Im Gegenteil dazu ist die Doppler-Frequenzverschiebung jedoch auch umgekehrt proportional zum Quadrat des Gefäßdurchmessers. Das heißt, dass einerseits eine Zunahme der Mikro-Doppler-Frequenz in einer Abnahme des Gefäßdurchmessers begründet liegen kann und dass dieser Einfluss des Gefäßdurchmessers aufgrund der quadratischen Abhängigkeit größer ist als der des Blutvolumenstroms. Somit kann auch eine Stenosierung des Gefäßes, beispielsweise aufgrund einer unsachgemäßen Anastomosierung oder eines Vasospasmus, eine erhöhte Mikro-Doppler-Frequenz zur Folge haben, ohne dass sich die Perfusion ändert oder trotz, dass diese sogar abgenommen hat. Eine durch die Anastomosierung verursachte Stenosierung der Arterie wäre jedoch sofort nach Öffnen der temporären Approximator-Gefäßklemme auf der rechten Testseite am ehesten durch einen sprunghaften Anstieg der Mikro-Doppler-Frequenz aufgefallen. Da die Ergebnisse der MDS-Messungen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Zeitpunkten t1 (nach der Lappenpräparation) und t3 (nach Öffnen der Anastomose) gezeigt haben, ist davon auszugehen, dass die Anastomosierung suffizient und erfolgreich ohne Gefäßstenosierung durchgeführt worden ist. Bei der Mikro-Doppler-Sonographie zeigte die maximale Mikro-Doppler-Frequenz (Max.KHz) ebenfalls keinen

signifikanten Unterschied zwischen der rechten Test- und der linken Kontrollseite. Im Gegensatz dazu war die mittlere Mikro-Doppler-Frequenz (Mittel.KHz) bei t3, t4, t6 und t7 auf der rechten Testseite im Vergleich zur linken Kontrollseite signifikant erhöht. Die mittlere Mikro-Doppler-Frequenz sollte auch in Verbindung mit der maximalen Mikro-Doppler-Frequenz als Differenz zwischen Max.KHz und Mittel.KHz beurteilt werden. Der Unterschied zwischen Max.KHz und Mittel.KHz auf der rechten Seite nach Reperfusion (t3) lag 4 % unter dem Ausgangswert (t1), was auf einen erhöhten Blutfluss hindeutet. Auf der linken Kontrollseite stieg die Differenz nach Lösen der Gefäßklemme (t3) um 2,3 % an, was eine Perfusionsminderung vermuten lässt. Insgesamt zeigten beide Seiten eine konstante Zunahme der Max.KHz-Mittel.KHz-Differenz bis t9, was auch auf eine Verringerung des vaskulären Blutflusses hinweist. Das Fehlen von Referenzdaten macht jedoch eine Dateninterpretation schwierig bis unmöglich. Der Resistance Index (RI) nach Pourcelot lässt Rückschlüsse auf den arteriellen Strömungswiderstand zu. Bei der Untersuchung einer muskelversorgenden Arterie weisen Werte um 1 auf einen erhöhten Gefäßtonus hin, Werte darunter auf eine poststenotische Vasodilatation [88, 89, 155]. Die Mikro-Doppler-Sonographie (MDS) ermöglicht die Untersuchung und Überwachung des vaskulären Blutflusses in Echtzeit, wobei der Resistance Index (RI) selbst bei Nagetieren im Durchschnitt $< 0,70$ ist [156, 157]. Auch in dieser Arbeit betrug der mittlere RI von t1 bis t9 $0,7 \pm 0,2$. Die absolute Pulsatilität ist dopplersonographisch schwer zu beurteilen, da die Amplitude der pulsatilen Blutflussgeschwindigkeit vom Schalleinfallswinkel abhängig ist. Daher wurden mehrere winkelunabhängige Pulsatilitäts-Indizes definiert, von denen der Gosling-Index der Pulsatilität (PI) am häufigsten verwendet wird. Dieser PI ist definiert als die Differenz der maximalen systolischen und niedrigsten diastolischen Flussgeschwindigkeiten, bezogen auf die zeitlich gemittelte Flussgeschwindigkeit. Das Signal wird distal, also in Strömungsrichtung hinter einer möglichen Stenose abgeleitet, wobei der Abstand zwischen Stenose und Ableitungsposition nicht relevant ist [88, 89, 155, 158]. Mit Ausnahme von t2 (Zustand nach Gefäßdurchtrennung/Abklemmen) betrug der PI auf der rechten Testseite in unserer Studie $1,2 \pm 0,5$ und auf der linken Kontrollseite $1,6 \pm 0,7$. Zum Zeitpunkt t2 war der PI auf der rechten ($31,8 \pm 32,4$) und linken Seite ($14,7 \pm 21,6$) sehr hoch, höchstwahrscheinlich aufgrund des fehlenden Blutflusses. Die gemessenen PI-Ausgangswerte werden auch in ähnlicher Größenordnung in der Literatur für die A. femoralis angegeben. Entscheidender als die absoluten Parameter könnte jedoch der zeitliche Verlauf des PI sein, um eine adäquate Perfusionswiederherstellung zu ermitteln [159], was die Ergebnisse dieser Studie widerspiegeln. Die signifikante Abnahme der hyperspektral gemessenen Gewebesauerstoffsättigung (StO₂) und des NIR Perfusion Index (NPI) ab dem Zeitpunkt t7 korrelierte nicht mit den Ergebnissen der Mikro-Doppler-Sonographie. Hier konnten keine signifikanten Veränderungen der mittleren oder maximalen Mikro-Doppler-Frequenz zu den

Messzeitpunkten t7-t9 im Vergleich zum Reperfusionswert (t3) festgestellt werden. Ein Grund dafür könnte sein, dass die hyperspektrale Bildgebung ein Verfahren darstellt, das empfindlicher auf Perfusionsänderungen reagiert als die Mikro-Doppler-Sonographie und damit vaskuläre Komplikationen frühzeitiger erkennen kann. Andererseits messen die beiden Methoden an zwei unterschiedlichen Messstellen. Die hyperspektralen Messungen wurden an der Hautinsel des Transplantats und damit im Bereich des kapillären Endstromgebiets durchgeführt, während die Mikro-Doppler-Sonde direkt distal der Anastomose an einer großen Hauptstammarterie positioniert war. Geht man davon aus, dass eine allgemeine Kreislaufdepression der Tiere die Perfusionsreduktion ab dem Zeitpunkt t7 verursacht hat, könnte durch eine Kreislaufzentralisation bereits eine periphere Vasokonstriktion aufgetreten sein, die sich zu dem Zeitpunkt im Endstromgebiet, aber nicht an der A. femoralis manifestiert hatte. Diese Tatsache könnte auch schlussfolgern lassen, dass Monitoring-Methoden, die im Transplantatendstromgebiet messen, vaskuläre Komplikationen generell früher detektieren. Dies gilt es zukünftig zu untersuchen. Dazu könnte einerseits die Mikro-Doppler-Sonographie mit einer im Vergleich zur HSI etablierteren Monitoring-Methode, wie beispielsweise der Nahinfrarotspektroskopie, die ebenfalls im Transplantatendstromgebiet monitort, verglichen werden. Andererseits sollte auch die hyperspektrale Bildgebung im Vergleich zu einer Monitoring-Methode, die die gleiche Messstelle aufweist, untersucht werden. Nichtsdestotrotz wurde mithilfe der hyperspektralen Bildgebung in diesem Versuchsaufbau eine Perfusionsreduktion deutlich früher als mit der seit Jahrzehnten eingesetzten Mikro-Doppler-Sonographie erkannt.

5.2 Diskussion der Methoden

Die Präparation von Leistenlappen bei Ratten wurde erstmals 1967 von Strauch und Murray beschrieben [145]. Die Versuchsdurchführung ist mit einer geringen Belastung der Tiere verbunden und wurde in zahlreichen Studien zur Hämodynamik mikrovaskulär gestielter Transplantate untersucht [144, 160, 161]. Das an A. und V. epigastrica superficialis gestielte, spindelförmige, adipokutane Transplantat wird ausschließlich über die A. femoralis gespeist. Bereits 1986 zeigte das mikrovaskuläre „rat groin flap“-Modell, dass die Mikro-Doppler-Sonographie eine vielversprechende Methode zur perioperativen Beurteilung von Anastomosen und zur postoperativen Überwachung von mikrovaskulären Transplantaten sein kann, wobei bereits damals an der A. femoralis distal der Anastomose vergleichbare Strömungsgeschwindigkeiten wie in dieser Arbeit gemessen wurden [162]. Ein Vorteil des „rat groin flap“-Modells besteht darin, dass durch adäquates Abklemmen oder Durchtrennen der A. femoralis eine vollständige Perfusionsunterbrechung des Leistenlappens erreicht werden kann, was in dieser Arbeit sowohl durch die hyperspektrale Bildgebung als auch durch die

Mikro-Doppler-Sonographie bestätigt werden konnte. Das alternative hämodynamische Tiermodell der Hinterlaufischämie an der Ratte geht zwar mit einer noch geringeren Gewebetraumatisierung und damit geringeren Belastung des Tieres einher, jedoch kann eine Hinterlaufischämie nicht immer sicher durch das alleinige Durchtrennen der A. femoralis gewährleistet werden. Der Grund dafür ist eine ausgedehnte kollaterale Gefäßversorgung der hinteren Extremität [163, 164]. Andererseits wurde eine Beurteilung der Gewebepерfusion der Hinterläufe nach Anastomose der A. femoralis ausschließlich mit der hyperspektralen Bildgebung in diesem Versuchsaufbau erfolgreich demonstriert [28]. Ein weiterer Vorteil des „rat groin flap“-Modells ist, dass die chirurgischen Eingriffe sicher, schnell und reproduzierbar durchgeführt werden können. Die Gefäßpräparation ist einfach und mit einer geringen Traumatisierung des Tieres verbunden. Der Lappenstiel ist chirurgisch gut darstellbar und damit bei der Präparation einfach zu schonen. Die zu anastomosierenden Gefäße liegen oberflächlich und ihr Durchmesser ist ausreichend für eine Anastomosierung mittels mikrovaskulärer Naht. Im Gegensatz zum Versuchsaufbau in dieser Studie kann auch eine vollständige Entnahme des „rat groin flaps“ einschließlich des Gefäßstiels mit Transplantation nach zervikal oder sogar nach intraoral durchgeführt werden, was jedoch aufgrund eines größeren Gewebetraumas und einer längeren Operationsdauer mit einer höheren Komplikationsrate einhergeht [165]. Dies war für das Ziel dieser Arbeit nicht erforderlich und wurde daher nicht durchgeführt. Die hyperspektrale Bildgebung wurde mit der Mikro-Doppler-Sonographie verglichen. Generell wird die Methode der Mikro-Doppler-Sonographie zwar für das Monitoring mikrovaskulärer Transplantate eingesetzt, im klinischen Alltag jedoch als implantierbarer Cook-Swartz-Doppler, der zumindest in der postoperativen Phase in situ verbleibt und die Anastomosenperfusion in dieser Zeit kontinuierlich monitort. Im Gegensatz dazu wurden in dieser Studie nur Mikro-Doppler-sonographische Momentaufnahmen durchgeführt, die jedoch in direktem zeitlichem Zusammenhang zu den Vergleichsmessungen mit der hyperspektralen Bildgebung standen. Dazu kommt der Vorteil, dass das hier verwendete Verfahren absolute Messwerte lieferte, die direkt mit den absoluten Messwerten der hyperspektralen Bildgebung korreliert werden konnten. Im Gegensatz dazu liefert der klinisch eingesetzte Cook-Swartz-Doppler meist nur optische und akustische Signale zur Perfusionsbeurteilung und keine absoluten Messwerte. Dagegen bietet eine implantierte Mikro-Doppler-Sonde den Vorteil, dass diese während der gesamten Monitoring-Phase zum einen an derselben Stelle des Gefäßes verbleibt und misst und zum anderen auch in einem gleichbleibenden Winkel zum Gefäß positioniert ist. Dieser Einfallswinkel des Schallstrahls nimmt entscheidenden Einfluss auf die Messwerte, weshalb eine Änderung dieses Winkels vermieden werden sollte, um die Aussagekraft und Vergleichbarkeit der Messergebnisse zu den einzelnen Messzeitpunkten nicht zu gefährden. An dieser Stelle wird eine klare Limitation der Studie deutlich, da durch wiederholte händische Positionierung eine exakte Reproduktion

von Position und Winkel der Mikro-Doppler-Sonde nicht immer sicher erreicht werden kann. Durch den Einsatz eines implantierbaren Mikro-Dopplers hätte der Versuch möglicherweise zeitlich ausgedehnt werden können, da dadurch nach Anastomosierung ein Wundverschluss möglich ist. Ein Versuchsaufbau, bei dem die Tiere nach beidseitiger Implantation einer Cook-Swartz-Doppler-Sonde mit beidseitiger Kabelverbindung zu einem Doppler-System ohne Anästhesie über mehrere Tage gemonitort werden, erscheint sowohl technisch und methodisch als auch ethisch und tierschutzrechtlich eher fragwürdig. Weiterhin war dies zur Beantwortung der Fragestellung nicht erforderlich. Bei der mikrovaskulären Rekonstruktion eines Defekts am Patienten müssen selbstverständlich immer sowohl Stielarterie als auch Stielvene anastomosiert werden. In diesem Punkt weicht das experimentelle Design von der realen Patientensituation ab. Der Grund dafür war, dass die möglichen Einflussfaktoren auf die Transplantatperfusion möglichst geringgehalten werden sollten, um die Vergleichbarkeit der beiden Verfahren nicht zu gefährden. Hilfreich wäre möglicherweise eine dritte Versuchsgruppe mit Anastomosierung der V. femoralis gewesen, gegebenenfalls auch eine weitere Versuchsgruppe mit Anastomosierung von Arterie und Vene. Ein Vergleich mit Tieren, an denen nur ein Gefäß anastomosiert wurde, ist jedoch aufgrund der längeren OP-Zeit und der größeren Traumatisierung durch die zweite Anastomose als eher weniger sinnvoll zu betrachten. Anstelle der Mikro-Doppler-Sonographie hätte eine Methode gewählt werden können, die ebenfalls an der Hautinsel monitort. Dies hätte die Vergleichbarkeit der Ergebnisse verbessern können. Zusätzlich wäre damit ein Wundverschluss und ein Monitoring der Tiere über einen längeren Zeitraum ermöglicht worden. Diesen Argumenten gegenüber steht, dass die Mikro-Doppler-Sonographie die am wahrscheinlich längsten etablierte und am häufigsten angewendete apparative Standardmethode des Monitorings mikrovaskulärer Transplantate darstellt.

5.3 Bewertung der hyperspektralen Bildgebung im Vergleich zu anderen Methoden

Obwohl viele Studien einen Vorteil für gerätebasierte Monitoring-Methoden gegenüber der klinischen Beurteilung des Lappens aufzeigen konnten und diese kommerziell erhältlich sind, werden sie dennoch nur selten eingesetzt. Dies liegt unter anderem an hohen Anschaffungs- bzw. Folgekosten gerätebasierter Monitoring-Methoden. Darüber hinaus ist auch für die Auswertung und Interpretation der Messwerte gerätebasierter Monitoring-Methoden eine Fachexpertise erforderlich [166]. Die Implementierung einer Hyperspektralkamera ist zwar zunächst mit hohen Kosten verbunden, jedoch fallen nach einmaliger Anschaffung keine weiteren Folgekosten mehr an [105, 167]. Eine systematische Übersichtsarbeit beurteilte die hyperspektrale Bildgebung im Vergleich zur Nahinfrarotspektroskopie (NIRS) in Bezug auf die

Detektion von Transplantatversagen und konnte hierbei keine Überlegenheit einer der beiden Monitoring-Methoden gegenüber der anderen feststellen [105]. Die Autoren schlussfolgerten, dass beide Methoden zum Nachweis eines Transplantatversagens geeignet sind, aber den bisherigen Goldstandard der klinischen Beurteilung nicht ersetzen können. In zwei kürzlich veröffentlichten prospektiven klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass die hyperspektrale Bildgebung Perfusionsstörungen früher identifizieren kann als eine klinische Beurteilung des Transplantats beziehungsweise eine klinische Beurteilung, die durch die periphere Gefäßdoppler-Sonographie ergänzt wird [6, 29]. Wird ein Transplantat mit der hyperspektralen Bildgebung gemonitort, so wird dieses in der Regel zwangsläufig zusätzlich klinisch gemonitort, da allein für die richtige Positionierung der Hyperspektralkamera das Transplantat eingehend betrachtet werden muss. Daher kann die HSI auch als zusätzliches Verfahren interpretiert werden, das die klinische Beurteilung präzisiert beziehungsweise objektiviert. An dieser Stelle sind forensische Aspekte nicht außer Acht zu lassen, die im Nachhinein ein adäquat durchgeführtes Monitoring beweisen und den zu den verschiedenen Messzeitpunkten vorliegenden Transplantatstatus dokumentieren. Die implantierbare Mikro-Doppler-Sonographie ist die wahrscheinlich am häufigsten verwendete gerätebasierte Monitoring-Methode für mikrovaskuläre Transplantate. Sie gilt als einfach anzuwenden und zu interpretieren, sicher, untersucherunabhängig, effizient und kann auch bei „buried flaps“ erfolgreich eingesetzt werden. Als „buried flaps“ werden Gewebetransplantate bezeichnet, die postoperativ vollständig von ortständigem Gewebe überdeckt sind und keinen Anteil aufweisen, der nach außen sichtbar ist. Als Nachteile der implantierbaren Mikro-Doppler-Sonographie werden die Invasivität, eine mögliche Infektionsgefahr mit Eintritt von Krankheitserregern über die einliegende Dopplersonde und die Verletzungsgefahr bei der Entnahme der Sonde angesehen [92, 167-169]. Darüber hinaus scheint es auch vorzukommen, dass es trotz adäquatem Mikro-Doppler-Signal und damit trotz adäquater Durchblutung der Anastomose zu einer kompletten Nekrose des mikrovaskulären Transplantats kommen kann [92]. Auch in der vorliegenden Arbeit wurde beobachtet, dass die hyperspektrale Bildgebung bereits einen nicht perfundierten Lappen identifizierte, während sich das Mikro-Doppler-Signal zum gleichen Messzeitpunkt als noch unverändert oder nur geringfügig beeinträchtigt darstellte (Abb. 27). Eine mögliche Erklärung könnte sein, dass die Ursache des Perfusionsproblems weiter distal der Messstelle lag und von der Mikro-Doppler-Sonographie noch nicht erfasst wurde. An dieser Stelle haben Monitoring-Methoden, die im Bereich des kapillären Endstromgebiets messen, einen klaren Vorteil. Dennoch konnte sich die implantierbare Mikro-Doppler-Sonographie gegen die Mikrodialyse, die klinische Beurteilung und die periphere Gefäßdoppler-Sonographie durchsetzen [92, 168]. Bisher wurde die hyperspektrale Bildgebung nicht mit der Mikro-Doppler-Sonographie verglichen, es gibt aber präklinische und klinische Forschung zum Monitoring von Transplantaten mit der

hyperspektralen Bildgebung. Chin et al. konnten zeigen, dass frühe Veränderungen in der hyperspektralen Bildgebung in einem Kleintiermodell mit späteren Nekrosen von „random pattern flaps“ korrelieren [170]. In einer ähnlichen Studie von Müller-Seubert et al. konnten diese Ergebnisse jedoch nicht bestätigt werden. Darüber hinaus war die hyperspektrale Bildgebung der Indocyaningrün-Angiographie (ICG-Angiographie) bei der Vorhersage nekrotischer Bereiche in „random pattern flaps“ im Rattenmodell unterlegen. Eine Beurteilung der Lappen durch die hyperspektrale Bildgebung war in der genannten Studie nicht möglich, was jedoch eher am experimentellen Design als an der HSI-Technik selbst liegen könnte [171]. Im Gegensatz dazu haben Thiem et al. [1] die hyperspektrale Bildgebung erfolgreich zum perioperativen Monitoring freier und gestielter Lappenplastiken eingesetzt. Zu beachten ist jedoch, dass zwischen zufällig versorgten und freien beziehungsweise gestielten Lappenplastiken, die definitiven Gefäßen zugeordnet werden können, unterschieden werden muss. Allerdings ist ein Monitoring mittels hyperspektraler Bildgebung wahrscheinlich auch mit „random pattern flaps“ möglich, was durch zukünftige Studien bestätigt werden sollte. In der Studie von Thiem et al. wurden erstmals auch mögliche Cut-off-Werte für die Notwendigkeit einer Lappenrevision ($StO_2 < 45\%$ und $NPI < 25/100$) und die Unterscheidung zwischen venösen und arteriellen Problemen beschrieben [1]. Kohler et al. [29] gehen von ähnlichen Cut-off-Werten aus ($StO_2 < 40\%$ und $NPI < 40/100$), während in einer neueren Studie von Thiem et al. die StO_2 - und/oder NPI-Reduktion als Differenz relativ zu einem Referenzwert anstelle absoluter Cut-off-Werte bevorzugt werden, da absolute Werte die Abhängigkeit von StO_2 und NPI von der systemischen Hb-Konzentration nicht berücksichtigen [6, 29]. Basierend auf 100 Patienten haben Heimes et al. eine mittlere StO_2 von 40 % nach vollständiger palmarer Perfusionsunterbrechung beschrieben. Neben diesen absoluten Werten wurde auch ein relativer Vorher-Nachher-Wert zuverlässig zur Beurteilung der Perfusion herangezogen [40]. Im Gegensatz zu den aufgeführten Werten wurden in der hier vorliegenden Studie ein mittlerer StO_2 -Wert von 28 % und ein mittlerer NPI-Wert von 41 bei vollständiger Unterbrechung der Transplantatperfusion gemessen. Prozentual nahm die oberflächliche Perfusion vom Messzeitpunkt t_1 (Zustand nach Transplantatpräparation) zu t_2 (Zustand nach Abklemmen/Durchtrennen der A. femoralis) um 53 % und die tiefe Perfusion um 30 % ab. Somit ist spätestens ab diesen Cut-Off-Werten von einer vollständigen vaskulären Kompromittierung des Transplantats auszugehen. Trotz der Vorteile der hyperspektralen Bildgebung wie Objektivität, Reproduzierbarkeit, Untersucherunabhängigkeit und Nicht-Invasivität, gibt es auch Nachteile und noch zu klärende Fragen. Ein Nachteil des in dieser Arbeit verwendeten hyperspektralen Kamerasystems ist, dass die Kamera selbst nicht intraoral zu positionieren ist, einerseits aufgrund der Größe und andererseits aufgrund des Messabstandes von 50 cm. Daher ist bei ausschließlich intraoralen Rekonstruktionen, wie beispielsweise im Mundboden, am Zungengrund oder im Bereich des weichen Gaumens, nicht

immer eine aussagekräftige Messung möglich. Dieses Problem könnte zukünftig durch ein neu entwickeltes Endoskop-HSI-System gelöst werden [6]. Darüber hinaus gibt es bisher keine Studien zum hyperspektralen Monitoring von „buried flaps“. Bei mikrovaskulären Transplantaten, die keine Hautinsel haben und vollständig von lokalem Gewebe bedeckt sind, erscheint ein hyperspektrales Monitoring zunächst theoretisch ungeeignet. Mit dem optischen Verfahren der Nahinfrarotspektroskopie ist jedoch ein Monitoring von „buried flaps“ möglich, wenn die den Lappen bedeckende Gewebeschicht nicht dicker als der maximale Tiefenbereich des Sensors ist. Es ist daher davon auszugehen, dass „buried flaps“ mittels der hier verwendeten Hyperspektralkamera gemonitort werden könnten, wenn sie von Gewebe mit einer Dicke von weniger als 5 mm bedeckt sind, was einen klaren Vorteil gegenüber der klinischen Beurteilung darstellen würde, da „buried flaps“ offensichtlich nicht klinisch beurteilt werden können. Weiterhin sollte untersucht werden, inwieweit die Anastomose bzw. der Lappenstiel selbst intraoperativ beurteilt werden könnte, oder ob der direkte Nachweis von Stenosen mittels hyperspektraler Bildgebung möglich ist, wie dies mit ICG-Angiographie und der Mikro-Doppler-Sonographie erfolgreich durchgeführt werden kann [20]. Eine klare Limitation der hyperspektralen Bildgebung besteht darin, dass mit dem Verfahren nicht kontinuierlich gemessen werden kann, wie z. B. bei der implantierbaren Mikro-Doppler-Sonographie oder Nahinfrarotspektroskopie. Dies könnte jedoch möglicherweise umgangen werden, indem die hyperspektrale Bildgebung mit anderen Monitoring-Methoden kombiniert oder die hyperspektralen Messintervalle für mikrovaskuläre Transplantate mit hohem Risikoprofil verkürzt werden. Um häufige Messungen zu ermöglichen, muss das Personal geschult werden, um zum einen die Hyperspektralkamera richtig zu bedienen und zum anderen die Messwerte sicher und richtig zu interpretieren. Dazu müssen entweder Cut-Off-Werte generiert oder Drop-Raten (z. B. Abnahme vom Ausgangswert) definiert werden, die in standardisierten Anweisungen festgehalten werden, um im Fall eines Transplantatversagens zeitnah eine Revisionsoperation durchführen zu können.

5.4 Bedeutung der Ergebnisse für die Klinik

Die klinische Beurteilung ist und bleibt der Goldstandard des Monitorings mikrovaskulärer Transplantate. Auch wenn Vergleichsstudien verschiedenen apparativen Monitoring-Methoden eine höhere Sensitivität und eine frühzeitigere Diagnosefähigkeit von Transplantatkomplikationen als der klinischen Begutachtung bescheinigen, entscheidet schlussendlich der geschulte klinische Blick des erfahrenen Chirurgen über die Notwendigkeit eines Transplantat-Revisionseingriffs. Apparative Monitoring-Methoden dienen damit eher als zusätzliches Verfahren, um die klinische Situation zu objektivieren und eine gewisse Untersucherunabhängigkeit zu gewährleisten. Weist das technische Verfahren auf eine

mögliche Komplikation hin, so sollte das Transplantat klinisch beurteilt werden. Erscheint dieses zum Untersuchungszeitpunkt noch unauffällig und nicht revisionswürdig, sollten zum einen die apparativen Messungen überprüft werden und zum anderen die anschließenden Intervalle des klinischen Monitorings verkürzt werden. Daneben könnten in diesem Zeitraum durch nicht-invasive Maßnahmen patientenspezifisch beispielsweise die kardio-pulmonale Situation, das Gerinnungsmanagement oder die Lagerung des Patienten optimiert werden. Besteht jedoch der Verdacht, dass eine gravierende Komplikation, wie eine Thrombosierung, bereits eingetreten ist, so ist diese umgehend chirurgisch zu therapieren, da frühe Revisions-Operationen mit einer höheren Wahrscheinlichkeit eines Transplantaterhalts einhergehen. Die Ergebnisse dieser Studie haben gezeigt, dass die hyperspektrale Bildgebung eine Beurteilung mikrovaskulärer Transplantate während des gesamten chirurgischen Prozesses ermöglicht. Präoperativ kann durch die hyperspektrale Messung der Hautinsel vor Präparation ein Ausgangs- und Vergleichswert generiert werden. Dieser zeigt die physiologische Perfusion der Transplantathautinsel an. Dabei kann bei den darauffolgenden Messungen davon ausgegangen werden, dass so lange die anschließenden Perfusionswerte im Bereich dieses Ausgangswertes oder darüber liegen, das Transplantat ausreichend perfundiert ist. Nach der Präparation eines Transplantats und vor dem Absetzen des Transplantatstiels, ist es möglich die Perfusion der gesamten Hautinsel flächig zu beurteilen. Damit könnten möglicherweise minder-perfundierte Transplantatareale identifiziert werden, die klinisch oder dopplersonographisch zu diesem Zeitpunkt nicht sichtbar werden. Das Entfernen dieser Areale vor der Transplantation könnte damit Teilnekrosen oder Wundheilungsstörungen im späteren Verlauf verhindern. Nach Transplantation ist mit der hyperspektralen Bildgebung eine Suffizienz-Beurteilung der Anastomosierung nahezu verzögerungsfrei möglich, indem die Perfusion im Endstromgebiet gemessen werden kann. Beim postoperativen Monitoring könnte dieser Reperfusionswert als Referenzwert eingesetzt werden. Weichen anschließende Messungen um einen bestimmten Prozentsatz von diesem ab, kann von einer verminderten Perfusion und damit von einer möglichen vaskulären Transplantatkomplikation ausgegangen werden. Eine interessante Hypothese, die durch diese Studie aufgestellt wurde, ist, dass ein Monitoring im Endstromgebiet mikrovaskulärer Transplantate (z. B. im Bereich der Hautinsel) möglicherweise insgesamt vorteilhaft gegenüber dem direkten Monitoring der Anastomose selbst sein kann.

5.5 Ausblick

Die Ergebnisse dieser Studie sollten zukünftig auch klinisch am Patienten überprüft werden. Dazu könnte an einem Patientenkollektiv mit mikrovaskulären Transplantaten, die bereits standardmäßig geplant mit einem Cook-Swartz-Doppler gemonitort werden, zusätzlich ein

hyperspektrales Monitoring durchgeführt werden. Dieses Studiendesign kommt ohne eine zusätzliche Belastung der Patienten aus. Selbstverständlich ist dazu eine Ausdehnung des Monitoring-Zeitraums auf beispielsweise 72 Stunden erforderlich. Die Messintervalle von 10 Minuten müssten vermutlich verlängert werden, da diese kurzen Messabstände gerade bei der intraoralen mikrovaskulären Rekonstruktion zum einen den Patienten stark belasten und zum anderen einen hohen und schwer zu leistenden personellen Aufwand erfordern würden. Im Gegensatz dazu sind kurze Messintervalle als Vergleich zu einem kontinuierlichen Verfahren wünschenswert. Interessant wäre auch der Vergleich der hyperspektralen Bildgebung mit einer Monitoring-Methode, die im selben Transplantatbereich (Hautinsel) misst. Daneben sollte überprüft werden, ob intraoperativ eine direkte Beurteilung der Anastomosen mit der hyperspektralen Bildgebung möglich ist. Auch die aktuelle Hyperspektralkamera könnte in bestimmten Punkten weiterentwickelt werden. Im Fachgebiet der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie dient ein Großteil der mikrovaskulären Transplantate der intraoralen Defektrekonstruktion. Ein Messabstand von 50 cm und eine Hyperspektralkamera dieser Größe ist für das Monitoring intraoraler Transplantate in bestimmten Bereichen ungeeignet. Mittlerweile ist eine neuere Version der Hyperspektralkamera in Verbindung mit einem Endoskop (TIVITA® Mini) verfügbar, bei dem der Messabstand lediglich 5 cm beträgt und das problemlos intraoral positioniert werden kann. Ein Nachteil dieser neueren Version kann sein, dass das Messareal reduziert wurde, wodurch die gemonitorte Transplantatfläche deutlich kleiner ausfällt [172]. Auch der Einsatz künstlicher Intelligenz kann dabei helfen, die Interpretation der Werte zu vereinfachen und deren Aussagekraft zu erhöhen. In einer früheren Studie wurde die von Deep-Learning-Algorithmen unterstützte hyperspektrale Bildgebung bereits erfolgreich getestet [146], was in naher Zukunft auf das Monitoring mikrovaskulärer Transplantate übertragen werden könnte. Damit könnte nicht nur die Erfolgswahrscheinlichkeit mikrovaskulärer Transplantate erhöht werden, es gibt auch bereits Ansätze zur Identifikation von Tumorgewebe mit der hyperspektralen Bildgebung in Verbindung mit künstlicher Intelligenz. Damit wäre es möglich das Transplantat-Empfängerbett vor der primären mikrovaskulären Rekonstruktion auf Tumorfreiheit zu überprüfen [173]. Insgesamt stellt die hyperspektrale Bildgebung ein Verfahren mit breitem Anwendungsspektrum dar, das gleichzeitig nicht-invasiv und sowohl für Patienten als auch Untersucher sicher ist. Bisher wurden verschiedenste Einsatzmöglichkeiten meist im Rahmen von Proof-of-Concept-Studien untersucht. In der Zukunft gilt es die Wertigkeit dieser Anwendungsuntersuchungen in hochwertigen, großangelegten, prospektiven Untersuchungen und in der klinischen Routine zu verifizieren.

6 Zusammenfassung

Zur Erhöhung der Erfolgswahrscheinlichkeit eines mikrovaskulären Transplantats ist das postoperative Monitoring entscheidend, um eine Perfusionsstörung frühzeitig zu erkennen und diese rechtzeitig therapieren zu können. Daher war das Ziel dieser Studie, die innovative Monitoring-Methode der hyperspektralen Bildgebung (HSI) im Vergleich zur Mikro-Doppler-Sonographie (MDS) zum Perfusionsmonitoring mikrovaskulärer Transplantate in einem *in-vivo* Kleintiermodell an Ratten zu evaluieren. An 20 Sprague-Dawley-Ratten wurden bilaterale Leistenlappen präpariert. Die das Transplantat speisende A. femoralis wurde auf der rechten Seite durchtrennt und wieder anastomosiert, während die A. femoralis der linken Seite im gleichen Zeitraum ausschließlich abgeklemmt wurde. Die Transplantate und die Anastomosen wurden vor, während und nach der Ischämie alle 10 Minuten für einen Nachbeobachtungszeitraum von insgesamt 60 Minuten mit der hyperspektralen Bildgebung und der Mikro-Doppler-Sonographie gemonitort. Die Transplantate der linken Seite dienten dabei als Kontrollen. Gewebesauerstoffsättigung (StO₂), NIR Perfusion Index (NPI), Hämoglobin- (THI) und Wasserverteilung (TWI) wurden mithilfe der hyperspektralen Bildgebung im Bereich der Hautinsel des Transplantats gemessen, während die arterielle Gefäßperfusion distal der Anastomose mit der Mikro-Doppler-Sonographie bestimmt wurde. Bei suffizienter und vollständig unterbrochener Perfusion korrelierten die Ergebnisse beider Verfahren. Insgesamt konnte der Gewebepерfusionsstatus mit der hyperspektralen Bildgebung valide und reproduzierbar erfasst werden. Sowohl die Perfusionsunterbrechung (t₂) als auch die Reperfusion nach Anastomosierung im Bereich der zuführenden A. femoralis wurde von der hyperspektralen Bildgebung im Bereich der Hautinsel nahezu verzögerungsfrei und ausnahmslos detektiert, was auf eine hohe Sensitivität und Messpräzision der Methode hinweist. Der Vergleich zwischen Test- und Kontrollseite, die Verlaufsbeurteilung der mittleren StO₂- und NPI-Werte zu den einzelnen Messzeitpunkten und die Evaluation anhand der Mikro-Doppler-sonographischen Messungen zeigte, dass die hyperspektrale Bildgebung auch zur Beurteilung der Anastomosenqualität eingesetzt werden kann. Nach 40 Minuten Nachbeobachtungszeit nahm die Transplantatperfusion, vermutlich aufgrund einer allgemeinen Reduktion der hämodynamischen Kreislauftsituation, ab. Hierbei konnte ein signifikanter Abfall der Gewebesauerstoffsättigung (StO₂; p < 0,005) und des NIR Perfusion Index (NPI; p < 0,005) festgestellt werden, während das Mikro-Doppler-Signal im Durchschnitt unverändert blieb. Daraus kann geschlussfolgert werden, dass die hyperspektrale Bildgebung geeignet sein könnte, Perfusionsstörungen bei mikrovaskulären Transplantaten in einem sehr frühen Stadium und möglicherweise sogar früher als etablierte Methoden zu erkennen und damit die Erfolgswahrscheinlichkeit mikrovaskulärer Transplantate weiter zu erhöhen. Dagegen ist die Mikro-Doppler-Sonographie eher zur Detektion von direkten Komplikationen im Bereich der Anastomose geeignet.

7 Literaturverzeichnis

1. Thiem, D.G.E., Frick, R.W., Goetze, E., Gielisch, M., Al-Nawas, B., and Kämmerer, P.W., *Hyperspectral analysis for perioperative perfusion monitoring—a clinical feasibility study on free and pedicled flaps*. Clin Oral Investig, 2021. **25**(3): p. 933-945.
2. Rendenbach, C., Hölterhoff, N., Hischke, S., Kreutzer, K., Smeets, R., Assaf, A.T., Heiland, M., and Wikner, J., *Free flap surgery in Europe: an interdisciplinary survey*. Int J Oral Maxillofac Surg, 2018. **47**(5): p. 676-682.
3. Aksoyler, D., Losco, L., Bolletta, A., Ercan, A., Chen, S.H., Velazquez-Mujica, J., Tang, Y.B., and Chen, H.C., *Three salvage strategies in microvascular fibula osteocutaneous flap for mandible reconstruction with vascular compromise and establishment of an algorithm*. Microsurgery, 2021. **41**(3): p. 223-232.
4. Kansy, K., Mueller, A.A., Mücke, T., Koersgen, F., Wolff, K.D., Zeilhofer, H.F., Hölzle, F., Pradel, W., Schneider, M., Kolk, A., Smeets, R., Acero, J., Haers, P., Ghali, G.E., and Hoffmann, J., *Microsurgical reconstruction of the head and neck region: Current concepts of maxillofacial surgery units worldwide*. J Craniomaxillofac Surg, 2015. **43**(8): p. 1364-8.
5. Nakatsuka, T., Harii, K., Asato, H., Takushima, A., Ebihara, S., Kimata, Y., Yamada, A., Ueda, K., and Ichioka, S., *Analytic review of 2372 free flap transfers for head and neck reconstruction following cancer resection*. J Reconstr Microsurg, 2003. **19**(6): p. 363-8; discussion 369.
6. Thiem, D.G.E., Römer, P., Blatt, S., Al-Nawas, B., and Kämmerer, P.W., *New Approach to the Old Challenge of Free Flap Monitoring—Hyperspectral Imaging Outperforms Clinical Assessment by Earlier Detection of Perfusion Failure*. J Pers Med, 2021. **11**(11).
7. Sweeny, L., Curry, J., Crawley, M., Cave, T., Stewart, M., Luginbuhl, A., Heffelfinger, R., Krein, H., Petrisor, D., Bender-Heine, A., and Wax, M.K., *Factors impacting successful salvage of the failing free flap*. Head Neck, 2020. **42**(12): p. 3568-3579.
8. van Gijn, D.R., D'Souza, J., King, W., and Bater, M., *Free Flap Head and Neck Reconstruction with an Emphasis on Postoperative Care*. Facial Plast Surg, 2018. **34**(6): p. 597-604.
9. Chang, C.S., Chu, M.W., Nelson, J.A., Basta, M., Gerety, P., Kanchwala, S.K., and Wu, L.C., *Complications and Cost Analysis of Intraoperative Arterial Complications in Head and Neck Free Flap Reconstruction*. J Reconstr Microsurg, 2017. **33**(5): p. 318-327.
10. Sweeny, L., Rosenthal, E.L., Light, T., Grayson, J., Petrisor, D., Troob, S.H., Greene, B.J., Carroll, W.R., and Wax, M.K., *Outcomes and cost implications of microvascular reconstructions of the head and neck*. Head Neck, 2019. **41**(4): p. 930-939.
11. Pohlenz, P., Klatt, J., Schön, G., Blessmann, M., Li, L., and Schmelzle, R., *Microvascular free flaps in head and neck surgery: complications and outcome of 1000 flaps*. Int J Oral Maxillofac Surg, 2012. **41**(6): p. 739-43.
12. Wu, C.C., Lin, P.Y., Chew, K.Y., and Kuo, Y.R., *Free tissue transfers in head and neck reconstruction: complications, outcomes and strategies for management of flap failure: analysis of 2019 flaps in single institute*. Microsurgery, 2014. **34**(5): p. 339-44.
13. Chao, A.H., Meyerson, J., Povoski, S.P., and Kocak, E., *A review of devices used in the monitoring of microvascular free tissue transfers*. Expert Rev Med Devices, 2013. **10**(5): p. 649-60.
14. Chae, M.P., Rozen, W.M., Whitaker, I.S., Chubb, D., Grinsell, D., Ashton, M.W., Hunter-Smith, D.J., and Lineaweaver, W.C., *Current evidence for postoperative monitoring of microvascular free flaps: a systematic review*. Ann Plast Surg, 2015. **74**(5): p. 621-32.
15. Kansy, K., Mueller, A.A., Mücke, T., Kopp, J.B., Koersgen, F., Wolff, K.D., Zeilhofer, H.F., Hölzle, F., Pradel, W., Schneider, M., Kolk, A., Smeets, R., Acero, J., and Hoffmann, J., *Microsurgical reconstruction of the head and neck—current concepts of maxillofacial surgery in Europe*. J Craniomaxillofac Surg, 2014. **42**(8): p. 1610-3.

16. Johnson, B.M., Cullom, M.E., Egan, K.G., Nazir, N., Elver, A.A., Limpiado, M.J., Lai, E.C., and Butterworth, J.A., *Comparing tissue oximetry to doppler monitoring in 1367 consecutive breast free flaps*. *Microsurgery*, 2022.
17. Swartz, W.M., Jones, N.F., Cherup, L., and Klein, A., *Direct monitoring of microvascular anastomoses with the 20-MHz ultrasonic Doppler probe: an experimental and clinical study*. *Plast Reconstr Surg*, 1988. **81**(2): p. 149-61.
18. Chang, T.Y., Lee, Y.C., Lin, Y.C., Wong, S.T., Hsueh, Y.Y., Kuo, Y.L., Shieh, S.J., and Lee, J.W., *Implantable Doppler Probes for Postoperatively Monitoring Free Flaps: Efficacy. A Systematic Review and Meta-analysis*. *Plast Reconstr Surg Glob Open*, 2016. **4**(11): p. e1099.
19. Han, Z.F., Guo, L.L., Liu, L.B., Li, Q., Zhou, J., Wei, A.Z., and Guo, P.F., *A comparison of the Cook-Swartz Doppler with conventional clinical methods for free flap monitoring: A systematic review and a meta-analysis*. *Int J Surg*, 2016. **32**: p. 109-15.
20. Mücke, T., Wolff, K.D., Wagenpfeil, S., Hölzle, F., and Scholz, M., *Reliability of near-infrared angiography and micro-Doppler sonography for evaluating microvascular anastomoses*. *Plast Reconstr Surg*, 2010. **126**(5): p. 1506-1514.
21. Bailes, J.E., Tantuwaya, L.S., Fukushima, T., Schurman, G.W., and Davis, D., *Intraoperative microvascular Doppler sonography in aneurysm surgery*. *Neurosurgery*, 1997. **40**(5): p. 965-70; discussion 970-2.
22. Calin, M.A., Parasca, S.V., Savastru, R., and Manea, D., *Characterization of burns using hyperspectral imaging technique - a preliminary study*. *Burns*, 2015. **41**(1): p. 118-24.
23. Lu, G. and Fei, B., *Medical hyperspectral imaging: a review*. *J Biomed Opt*, 2014. **19**(1): p. 10901.
24. Meier, J.K., Prantl, L., Müller, S., Moralis, A., Liebsch, G., and Gosau, M., *Simple, fast and reliable perfusion monitoring of microvascular flaps*. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2012. **50**(1-2): p. 13-24.
25. Saiko, G., Lombardi, P., Au, Y., Queen, D., Armstrong, D., and Harding, K., *Hyperspectral imaging in wound care: A systematic review*. *Int Wound J*, 2020. **17**(6): p. 1840-1856.
26. Yudovsky, D., Nouvong, A., and Pilon, L., *Hyperspectral imaging in diabetic foot wound care*. *J Diabetes Sci Technol*, 2010. **4**(5): p. 1099-113.
27. Holmer, A., Marotz, J., Wahl, P., Dau, M., and Kämmerer, P.W., *Hyperspectral imaging in perfusion and wound diagnostics - methods and algorithms for the determination of tissue parameters*. *Biomed Tech (Berl)*, 2018. **63**(5): p. 547-556.
28. Grambow, E., Dau, M., Holmer, A., Lipp, V., Frerich, B., Klar, E., Vollmar, B., and Kämmerer, P.W., *Hyperspectral imaging for monitoring of perfusion failure upon microvascular anastomosis in the rat hind limb*. *Microvasc Res*, 2018. **116**: p. 64-70.
29. Kohler, L.H., Köhler, H., Kohler, S., Langer, S., Nuwayhid, R., Gockel, I., Spindler, N., and Osterhoff, G., *Hyperspectral Imaging (HSI) as a new diagnostic tool in free flap monitoring for soft tissue reconstruction: a proof of concept study*. *BMC Surg*, 2021. **21**(1): p. 222.
30. McGregor, I.A. and Morgan, G., *Axial and random pattern flaps*. *Br J Plast Surg*, 1973. **26**(3): p. 202-13.
31. Francis, A. and Baynosa, R.C., *Hyperbaric Oxygen Therapy for the Compromised Graft or Flap*. *Adv Wound Care (New Rochelle)*, 2017. **6**(1): p. 23-32.
32. Lang, S.H., Bootz, F., and Remmert, S., *Lappenplastiken und Transplantate im Kopf-Hals-Bereich*. Stuttgart: Thieme, 2018. **1**.
33. Eufinger, H., Kübler, A., Schliephake, H., Hölzle, F., and Ehrenfeld, M., *Mund-, Kiefer und Gesichtschirurgie Operationslehre und -atlas; Kapitel 21 Mikrochirurgische Transplantate*. Berlin: Springer, 2021. **5**.
34. Schwenzer, N. and Ehrenfeld, M., *Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie*. Stuttgart: Thieme, 2010.
35. Hölzle, F., Wolff, K.D., and Mohr, C., *Reconstructive oral and maxillofacial surgery*. *Dtsch Arztebl Int*, 2008. **105**(47): p. 815-22.

36. Umezawa, H., Ogawa, R., Nakamizo, M., Yokoshima, K., and Hyakusoku, H., *A comparison of microsurgical venous anastomosis techniques*. J Nippon Med Sch, 2015. **82**(1): p. 14-20.
37. Kroll, S.S., Schusterman, M.A., Reece, G.P., Miller, M.J., Evans, G.R., Robb, G.L., and Baldwin, B.J., *Choice of flap and incidence of free flap success*. Plast Reconstr Surg, 1996. **98**(3): p. 459-63.
38. Yang, G.F., Chen, P.J., Gao, Y.Z., Liu, X.Y., Li, J., Jiang, S.X., and He, S.P., *Forearm free skin flap transplantation: a report of 56 cases*. 1981. Br J Plast Surg, 1997. **50**(3): p. 162-5.
39. Sieg, P. and Bierwolf, S., *Ulnar versus radial forearm flap in head and neck reconstruction: an experimental and clinical study*. Head Neck, 2001. **23**(11): p. 967-71.
40. Heimes, D., Becker, P., Thiem, D.G.E., Kuchen, R., Kyyak, S., and Kämmerer, P.W., *Is Hyperspectral Imaging Suitable for Assessing Collateral Circulation Prior Radial Forearm Free Flap Harvesting? Comparison of Hyperspectral Imaging and Conventional Allen's Test*. J Pers Med, 2021. **11**(6).
41. Gilbert, A. and Teot, L., *The free scapular flap*. Plast Reconstr Surg, 1982. **69**(4): p. 601-4.
42. Hamilton, S.G. and Morrison, W.A., *The scapular free flap*. Br J Plast Surg, 1982. **35**(1): p. 2-7.
43. Nassif, T.M., Vidal, L., Bovet, J.L., and Baudet, J., *The parascapular flap: a new cutaneous microsurgical free flap*. Plast Reconstr Surg, 1982. **69**(4): p. 591-600.
44. O'Connell, J.E., Bajwa, M.S., Schache, A.G., and Shaw, R.J., *Head and neck reconstruction with free flaps based on the thoracodorsal system*. Oral Oncol, 2017. **75**: p. 46-53.
45. McGregor, I.A. and Jackson, I.T., *The groin flap*. Br J Plast Surg, 1972. **25**(1): p. 3-16.
46. Song, R., Song, Y., Yu, Y., and Song, Y., *The upper arm free flap*. Clin Plast Surg, 1982. **9**(1): p. 27-35.
47. Katsaros, J., Schusterman, M., Beppu, M., Banis, J.C., Jr., and Acland, R.D., *The lateral upper arm flap: anatomy and clinical applications*. Ann Plast Surg, 1984. **12**(6): p. 489-500.
48. Kang, S.Y., Old, M.O., and Teknos, T.N., *Lateral arm free tissue transfer for parotid reconstruction: A pictorial essay*. Head Neck, 2017. **39**(5): p. 1015-1019.
49. Riediger, D. and Schmelzle, R., *[Modified use of the myocutaneous latissimus dorsi flap for repairing defects in the oral and maxillofacial region]*. Dtsch Z Mund Kiefer Gesichtschir, 1986. **10**(5): p. 364-74.
50. Song, Y.G., Chen, G.Z., and Song, Y.L., *The free thigh flap: a new free flap concept based on the septocutaneous artery*. Br J Plast Surg, 1984. **37**(2): p. 149-59.
51. Wolff, K.D. and Grundmann, A., *The free vastus lateralis flap: an anatomic study with case reports*. Plast Reconstr Surg, 1992. **89**(3): p. 469-75; discussion 476-7.
52. Goetze, E., Thiem, D.G.E., Gielisch, M.W., and Kämmerer, P.W., *Identification of cutaneous perforators for microvascular surgery using hyperspectral technique - A feasibility study on the antero-lateral thigh*. J Craniomaxillofac Surg, 2020. **48**(11): p. 1066-1073.
53. Kimura, N. and Satoh, K., *Consideration of a thin flap as an entity and clinical applications of the thin anterolateral thigh flap*. Plast Reconstr Surg, 1996. **97**(5): p. 985-92.
54. Leiggener, C., Messo, E., Thor, A., Zeilhofer, H.F., and Hirsch, J.M., *A selective laser sintering guide for transferring a virtual plan to real time surgery in composite mandibular reconstruction with free fibula osseous flaps*. Int J Oral Maxillofac Surg, 2009. **38**(2): p. 187-92.
55. Modabber, A., Ayoub, N., Möhlhenrich, S.C., Goloborodko, E., Sönmez, T.T., Ghassemi, M., Loberg, C., Lethaus, B., Ghassemi, A., and Hölzle, F., *The accuracy of computer-assisted primary mandibular reconstruction with vascularized bone flaps: iliac crest bone flap versus osteomyocutaneous fibula flap*. Med Devices (Auckl), 2014. **7**: p. 211-7.

56. Okay, D., Al Shetawi, A.H., Moubayed, S.P., Mourad, M., Buchbinder, D., and Urken, M.L., *Worldwide 10-Year Systematic Review of Treatment Trends in Fibula Free Flap for Mandibular Reconstruction*. J Oral Maxillofac Surg, 2016. **74**(12): p. 2526-2531.
57. Wolff, K.-D., Al-Nawas, B., Al-Sharif, U., Beck, J., Bikowski, K., Bissinger, O., Böhme, P., BöntheHieronymus, I., Bootz, F., Bozzato, A., Budach, W., Burkhardt, A., Danker, H., Eberhardt, W., Engers, K., Fietkau, R., Frerich, B., Gauler, T., Gehrmann-Weide, K., Germann, G., Giannakopoulos, N., Gittler-Hebestreit, N., Grötz, K., Hertrampf, K., Hoffmann, J., Horch, R., Ihrler, S., Kaufmann, R., Kehrer, A., Keilholz, U., P., K., Kolk, A., Lell, M., Lübbe, A., Mantey, W., Mischkowski, R., Moll, R., Nieberler, M., Nusser-Müller-Busch, R., Pistner, H., Paradies, K., Rau, A., Reichert, T., Reinert, S., Schilling, B., Schliephake, H., Schmidt, K., Schmitter, M., Singer, S., Terheyden, H., Troost, E., Waterboer, T., Westhofen, M., Weitz, J., Wirz, S., Wittlinger, M., and Zöphel, K., *S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms*. Leitlinienprogramm Onkologie, 2021. **AWMF-Registernummer: 007/100OL**.
58. Sozzi, D., Novelli, G., Silva, R., Connelly, S.T., and Tartaglia, G.M., *Implant rehabilitation in fibula-free flap reconstruction: A retrospective study of cases at 1-18 years following surgery*. J Craniomaxillofac Surg, 2017. **45**(10): p. 1655-1661.
59. Hundepool, A.C., Dumans, A.G., Hofer, S.O., Fokkens, N.J., Rayat, S.S., van der Meij, E.H., and Schepman, K.P., *Rehabilitation after mandibular reconstruction with fibula free-flap: clinical outcome and quality of life assessment*. Int J Oral Maxillofac Surg, 2008. **37**(11): p. 1009-13.
60. Swartz, W.M., Banis, J.C., Newton, E.D., Ramasastry, S.S., Jones, N.F., and Acland, R., *The osteocutaneous scapular flap for mandibular and maxillary reconstruction*. Plast Reconstr Surg, 1986. **77**(4): p. 530-45.
61. Wolff, K.D. and Hölzle, F., *Raising of microvascular flaps*. Berlin: Springer, 2018. **3**.
62. Rogers, S.N., Lakshmiah, S.R., Narayan, B., Lowe, D., Brownson, P., Brown, J.S., and Vaughan, E.D., *A comparison of the long-term morbidity following deep circumflex iliac and fibula free flaps for reconstruction following head and neck cancer*. Plast Reconstr Surg, 2003. **112**(6): p. 1517-25; discussion 1526-7.
63. Hidalgo, D.A., *Fibula free flap: a new method of mandible reconstruction*. Plast Reconstr Surg, 1989. **84**(1): p. 71-9.
64. Jones, N.F., Swartz, W.M., Mears, D.C., Jupiter, J.B., and Grossman, A., *The "double barrel" free vascularized fibular bone graft*. Plast Reconstr Surg, 1988. **81**(3): p. 378-85.
65. Hölzle, F., Franz, E.P., von Diepenbroick, V.H., and Wolff, K.D., *[Evaluation of the lower leg vessels before microsurgical fibula transfer. Magnetic resonance angiography versus digital subtraction angiography]*. Mund Kiefer Gesichtschir, 2003. **7**(4): p. 246-53.
66. Andrade, W.N., Lipa, J.E., Novak, C.B., Grover, H., Bang, C., Gilbert, R.W., and Neligan, P.C., *Comparison of reconstructive procedures in primary versus secondary mandibular reconstruction*. Head Neck, 2008. **30**(3): p. 341-5.
67. Hoffmann, J., *Rekonstruktionen bei komplexen Gesichtsschädeldefekten*. Der MKG-Chirurg, 2010. **3**: p. 251-258.
68. Archibald, H., Stanek, J., and Hamlar, D., *Free Flap Donor-Site Complications and Management*. Semin Plast Surg, 2023. **37**(1): p. 26-30.
69. Liu, J., Liu, F., Fang, Q., and Feng, J., *Long-term donor site morbidity after radial forearm flap elevation for tongue reconstruction: Prospective observational study*. Head Neck, 2021. **43**(2): p. 467-472.
70. Lo, S.L., Yen, Y.H., Lee, P.J., Liu, C.C., and Pu, C.M., *Factors Influencing Postoperative Complications in Reconstructive Microsurgery for Head and Neck Cancer*. J Oral Maxillofac Surg, 2017. **75**(4): p. 867-873.
71. Ritschl, L.M., Mücke, T., Hart, D., Unterhuber, T., Kehl, V., Wolff, K.D., and Fichter, A.M., *Retrospective analysis of complications in 190 mandibular resections and simultaneous reconstructions with free fibula flap, iliac crest flap or reconstruction plate: a comparative single centre study*. Clin Oral Investig, 2021. **25**(5): p. 2905-2914.

72. Lee, M., Chin, R.Y., Eslick, G.D., Sritharan, N., and Paramaesvaran, S., *Outcomes of microvascular free flap reconstruction for mandibular osteoradionecrosis: A systematic review*. J Craniomaxillofac Surg, 2015. **43**(10): p. 2026-33.
73. Lidders, J.N., Schulten, E.A., de Visscher, J.G., Forouzanfar, T., and Karagozoglu, K.H., *Complications and Risk after Mandibular Reconstruction with Fibular Free Flaps in Patients with Oral Squamous Cell Carcinoma: A Retrospective Cohort Study*. J Reconstr Microsurg, 2016. **32**(6): p. 455-63.
74. Shen, A.Y., Lonie, S., Lim, K., Farthing, H., Hunter-Smith, D.J., and Rozen, W.M., *Free Flap Monitoring, Salvage, and Failure Timing: A Systematic Review*. J Reconstr Microsurg, 2021. **37**(3): p. 300-308.
75. Rosado, P., Cheng, H.T., Wu, C.M., and Wei, F.C., *Influence of diabetes mellitus on postoperative complications and failure in head and neck free flap reconstruction: a systematic review and meta-analysis*. Head Neck, 2015. **37**(4): p. 615-8.
76. Zhou, W., Zhang, W.B., Yu, Y., Wang, Y., Mao, C., Guo, C.B., Yu, G.Y., and Peng, X., *Risk factors for free flap failure: a retrospective analysis of 881 free flaps for head and neck defect reconstruction*. Int J Oral Maxillofac Surg, 2017. **46**(8): p. 941-945.
77. Liu, J., Shi, Q., Yang, S., Liu, B., Guo, B., and Xu, J., *Does Postoperative Anticoagulation Therapy Lead to a Higher Success Rate for Microvascular Free-Tissue Transfer in the Head and Neck? A Systematic Review and Meta-Analysis*. J Reconstr Microsurg, 2018. **34**(2): p. 87-94.
78. Motakef, S., Mountziaris, P.M., Ismail, I.K., Agag, R.L., and Patel, A., *Emerging paradigms in perioperative management for microsurgical free tissue transfer: review of the literature and evidence-based guidelines*. Plast Reconstr Surg, 2015. **135**(1): p. 290-299.
79. Dawoud, B.E.S., Kent, S., Tabbenor, O., Markose, G., Java, K., and Kyzas, P., *Does anticoagulation improve outcomes of microvascular free flap reconstruction following head and neck surgery: a systematic review and meta-analysis*. Br J Oral Maxillofac Surg, 2022. **60**(10): p. 1292-1302.
80. Wallner, C., Kolbenschlag, J., Daigeler, A., Stambera, P., Andree, C., Rieger, U.M., Behr, B., Schaefer, D.J., Kneser, U., and Lehnhardt, M., *Perioperatives Management in der Mikrochirurgie – Konsensus-Statement der Deutschsprachigen Arbeitsgemeinschaft für Mikrochirurgie der peripheren Nerven und Gefäße*. Handchir Mikrochir Plast Chir, 2020. **52**(4): p. 310-315.
81. Kruse, A.L., Luebbbers, H.T., Grätz, K.W., and Obwegeser, J.A., *Factors influencing survival of free-flap in reconstruction for cancer of the head and neck: a literature review*. Microsurgery, 2010. **30**(3): p. 242-8.
82. Smit, J.M., Zeebregts, C.J., Acosta, R., and Werker, P.M.N., *Advancements in free flap monitoring in the last decade: a critical review*. Plast Reconstr Surg, 2010. **125**(1): p. 177-185.
83. Knoedler, S., Hoch, C.C., Huelsboemer, L., Knoedler, L., Stögner, V.A., Pomahac, B., Kauke-Navarro, M., and Colen, D., *Postoperative free flap monitoring in reconstructive surgery-man or machine?* Front Surg, 2023. **10**: p. 1130566.
84. Tan, N.C., Shih, H.S., Chen, C.C., Chen, Y.C., Lin, P.Y., and Kuo, Y.R., *Distal skin paddle as a monitor for buried anterolateral thigh flap in pharyngoesophageal reconstruction*. Oral Oncol, 2012. **48**(3): p. 249-52.
85. Yoshimura, M., Shimamura, K., Iwai, Y., Yamauchi, S., and Ueno, T., *Free vascularized fibular transplant. A new method for monitoring circulation of the grafted fibula*. J Bone Joint Surg Am, 1983. **65**(9): p. 1295-301.
86. Khatri, N., Zhang, S., and Kale, S.S., *Current Techniques for Postoperative Monitoring of Microvascular Free Flaps*. J Wound Ostomy Continence Nurs, 2017. **44**(2): p. 148-152.
87. Hallock, G.G., *Acoustic Doppler sonography, color duplex ultrasound, and laser Doppler flowmetry as tools for successful autologous breast reconstruction*. Clin Plast Surg, 2011. **38**(2): p. 203-11.
88. Schäberle, W., *Ultraschall in der Gefäßdiagnostik*. Berlin: Springer, 2016. **4**.

89. Widder, B. and Hamann, G.F., *Duplexsonographie der hirnversorgenden Arterien*. Berlin: Springer, 2018. **7**.
90. Ong, A.A., Ducic, Y., Pipkorn, P., and Wax, M.K., *Implantable Doppler Removal After Free Flap Monitoring Among Head and Neck Microvascular Surgeons*. *Laryngoscope*, 2022. **132**(3): p. 554-559.
91. Smit, J.M., Werker, P.M.N., Liss, A.G., Enajat, M., de Bock, G.H., Audolfsson, T., and Acosta, R., *Introduction of the implantable Doppler system did not lead to an increased salvage rate of compromised flaps: a multivariate analysis*. *Plast Reconstr Surg*, 2010. **125**(6): p. 1710-1717.
92. Leibig, N., Ha-Phuoc, A., Stark, G.B., Schmelzeisen, R., Metzger, M.C., Eisenhardt, S.U., and Voss, P.J., *Retrospective evaluation of diagnostic accuracy of free flap monitoring with the Cook-Swartz-Doppler probe in head and neck reconstruction*. *J Craniomaxillofac Surg*, 2019. **47**(12): p. 1973-1979.
93. Swartz, W.M., Izquierdo, R., and Miller, M.J., *Implantable venous Doppler microvascular monitoring: laboratory investigation and clinical results*. *Plast Reconstr Surg*, 1994. **93**(1): p. 152-63.
94. Bowe, C.M., Twigg, J., Salker, A.M., Doumas, S., and Ho, M.W., *Outcomes of anastomotic venous flow couplers in head and neck free flap reconstruction - five-year experience in a single centre*. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 2022. **60**(6): p. 847-851.
95. Lethaus, B., Loberg, C., Kloss-Brandstätter, A., Bartella, A.K., Steiner, T., Modabber, A., Hölzle, F., and Teichmann, J., *Color duplex ultrasonography versus handheld Doppler to plan anterior lateral thigh flaps*. *Microsurgery*, 2017. **37**(5): p. 388-393.
96. Schön, R., Schramm, A., Gellrich, N.C., Maier, W., Düker, J., and Schmelzeisen, R., *Color duplex sonography for the monitoring of vascularized free bone flaps*. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2003. **129**(1): p. 71-6.
97. Hölzle, F., Loeffelbein, D.J., Nolte, D., and Wolff, K.D., *Free flap monitoring using simultaneous non-invasive laser Doppler flowmetry and tissue spectrophotometry*. *J Craniomaxillofac Surg*, 2006. **34**(1): p. 25-33.
98. Moellhoff, N., Heidekrueger, P.I., Frank, K., Pistek, S., Alt, V., Giunta, R.E., and Ehrl, D., *Comparing the Time-Dependent Evolution of Microcirculation in Gracilis vs. ALT Flaps Using Laser-Doppler Flowmetry and Tissue-Spectrometry*. *J Clin Med*, 2022. **11**(9).
99. Leahy, M.J., de Mul, F.F., Nilsson, G.E., and Maniewski, R., *Principles and practice of the laser-Doppler perfusion technique*. *Technol Health Care*, 1999. **7**(2-3): p. 143-62.
100. Gazyakan, E., Kao, H.K., Cheng, M.H., and Engel, H., *Laser Doppler Flowmetry to Differentiate Arterial From Venous Occlusion in Free Tissue Transfer*. *Plast Surg (Oakv)*, 2019. **27**(4): p. 297-304.
101. Leutenegger, M., Martin-Williams, E., Harbi, P., Thacher, T., Raffoul, W., André, M., Lopez, A., Lasser, P., and Lasser, T., *Real-time full field laser Doppler imaging*. *Biomed Opt Express*, 2011. **2**(6): p. 1470-7.
102. Tschumi, C., Seyed Jafari, S.M., Rothenberger, J., Van de Ville, D., Keel, M., Krause, F., and Shafiqhi, M., *Post-operative monitoring of free muscle transfers by Laser Doppler Imaging: A prospective study*. *Microsurgery*, 2015. **35**(7): p. 528-35.
103. Keller, A., *A new diagnostic algorithm for early prediction of vascular compromise in 208 microsurgical flaps using tissue oxygen saturation measurements*. *Ann Plast Surg*, 2009. **62**(5): p. 538-43.
104. Keller, A., *Noninvasive tissue oximetry for flap monitoring: an initial study*. *J Reconstr Microsurg*, 2007. **23**(4): p. 189-97.
105. Lindelauf, A., Saelmans, A.G., van Kuijk, S.M.J., van der Hulst, R., and Schols, R.M., *Near-Infrared Spectroscopy (NIRS) versus Hyperspectral Imaging (HSI) to Detect Flap Failure in Reconstructive Surgery: A Systematic Review*. *Life (Basel)*, 2022. **12**(1).
106. Kagaya, Y. and Miyamoto, S., *A systematic review of near-infrared spectroscopy in flap monitoring: Current basic and clinical evidence and prospects*. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 2018. **71**(2): p. 246-257.

107. Sherwinter, D., Chandler, P., and Martz, J., *The use of tissue oxygen measurements compared to indocyanine green imaging for the assessment of intraoperative tissue viability of human bowel*. *Surg Endosc*, 2022. **36**(3): p. 2192-2196.
108. Kozusko, S.D. and Gbulie, U.B., *Detecting Microsurgical Complications with ViOptix Tissue Oximetry in a Pediatric Myocutaneous Free Flap: Case Presentation and Literature Review*. *J Reconstr Microsurg Open*, 2018. **3**(e8–e12).
109. Hill, W.F., Webb, C., Monument, M., McKinnon, G., Hayward, V., and Temple-Oberle, C., *Intraoperative Near-infrared Spectroscopy Correlates with Skin Flap Necrosis: A Prospective Cohort Study*. *Plast Reconstr Surg Glob Open*, 2020. **8**(4): p. e2742.
110. Grehn, F., *Augenheilkunde*. Berlin: Springer, 2019. **32**.
111. Mücke, T., *Evaluation der Indocyanin-Grün Videoangiographie zur Validierung der Anwendung auf mikrovaskuläre Prozeduren im Rattenmodell*. Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Zahnheilkunde Fakultät für Medizin der TU München, 2012.
112. Baeten, I.G.T., Hoogendam, J.P., Jeremiasse, B., Braat, A., Veldhuis, W.B., Jonges, G.N., Jürgenliemk-Schulz, I.M., van Gils, C.H., Zweemer, R.P., and Gerestein, C.G., *Indocyanine green versus technetium-99m with blue dye for sentinel lymph node detection in early-stage cervical cancer: A systematic review and meta-analysis*. *Cancer Rep (Hoboken)*, 2022. **5**(1): p. e1401.
113. Bigdeli, A.K., Thomas, B., Falkner, F., Gazyakan, E., Hirche, C., and Kneser, U., *The Impact of Indocyanine-Green Fluorescence Angiography on Intraoperative Decision-Making and Postoperative Outcome in Free Flap Surgery*. *J Reconstr Microsurg*, 2020. **36**(8): p. 556-566.
114. Holm, C., Dornseifer, U., Sturtz, G., and Ninkovic, M., *Sensitivity and specificity of ICG angiography in free flap reexploration*. *J Reconstr Microsurg*, 2010. **26**(5): p. 311-6.
115. Adelsberger, R., Fakin, R., Mirtschink, S., Forster, N., Giovanoli, P., and Lindenblatt, N., *Bedside monitoring of free flaps using ICG-fluorescence angiography significantly improves detection of postoperative perfusion impairment(##)()*. *J Plast Surg Hand Surg*, 2019. **53**(3): p. 149-154.
116. Hitier, M., Cracowski, J.L., Hamou, C., Righini, C., and Bettega, G., *Indocyanine green fluorescence angiography for free flap monitoring: A pilot study*. *J Craniomaxillofac Surg*, 2016. **44**(11): p. 1833-1841.
117. Li, K., Zhang, Z., Nicoli, F., D'Ambrosia, C., Xi, W., Lazzeri, D., Feng, S., Su, W., Li, H., Ciudad, P., Tremp, M., and Zhang, Y.X., *Application of Indocyanine Green in Flap Surgery: A Systematic Review*. *J Reconstr Microsurg*, 2018. **34**(2): p. 77-86.
118. Sun, D.-W., *Computer vision technology for food quality evaluation*. 2016: Academic Press.
119. Starr, C., Evers, C., and Starr, L., *Biology: concepts and applications without physiology*. 2010.
120. Aderhold, J., Brüning, R., Dittrich, P.-G., Grählert, W., Hubold, M., Illmann, R., Jonuscheit, J., Notni, G., Rinnhofer, A., Rosenberger, M., Schöberl, M., and Wisotzky, E., *Leitfaden zur hyperspektralen Bildverarbeitung*. Stuttgart: Fraunhofer Verlag, 2019: p. 15-34.
121. Kulcke, A., Holmer, A., Wahl, P., Siemers, F., Wild, T., and Daeschlein, G., *A compact hyperspectral camera for measurement of perfusion parameters in medicine*. *Biomed Tech (Berl)*, 2018. **63**(5): p. 519-527.
122. Holmer, A., Tetschke, F., Marotz, J., Malberg, H., Markgraf, W., Thiele, C., and Kulcke, A., *Oxygenation and perfusion monitoring with a hyperspectral camera system for chemical based tissue analysis of skin and organs*. *Physiol Meas*, 2016. **37**(11): p. 2064-2078.
123. Thiem, D.G.E., Hans, L., Blatt, S., Römer, P., Heimes, D., Al-Nawas, B., and Kämmerer, P.W., *Hyperspectral Imaging to Study Dynamic Skin Perfusion after Injection of Articaine-4% with and without Epinephrine-Clinical Implications on Local Vasoconstriction*. *J Clin Med*, 2021. **10**(15).

124. Schulz, T., Marotz, J., Stukenberg, A., Reumuth, G., Houschyar, K.S., and Siemers, F., *[Hyperspectral imaging for postoperative flap monitoring of pedicled flaps]*. Handchir Mikrochir Plast Chir, 2020. **52**(4): p. 316-324.
125. Schulz, T., Leuschner, S., Siemers, F., Marotz, J., Houschyar, K.S., and Corterier, C.C., *Assessing flap perfusion after free tissue transfer using hyperspectral imaging (HSI)*. European Journal of Plastic Surgery, 2021. **44**(4): p. 497-506.
126. Thoenissen, P., Heselich, A., Al-Maawi, S., Sader, R., and Ghanaati, S., *Hyperspectral Imaging Allows Evaluation of Free Flaps in Craniomaxillofacial Reconstruction*. J Craniofac Surg, 2022.
127. Pruijboom, T., Lindelauf, A., Felli, E., Sawor, J.H., Deliaert, A.E.K., van der Hulst, R., Al-Taher, M., Diana, M., and Schols, R.M., *Perioperative Hyperspectral Imaging to Assess Mastectomy Skin Flap and DIEP Flap Perfusion in Immediate Autologous Breast Reconstruction: A Pilot Study*. Diagnostics (Basel), 2022. **12**(1).
128. Thiem, D.G.E., Siegberg, F., Römer, P., Blatt, S., Pabst, A., Heimes, D., Al-Nawas, B., and Kämmerer, P.W., *Long-Term Donor Site Morbidity and Flap Perfusion Following Radial versus Ulnar Forearm Free Flap-A Randomized Controlled Prospective Clinical Trial*. J Clin Med, 2022. **11**(13).
129. Daeschlein, G., Langner, I., Wild, T., von Podewils, S., Sicher, C., Kiefer, T., and Jünger, M., *Hyperspectral imaging as a novel diagnostic tool in microcirculation of wounds*. Clin Hemorheol Microcirc, 2017. **67**(3-4): p. 467-474.
130. Jansen-Winkeln, B., Holfert, N., Köhler, H., Moulla, Y., Takoh, J.P., Rabe, S.M., Mehdorn, M., Barberio, M., Chalopin, C., Neumuth, T., and Gockel, I., *Determination of the transection margin during colorectal resection with hyperspectral imaging (HSI)*. Int J Colorectal Dis, 2019. **34**(4): p. 731-739.
131. Köhler, H., Jansen-Winkeln, B., Maktabi, M., Barberio, M., Takoh, J., Holfert, N., Moulla, Y., Niebisch, S., Diana, M., Neumuth, T., Rabe, S.M., Chalopin, C., Melzer, A., and Gockel, I., *Evaluation of hyperspectral imaging (HSI) for the measurement of ischemic conditioning effects of the gastric conduit during esophagectomy*. Surg Endosc, 2019. **33**(11): p. 3775-3782.
132. Nouvong, A., Hoogwerf, B., Mohler, E., Davis, B., Tajaddini, A., and Medenilla, E., *Evaluation of diabetic foot ulcer healing with hyperspectral imaging of oxyhemoglobin and deoxyhemoglobin*. Diabetes Care, 2009. **32**(11): p. 2056-61.
133. Goetz, A.F., Vane, G., Solomon, J.E., and Rock, B.N., *Imaging spectrometry for Earth remote sensing*. Science, 1985. **228**(4704): p. 1147-53.
134. Jia, W., van Ruth, S., Scollan, N., and Koidis, A., *Hyperspectral Imaging (HSI) for meat quality evaluation across the supply chain: Current and future trends*. Current Research in Food Science, 2022. **5**: p. 1017-1027.
135. Jonas, R., Schaal, T., Krimmel, M., Gülicher, D., Reinert, S., and Hoffmann, J., *Monitoring in microvascular tissue transfer by measurement of oxygen partial pressure: four years experience with 125 microsurgical transplants*. J Craniofac Surg, 2013. **41**(4): p. 303-9.
136. Kamolz, L.P., Giovanoli, P., Haslik, W., Koller, R., and Frey, M., *Continuous free-flap monitoring with tissue-oxygen measurements: three-year experience*. J Reconstr Microsurg, 2002. **18**(6): p. 487-91; discussion 492-3.
137. Arnež, Z.M., Ramella, V., Papa, G., Novati, F.C., Manca, E., Leuzzi, S., and Stocco, C., *Is the LICOX® PtO(2) system reliable for monitoring of free flaps? Comparison between two cohorts of patients*. Microsurgery, 2019. **39**(5): p. 423-427.
138. Frohwitter, G., Nobis, C.P., Weber, M., Oetter, N., Rau, A., Kesting, M.R., and Lutz, R., *Thermal Imaging in a Clinically Non-assessable Free Flap Reconstruction of the Face*. Plast Reconstr Surg Glob Open, 2021. **9**(2): p. e3440.
139. John, H.E., Niomsawatt, V., Rozen, W.M., and Whitaker, I.S., *Clinical applications of dynamic infrared thermography in plastic surgery: a systematic review*. Gland Surg, 2016. **5**(2): p. 122-32.
140. Meyer, A., Roof, S., Gray, M.L., Fan, C.J., Barber, B., Miles, B.A., Teng, M., Genden, E., and Rosenberg, J.D., *Thermal imaging for microvascular free tissue transfer*

- monitoring: Feasibility study using a low cost, commercially available mobile phone imaging system.* Head Neck, 2020. **42**(10): p. 2941-2947.
141. Birkenfeld, F., Naujokat, H., Helmers, A.K., Purcz, N., Möller, B., and Wiltfang, J., *Microdialysis in postoperative monitoring of microvascular free flaps: Experiences with a decision algorithm.* J Craniomaxillofac Surg, 2019. **47**(8): p. 1306-1309.
142. Hwang, S.J., *Diagnostic Accuracy of Microdialysis in Postoperative Flap Monitoring.* J Craniofac Surg, 2023. **34**(1): p. 288-290.
143. Gurunluoglu, R. and Siemionow, M.Z., *Plastic and Reconstructive Surgery - Experimental Models and Research Designs.* Berlin: Springer 2015: p. 53-62.
144. Wallmichrath, J., Baumeister, R.G., Gottschalk, O., Giunta, R.E., and Frick, A., *The free groin flap in the rat: a model for improving microsurgical skills and for microvascular perfusion studies.* J Plast Surg Hand Surg, 2014. **48**(3): p. 191-6.
145. Strauch, B. and Murray, D.E., *Transfer of composite graft with immediate suture anastomosis of its vascular pedicle measuring less than 1 mm. in external diameter using microsurgical techniques.* Plast Reconstr Surg, 1967. **40**(4): p. 325-9.
146. Thiem, D.G.E., Römer, P., Gielisch, M., Al-Nawas, B., Schlüter, M., Plaß, B., and Kämmerer, P.W., *Hyperspectral imaging and artificial intelligence to detect oral malignancy - part 1 - automated tissue classification of oral muscle, fat and mucosa using a light-weight 6-layer deep neural network.* Head Face Med, 2021. **17**(1): p. 38.
147. Bickler, P.E., Feiner, J.R., and Rollins, M.D., *Factors affecting the performance of 5 cerebral oximeters during hypoxia in healthy volunteers.* Anesth Analg, 2013. **117**(4): p. 813-823.
148. Oates, C.P., *The Doppler shift and speed of sound in blood.* Ultrasound Med Biol, 1989. **15**(1): p. 75.
149. Burns, P.N., *The physical principles of Doppler and spectral analysis.* J Clin Ultrasound, 1987. **15**(9): p. 567-90.
150. Nelson, T.R. and Pretorius, D.H., *The Doppler signal: where does it come from and what does it mean?* AJR Am J Roentgenol, 1988. **151**(3): p. 439-47.
151. Liu, H.L., *Microvascular anastomosis of submillimeter vessels-a training model in rats.* J Hand Microsurg, 2013. **5**(1): p. 14-7.
152. Jenderka, K.V. and Delorme, S., *[Principles of Doppler sonography].* Radiologe, 2015. **55**(7): p. 593-609; quiz 610.
153. Sun, T.B., Kuo, T.B., and Yang, C.C., *Power spectral analysis of perfusion signals on free radial forearm flap transplantation in humans.* Microsurgery, 2009. **29**(8): p. 636-43.
154. Godden, D.R., Little, R., Weston, A., Greenstein, A., and Woodward, R.T., *Catecholamine sensitivity in the rat femoral artery after microvascular anastomosis.* Microsurgery, 2000. **20**(5): p. 217-20.
155. Marquardt, B. and Müller, C., *Die Doppler-Sonographie in der Gefäßdiagnostik.* ELCAT GmbH, 2023.
156. Darmon, M., Schnell, D., and Zeni, F., *Doppler-Based Renal Resistive Index: A Comprehensive Review, in Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine 2010.* 2010. p. 331-338.
157. Iacobellis, F., Segreto, T., Berritto, D., Nettuno, F., Cozzolino, S., Di Napoli, D., Montella, M., Natella, R., Cappabianca, S., Brunese, L., and Grassi, R., *A rat model of acute kidney injury through systemic hypoperfusion evaluated by micro-US, color and PW-Doppler.* La radiologia medica, 2018. **124**(5): p. 323-330.
158. Gosling, R.G. and King, D.H., *Arterial assessment by Doppler-shift ultrasound.* Proc R Soc Med, 1974. **67**(6 Pt 1): p. 447-9.
159. Xu, H., Lu, S., Ding, L., Lyu, L., Ma, Z., and Lu, Q., *Pulsatility Index as a Novel Parameter for Perfusion in Mouse Model of Hindlimb Ischemia.* Cell Physiol Biochem, 2018. **48**(5): p. 2114-2122.
160. Mücke, T., Borgmann, A., Wagenpfeil, S., Günzinger, R., Nöbauer, C., Lange, R., Slotta-Huspenina, J., Hölzle, F., and Wolff, K.D., *Autonomization of epigastric flaps in rats.* Microsurgery, 2011. **31**(6): p. 472-8.

161. Mücke, T., Scholz, M., Kesting, M.R., Wolff, K.D., Schmieder, K., and Harders, A.G., *Microsurgically induced aneurysm models in rats, Part II: clipping, shrinking and micro-Doppler sonography*. *Minim Invasive Neurosurg*, 2008. **51**(1): p. 6-10.
162. Roberts, J.O., Jones, B.M., and Greenhalgh, R.M., *An implanted ultrasound Doppler probe for microvascular monitoring: an experimental study*. *Br J Plast Surg*, 1986. **39**(1): p. 118-24.
163. Lundberg, G., Luo, F., Blegen, H., Kalin, B., and Wahlberg, E., *A rat model for severe limb ischemia at rest*. *Eur Surg Res*, 2003. **35**(5): p. 430-8.
164. Tang, G.L., Chang, D.S., Sarkar, R., Wang, R., and Messina, L.M., *The effect of gradual or acute arterial occlusion on skeletal muscle blood flow, arteriogenesis, and inflammation in rat hindlimb ischemia*. *J Vasc Surg*, 2005. **41**(2): p. 312-20.
165. Mücke, T., Hölzle, F., Loeffelbein, D.J., Haarmann, S., Becker, K., Wolff, K.D., and Kesting, M.R., *Intraoral coverage of defects with the superficial epigastric fat flap in rats*. *Microsurgery*, 2008. **28**(7): p. 538-45.
166. Kwasnicki, R.M., Noakes, A.J., Banhidhy, N., and Hettiaratchy, S., *Quantifying the Limitations of Clinical and Technology-based Flap Monitoring Strategies using a Systematic Thematic Analysis*. *Plast Reconstr Surg Glob Open*, 2021. **9**(7): p. e3663.
167. Paprottka, F.J., Klimas, D., Krezdorn, N., Schlarb, D., Trevatt, A.E.J., and Hebebrand, D., *Cook-Swartz Doppler Probe Surveillance for Free Flaps-Defining Pros and Cons*. *Surg J (N Y)*, 2020. **6**(1): p. e42-e46.
168. Hayler, R., Low, T.H., Fung, K., Nichols, A.C., MacNeil, S.D., and Yoo, J., *Implantable Doppler Ultrasound Monitoring in Head and Neck Free Flaps: Balancing the Pros and Cons*. *Laryngoscope*, 2021. **131**(6): p. E1854-e1859.
169. Lindau, R.H., Detwiller, K., and Wax, M.K., *Buried free flaps in head and neck surgery: outcome analysis*. *Head Neck*, 2013. **35**(10): p. 1468-70.
170. Chin, M.S., Chappell, A.G., Giatsidis, G., Perry, D.J., Lujan-Hernandez, J., Haddad, A., Matsumine, H., Orgill, D.P., and Lalikos, J.F., *Hyperspectral Imaging Provides Early Prediction of Random Axial Flap Necrosis in a Preclinical Model*. *Plast Reconstr Surg*, 2017. **139**(6): p. 1285e-1290e.
171. Müller-Seubert, W., Ostermaier, P., Horch, R.E., Distel, L., Frey, B., Cai, A., and Arkudas, A., *Intra- and Early Postoperative Evaluation of Malperfused Areas in an Irradiated Random Pattern Skin Flap Model Using Indocyanine Green Angiography and Near-Infrared Reflectance-Based Imaging and Infrared Thermography*. *J Pers Med*, 2022. **12**(2).
172. Thomaßen, M.T., Köhler, H., Pfahl, A., Stelzner, S., Mehdorn, M., Thieme, R., Jansen-Winkeln, B., Gockel, I., Chalopin, C., and Moulla, Y., *In vivo evaluation of a hyperspectral imaging system for minimally invasive surgery (HSI-MIS)*. *Surg Endosc*, 2023. **37**(5): p. 3691-3700.
173. Pertzborn, D., Nguyen, H.N., Hüttmann, K., Prengel, J., Ernst, G., Guntinas-Lichius, O., von Eggeling, F., and Hoffmann, F., *Intraoperative Assessment of Tumor Margins in Tissue Sections with Hyperspectral Imaging and Machine Learning*. *Cancers (Basel)*, 2022. **15**(1).