

Fakultät für Medizin

**Fluoreszenzangiographische Planung der Weichgewebe bei der Entnahme mikrovas-  
kulärer Transplantate am lateralen Unterschenkel**

**Rali Nikolaeva Georg**

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München  
zur Erlangung einer

Doktorin der Zahnheilkunde

genehmigten Dissertation

Vorsitzender: Prof. Dr. Herbert Deppe

Prüfer der Dissertation: 1. Priv.-Doz. Dr. Dr. Andreas Maximilian Fichter  
2. apl. Prof. Dr. Sandro Manuel Krieg

Die Dissertation wurde am 14.03.2022 bei der Technischen Universität München eingereicht  
und durch die Fakultät für Medizin am 09.08.2022 angenommen.

Teile der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in:

Fichter, A. M., von Bomhard, A., Grill, F. D., Georg, R., Frohwitter, G., Kesting, M. R., Kehl, V., Wolff, K. D. und Ritschl, L. M. (2022). Preoperative Peroneal Artery Perforator Mapping Using Indocyanine Green Angiography: A Prospective Clinical Trial. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 149(6): 1193e-1197e.

Meiner Tochter

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

### *Verwendete Abkürzungen*

|                 |  |
|-----------------|--|
| <b>A</b>        | Arterie  |
| <b>Abb.</b>     | Abbildung  |
| <b>BMI</b>      | Body-Mass-Index  |
| <b>bzw.</b>     | Beziehungsweise  |
| <b>CDS</b>      | Color Doppler sonography   |
| <b>CEUS</b>     | Kontrastverstärker Ultraschall   |
| <b>CFD</b>      | Color flow Doppler/Farbflussdoppler  |
| <b>CT</b>       | Computertomographie  |
| <b>CTA</b>      | Computertomographische Angiographie  |
| <b>CAD/ CAM</b> | Computer-aided Design/Computer-aided Manufacturing   |
| <b>d. h.</b>    | das heißt  |
| <b>DOP</b>      | Doppler-Sonographie  |
| <b>DAS</b>      | Digitale Subtraktionsangiographie  |
| <b>engl.</b>    | Englisch   |
| <b>entspr.</b>  | Entspricht   |
| <b>FDS</b>      | Farb-Duplex-Sonographie  |
| <b>FFL</b>      | freier Fibulalappen  |
| <b>FNa</b>      | Fluorescein-Natrium  |
| <b>griech.</b>  | Griechisch   |
| <b>hrCeus</b>   | Kontrastmittelverstärkter hochauflösender Ultraschall (high resolution contrast-enhanced ultrasound) |
| <b>i. v.</b>    | Intravenös   |
| <b>ICG</b>      | Indocyaningrün   |
| <b>ICGA</b>     | Indocyaningrün-Angiographie  |
| <b>Lig.</b>     | Ligamentum   |
| <b>M.</b>       | Musculus   |
| <b>MDCT</b>     | Multidetektor-Computertomographie  |
| <b>MDCTA</b>    | Multidetektor-Row-Computertomographie-Angiographie   |
| <b>MRT</b>      | Magnetresonanztomographie  |
| <b>NIR</b>      | Nahinfrarotbereich   |
| <b>ORN</b>      | Osteoradionekrose  |

|              |  |
|--------------|--|
| <b>PPV</b>   | positiver Vorhersagewert<br>auch: positiver prädiktiver Wert |
| <b>R.</b>    | Ramus  |
| <b>sog.</b>  | Sogenannt  |
| <b>V.</b>    | Vene   |
| <b>vgl.</b>  | Vergleiche   |
| <b>vs.</b>   | Versus   |
| <b>z. i.</b> | zitiert in (= Sekundärzitat)                                 |

### *Einheiten*

|            |                     |
|------------|---------------------|
| <b>%</b>   | Prozent             |
| <b>cm</b>  | Zentimeter          |
| <b>D</b>   | Dalton              |
| <b>h</b>   | Stunde (engl. hour) |
| <b>kg</b>  | Kilogramm           |
| <b>m</b>   | Männlich            |
| <b>mg</b>  | Milligramm          |
| <b>min</b> | Minute              |
| <b>ml</b>  | Milliliter          |
| <b>mm</b>  | Millimeter          |
| <b>mW</b>  | Milliwatt           |
| <b>N</b>   | Stichprobengröße    |
| <b>nm</b>  | Nanometer           |
| <b>s</b>   | Sekunden            |
| <b>μ</b>   | Mikro               |
| <b>w</b>   | Weiblich            |

# INHALTSVERZEICHNIS

|       |   |    |
|-------|---|----|
| 1     | Einleitung.....   | 1  |
| 1.1   | Anatomische Grundlagen.....                                   | 2  |
| 1.1.1 | Mandibuläre Defekte.....                                      | 2  |
| 1.1.2 | Der osseomyokutane Fibulalappen.....                          | 3  |
| 1.1.3 | Der Peroneus-Perforatorlappen.....                            | 8  |
| 1.2   | Weichgewebeplanung.....                                       | 10 |
| 1.2.1 | Bedeutung der weichgeweblichen Abdeckung.....                 | 10 |
| 1.2.2 | Algorithmus zur Planung der weichgeweblichen Abdeckung.....   | 11 |
| 1.3   | Präoperative Diagnostik und Perforatordarstellung.....        | 14 |
| 1.3.1 | Die optimale Methode.....                                     | 15 |
| 1.3.2 | Ultraschallbasierte Verfahren.....                            | 16 |
| 1.3.3 | Angiographische Techniken.....                                | 18 |
| 1.4   | Zielsetzung/Fragestellung der vorliegenden Arbeit.....        | 22 |
| 2     | Material und Methodik.....                                    | 23 |
| 2.1   | Ethik und Datenschutz.....                                    | 23 |
| 2.2   | Patientenkollektiv.....                                       | 23 |
| 2.3   | Studienprotokoll.....   | 24 |
| 2.3.1 | Verblindung und randomisierte Zuweisung der Untersucher.....  | 24 |
| 2.3.2 | Festlegen des Untersuchungsbereichs.....                      | 25 |
| 2.4   | Operatives Vorgehen der Lappenhebung.....                     | 26 |
| 2.5   | Perforatordetektion und -lokalisation.....                    | 27 |
| 2.5.1 | Chirurgische Perforatordarstellung.....                       | 27 |
| 2.5.2 | Doppler-Sonographie.....                                      | 28 |
| 2.5.3 | Farb-Duplex-Sonographie.....                                  | 28 |
| 2.5.4 | Indocyaningrün-Fluoreszenzangiographie.....                   | 29 |
| 2.5.5 | Vermessung der Folien und Berechnung der Vorhersagekraft..... | 32 |
| 2.6   | Zeitaufwand und Beurteilbarkeit.....                          | 32 |

|       |  |    |
|-------|--|----|
| 2.7   | Einfluss potentieller Störfaktoren .....                   | 33 |
| 2.8   | Verwendete Materialien und Geräte .....                    | 34 |
| 2.9   | Statistische Auswertung .....                              | 34 |
| 3     | Ergebnisse .....   | 35 |
| 3.1   | Patientenkollektiv und Anzahl der Perforatoren .....       | 35 |
| 3.2   | Perforatordarstellung .....                                | 36 |
| 3.2.1 | Chirurgische Perforatordarstellung .....                   | 36 |
| 3.2.2 | Doppler-Sonographie .....                                  | 36 |
| 3.2.3 | Farb-Duplex-Sonographie .....                              | 37 |
| 3.2.4 | Indocyaningrün-Fluoreszenzangiographie .....               | 37 |
| 3.3   | Statistischer Vergleich der Untersuchungsmodalitäten ..... | 38 |
| 3.3.1 | Perforatordetektion (Anzahl der Perforatoren) .....        | 38 |
| 3.3.2 | Präzision der Perforatorlokalisation .....                 | 39 |
| 3.3.3 | Zeitaufwand und Beurteilbarkeit .....                      | 41 |
| 3.3.4 | Einfluss möglicher Störfaktoren .....                      | 41 |
| 4     | Diskussion .....   | 42 |
| 4.1   | Literaturüberblick und Problemstellung .....               | 42 |
| 4.2   | Warnhinweise zur Verwendung von Indocyaningrün .....       | 50 |
| 4.3   | Zusammenfassende Beurteilung der Methoden .....            | 52 |
| 4.4   | Limitationen der Studie .....                              | 56 |
| 4.5   | Fazit .....  | 57 |
|       | Summary .....  | 60 |
|       | Anhang .....   | 61 |
|       | Literaturverzeichnis .....                                 | 61 |
|       | Abbildungs- und Tabellenverzeichnis .....                  | 68 |
|       | Danksagung .....   | 70 |

## 1 EINLEITUNG

Mit der Erfindung der mikrovaskulären Transplantationstechnik vor über 40 Jahren hat sich die Rekonstruktion des Unterkiefers im Laufe der Zeit grundlegend verändert (CHEN und YAN 1983; WEI *et al.* 1986; HIDALGO 1989) und entwickelt sich durch die Implementierung neuerer Technologien und Techniken ständig weiter. Frühe Versuche waren oft mit multiplen Komplikationen verbunden, aber mit der Einführung von freien Gewebetransplantaten und der damit verbundenen Möglichkeit, vaskularisierte Knochen zu transplantieren, konnte eine deutliche Verbesserung der Ergebnisse erzielt werden. In den letzten Jahren wurden die Hebung bzw. die Einfügung von freien Transplantaten und die mikrovaskuläre Anastomose so weit verfeinert, dass Erfolgsraten von 90,8 % für Knochenlappen und bis zu 97 % und mehr für Weichteillappen erreicht werden (BAK *et al.* 2010; MÜCKE *et al.* 2016). Der Fokus liegt nun auf der Optimierung der funktionalen und ästhetischen Ergebnisse nach der Rekonstruktion des Unterkiefers. Die Wiederherstellung der Okklusion und die Optimierung der Zungenbeweglichkeit sind für die postoperative orale Funktion von Bedeutung. Anhaltende Probleme bei der oro-mandibulären Rekonstruktion beziehen sich auf die Auswirkungen der Bestrahlungsbehandlung des nativen Gewebes. Diese umfassen Xerostomie, Dysgeusie, Trismus und, aus rekonstruktiver Sicht besonders herausfordernd, die Osteoradionekrose. Unter diesen Problemen leiden Mundhöhlenkarzinompatientinnen und -patienten trotz der deutlichen Fortschritte, die eine weitaus vollständigere funktionelle Wiederherstellung ermöglichen, als es noch vor zwei Jahrzehnten realisierbar war (BAK *et al.* 2010).

Heute wird das mikrovaskuläre, osseomyokutane Fibulatransplantat aufgrund seiner günstigen Knochenstruktur und speziellen Durchblutungssituation routinemäßig eingesetzt und ermöglicht die mehrsegmentäre Rekonstruktion selbst hochkomplexer Unterkieferdefekte (WEITZ *et al.* 2016; ROMMEL *et al.* 2018). Während der knöchernen Anteil sowohl auf eine periostale als auch auf eine endostale Perfusion zurückgreifen kann, verlässt sich die Durchblutung des Hautanteils auf einen oder wenige feine Hautgefäße, sog. Perforatoren. Die knö-

cherne Rekonstruktion kann zudem heutzutage digital am PC nach dem CAD/CAM-Verfahren (Computer-aided Design/Computer-aided Manufacturing) geplant werden. Hierzu lassen sich anhand eines CT-Datensatzes sehr präzise die genaue Lokalisation, Dimension sowie die Sägeebenen des zu entnehmenden knöchernen Anteils im Vorfeld des Eingriffs planen. Die Planung des weichgeweblichen Anteils hingegen ist deutlich schlechter planbar und beruht meist auf der Erfahrung des Chirurgen. Der Erfolg eines knöchernen Rekonstruktionsergebnisses ist jedoch maßgeblich auf einen suffizienten Weichteilmantel angewiesen (FICHTER *et al.* 2014). Die Bedeutung der perforatorbasierten Lappen (FICHTER *et al.* 2014) gewinnt parallel mit der präoperativen Darstellung der Perforatoren in jüngster Zeit zunehmend an Gewicht. Zahlreiche Methoden wurden hierfür bereits vorgeschlagen. Viele davon sind jedoch enorm kosten- und zeitaufwändig (WADE *et al.* 2018) und mit einer Strahlenbelastung für den Patienten verbunden (CINA *et al.* 2013), relativ unpräzise (LETHAUS *et al.* 2017) oder Behandler-abhängig (LETHAUS *et al.* 2017). In der vorliegenden Arbeit wird eine für diese Fragestellung relativ neue Methode, die Indocyaningrün(ICG)-Fluoreszenzangiographie eingesetzt. Diese soll mit dem heutigen Goldstandard (Ultraschall) verglichen werden.

## **1.1 ANATOMISCHE GRUNDLAGEN**

### **1.1.1 MANDIBULÄRE DEFEKTE**

Ein vollständiger oder teilweiser Verlust des Unterkiefers ohne Rekonstruktion ist mit schweren funktionellen und psychischen Beeinträchtigungen für Patientinnen und Patienten verbunden. Vor der Entwicklung fortschrittlicher Rekonstruktionsmöglichkeiten des Unterkiefers blieben Betroffene mit entstellenden kosmetischen Deformitäten zurück.

Der Unterkiefer ist ein spezieller Gesichtsschädelknochen, der sich bewegt und eine komplexe räumliche Struktur aufweist. Die Blutversorgung des Unterkiefers ist hauptsächlich endostal, die untere Unterkieferarterie (A. alveolaris inferior), die für seine arterielle Versorgung verantwortlich ist, bildet einen der bedeutsamsten Äste der Oberkieferarterie (A. maxillaris).

Die Mundhöhle als Eintrittspforte des Verdauungstraktes und der Unterkiefer als einziger beweglicher Teil spielen beim Kauen, Schlucken, Sprechen und als Bereich der Atemwege beim Atmungsvorgang eine wesentliche Rolle. Die Folgen eines Unterkieferverlusts umfassen eine Verlegung der Atemwege, Erschwerung der Nahrungsaufnahme, fehlende Speichelretention, Beeinträchtigung der Sprache und ästhetische Entstellung (BARDENHEUER 1892, z. i. THOME 2002). Nicht nur die Funktion des orofazialen Systems ist maßgeblich durch die Mandibula geprägt, sondern auch die Ästhetik. Die soziale Integrität infolge der Entstellung im Mund-, Kiefer- und Gesichtsbereich ist nicht mehr gewährleistet, wodurch die Lebensqualität der Betroffenen massiv eingeschränkt wird. Kommt es durch Entzündung (Osteomyelitis), Tumor, Osteoradionekrose (ORN), zystische Knochenläsionen oder Traumata zur Kontinuitätsunterbrechung der Mandibula, schließen sich somit zum Teil schwerwiegende Beeinträchtigungen in Funktion und Ästhetik mit entsprechenden physischen und psychischen Folgen an. An die oromandibuläre Rekonstruktion, die heute immer noch als eine Herausforderung gilt, werden daher hohe Ansprüche gestellt. Für die Wiederherstellung des Unterkiefers sind vaskularisierte Transplantate durch die Möglichkeit eines mikrochirurgischen Anschlusses an die Halsgefäße problemlos an das Transplantatlager adaptierbar und deshalb bei größeren Defekten das Mittel der Wahl. Als vaskularisierte Knochentransplantate zur ästhetischen und funktionellen Kontinuitätswiederherstellung des Unterkiefers wurden die Fibula, der Beckenkamm, die Scapula, die Rippe und der Radius beschrieben (HIDALGO 1989; SULLIVAN *et al.* 1989; URKEN *et al.* 1989; ESSIG *et al.* 2011), wobei sich insbesondere bei mehrsegmentalen, langstreckigen Defekten und Schäden, welche die Symphyse einschließen, der osseomyokutane Fibulalappen zunehmend als bevorzugte Methode herauskristallisiert (ROMMEL *et al.* 2018).

### 1.1.2 DER OSSEOMYOKUTANE FIBULALAPPEN

Begünstigt durch den anatomischen Aufbau und die biparte Perfusion, ist gegenwärtig der Fibulalappen die am häufigsten eingesetzte Technik zur oromandibulären Rekonstruktion, zumal die oben genannten Kriterien hier am ehesten erfüllt und eine günstige Morbidität an der Spenderstelle ermöglicht wird (LIN *et al.* 2011).

## **Anatomie und Blutversorgung**

Die untere Extremität wird von Ästen der Arteria (A.) iliaca interna und der A. iliaca externa versorgt, die beide aus der A. iliaca communis hervorgehen. Die A. iliaca externa geht in der Lacuna vasorum unterhalb des Lig. inguinale in die A. femoralis über. Die A. femoralis gelangt durch den Adduktorenschlitz nach distal auf die Rückseite des Beines. Nach dem Austritt in die Kniekehle (Hiatus adductorius) wird sie als A. poplitea bezeichnet. Die A. poplitea zieht durch die Kniekehle und teilt sich am Unterrand des M. popliteus in die A. tibialis anterior und posterior auf. Die A. tibialis anterior verläuft an der Vorderseite des Unterschenkels in der Extensorenloge nach distal zum Fußrücken, wo sie in die A. dorsalis pedis übergeht. Die A. tibialis posterior gibt nach kurzem Verlauf die A. peronea ab und zieht an der Rückseite des Unterschenkels in der Flexorenloge zum Fuß, wo sie sich in die A. plantaris medialis und A. plantaris lateralis aufteilt (TEUBNER 2011).

Die Hauptarterie der periostalen und endostalen Blutversorgung der Fibula ist die A. peronea. Der proximale Teil der Facies lateralis wird zusätzlich von einem gut ausgebildeten Ast der A. tibialis anterior versorgt. Die periostalen Äste der A. peronea sind auf der dorsalen Seite in der Mitte der Fibula am voluminösesten. Die von der Fibula gebotene Knochenlänge beträgt bis zu 25 cm, wodurch mehr Knochenlänge gewonnen werden kann als an jeder anderen Spenderstelle (FRODEL *et al.* 1993). Die geeignetste anatomische Region für einen vaskularisierten Fibulatransfer liegt bei durchschnittlich 20 % bis zu 75 % der Fibulalänge (MENCK 1992). Mit solchen Knochenlängen kann der gesamte Unterkiefer bei Bedarf mit vaskularisiertem Knochen rekonstruiert werden. Der Standort bietet einen unkomplizierten Ansatz für zwei Teams. Es können mehrere Osteotomien durchgeführt werden. Die Peronealgefäße mit einem Durchmesser von 1,5 bis 3,0 mm bieten günstige Bedingungen für die Anastomose an Äste der A. carotis externa und der Jugularvene. Der Gefäßstiel ist in Abhängigkeit von der Position und Länge des entnommenen Fibulasegments etwa 4 cm lang und wird im Vergleich zu anderen Spendergebieten nur dann sehr kurz, wenn die gesamte verfügbare Knochenlänge verwendet wird (GILBERT 1981).

### ***Kieferrekonstruktion mit Fibulalappen***

Die einzigartige duale endostale und periostale Durchblutung der Fibula macht diese zu einem geeigneten Transplantat gerade für große knöcherne Defekte z. B. nach Resektion in Bereichen wie Humerus, Tibia und Mandibula, auch weil sich das Fibulatransplantat aufgrund seines zusätzlichen Knochenvolumens präventiv gegen Frakturen in der Heilungsphase auswirkt (WIESER K 2013). Die Fibula artikuliert mit der Tibia an der tibiofibulären Syndesmose und spielt distal eine Rolle bei der Bildung des lateralen talokruralen Gelenks. Aus funktioneller Sicht ist dieser Knochen im Vergleich zur Tibia jedoch von geringerer Bedeutung.

Der Unterkiefer artikuliert mit den beiden Schläfenknochen und die Integrität des Kiefergelenks zählt zu den Faktoren, welche die Biomechanik des Unterkiefers beeinflussen und die Rekonstruktion noch erschweren (FÜLÖP M 2009). Obwohl der Unterkiefer und die Fibula zwei völlig verschiedene Knochen des menschlichen Skeletts sind, bleibt die Fibula aufgrund der einzigartigen Blutversorgung die geeignetste Entnahmestelle für die Rekonstruktion des Unterkiefers. Die Peronealarterie sorgt mit ihren im dorsalen cruralen Septum verlaufenden Perforatoren für die Durchblutung der Haut auf der lateralen Seite des Unterschenkels. Über dieses Gefäß erfolgt auch die endostale und periostale Zirkulation der Fibula, wodurch mehrere Osteotomien des Knochensegments möglich werden. Erst dadurch wird die Konturierung des Knochens in der Form des resezierten Kiefersegments durchführbar, eine Grundvoraussetzung für ein funktionell und ästhetisch hochwertiges Ergebnis. Ein weiterer Vorteil des Fibulalappens liegt in seiner Knochenstruktur, welche die Fibula funktionell zu einem geeigneten Unterkieferersatz macht – nämlich der Tatsache, dass die Fibula, ähnlich wie der Unterkiefer, eine bikortikale Schicht besitzt und eine vergleichbare Knochenunterstützung für Zahnimplantate bietet. Wenn eine Abdeckung des Mundbodens durch Weichgewebe erforderlich ist, kann eine dünne Hautinsel ein angemessenes ästhetisches Ergebnis liefern. Da die Fibula-Entnahmestelle von der Mundhöhle entfernt ist, können zwei Teams (engl. „two-team approach“) die Lappenhebung und die Tumor-Resektion zeitgleich durchführen, wodurch die Operationszeit erheblich verkürzt werden kann (LIN *et al.* 2011).

Nachdem TAYLOR *et al.* (1975) den Fibulalappen erstmals 1975 eingeführt hatten, wurde diese Methode jedoch erst dann für die Rekonstruktion des Unterkiefers populär, nachdem HIDALGO 1989 diese Technik verwendet hatte, um Unterkiefer in zwölf Fällen wiederherzustellen. Seitdem wurden mehrere Modifikationen und Anwendungen des Fibulalappens vorgeschlagen. Beispielsweise kombinierten KUO *et al.* im Jahr 2010 einen partiellen Soleus-Muskel mit einem osseoseptokutanen Fibulalappen zur Totraumobliteration. Eine weitere Modifikation des freien vaskularisierten fibularen Knochentransplantats wurde beschrieben, bei der eine transversale Osteotomie von dem anterolateralen Aspekt des Fibulaschafts gerade distal zu dem Eintritt der Nährstoffarterie durchgeführt wird. Dies erzeugt zwei vaskularisierte Knochenstreben, die parallel zueinander gefaltet werden können, die jedoch durch die Periost- und Muskelmanschette, welche die peroneale Arterie und Vene umgeben, verbunden bleiben. Dabei handelt es sich um die sogenannte „Double-barrel“-Technik oder „doppelläufige“ Fibula. Hierdurch wird ein wichtiger Nachteil der Fibula, die im Vergleich zum Alveolarkamm geringe Knochenhöhe, ausgeglichen. Der proximale Teil des Fibulatransplantats ist sowohl durch eine periostale als auch eine endostale Blutversorgung vaskularisiert, während der distale Teil nur durch eine periostale vaskularisiert ist (JONES NF 1988).

Die Ziele und Kriterien für eine erfolgreiche Rekonstruktion des Unterkiefers bestehen laut LIN *et al.* 2011 darin, die Kontinuität dreidimensional (Alveolarkammhöhe, Bogenform und Bogenbreite) wiederherzustellen, Knochen zu erhalten und die Gesichtskonturen zu optimieren. Die Methode der knöchernen Rekonstruktion spielt eine bedeutende Rolle für das funktionelle und ästhetische Ergebnis (SCHUSTERMAN *et al.* 1991; YILMAZ *et al.* 2008; BAK *et al.* 2010; MILES *et al.* 2010; ESSIG *et al.* 2011). Zuverlässige Fixierung, breiter Kontakt mit gesundem Gewebe zwischen angrenzendem Knochen und dem Transplantat und vor allem eine ausreichende Blutversorgung aus der Empfängerregion sind entscheidende Voraussetzungen für eine erfolgreiche Knochentransplantation. Vaskularisierter Knochen erhöht die Chancen der Heilung, unabhängig von einer kompromittierten Empfängerregion (FRODEL *et al.* 1993).

### ***Fibula-Hautinsel***

Im Jahr 1983 wurde zum ersten Mal ein distaler, perforatorbasierter, suraler Fasziokutanlappen zur Fersenbedeckung beschrieben. Der Lappen basierte auf in 5 bis 7 cm Höhe über dem lateralen Malleolus die Fascia cruris perforierenden, innerhalb des posterolateralen Septums verlaufenden Ästen der Peronealarterie (DONSKI und FOGDESTAM 1983). Auf der Grundlage der von Donski verfassten anatomischen Leichenstudien und weiterer klinischer Erfahrung wurde gezeigt, dass die vaskuläre Anastomose zwischen der oberflächigen Suralarterie und dem septokutanen Perforator der Peronealarterie ein arterielles Netzwerk über die gesamte Länge des distalen Suralnervs bildet (AOKI *et al.* 2008).

Bei kleineren Hautentnahmen kann das Spenderfeld primär geschlossen werden. Bei größeren Defekten muss ein Spalthauttransplantat verwendet werden (KUMAR *et al.* 2016).

### ***Kurzzusammenfassung Fibula***

Aufgrund der Knochenlänge und der Möglichkeit mehrerer Osteotomien können bei Bedarf die Kontinuität, die Form und die Kontur des gesamten Unterkiefers rekonstruiert werden, solange das Periost nicht vollständig unterbrochen wird. Dabei können die Ästhetik und auch größtenteils die Funktion wiederhergestellt werden. Weitere Vorteile sind die biparte Blutversorgung – endostal und periostal –, die unterkieferähnliche Knochenarchitektur, welche die Versorgung mit Zahnimplantaten ermöglicht, die Morbidität an der Spenderstelle und das Weichgewebsangebot, mit dessen Hilfe die Wiederherstellung des Mundbogens möglich wird. Ein Primärverschluss am Unterschenkel ist nur bei Entnahme sehr schmaler Hautinseln durchführbar. Auch insgesamt ist das Weichteilangebot am Unterschenkel begrenzt, so dass zur Deckung größerer Weichteileffekte die Entnahme eines zweiten Lappens erforderlich werden kann. Die geringere Knochenhöhe der Fibula wird zumindest teilweise durch die im Vergleich zum nativen Unterkiefer sehr kräftige Kortikalis ausgeglichen, so dass eine kaufunktionelle Rehabilitation in den meisten Fällen möglich wird. Eine höhere Knochenhöhe kann durch eine doppelläufige Fibula erreicht werden. All dies macht die Fibula gegenwärtig zum Mittel der ersten Wahl bei der Deckung mehrstreckiger Unterkieferdefekte.

### 1.1.3 DER PERONEUS-PERFORATORLAPPEN

Das Wissen über die Perforatoranatomie hat zu einem verstärkten Einsatz von Perforatorlappen für die Rekonstruktion im gesamten Körper geführt (GUNNARSSON *et al.* 2014; IBRAHIM *et al.* 2018). Die praktisch ubiquitäre Verfügbarkeit, hohe Diversität, Zugänglichkeit, Größe, Gefäßstiellänge und vor allem die geringe spenderseitige Morbidität gelten als Hauptvorteile der Perforatorlappen (HALLOCK 2009).

Mit Perforatorlappen werden Gewebetransplantate bezeichnet, die Haut, Subkutangewebe und Faszienanteil meistens ohne Muskelgewebe einschließen und deren Blutversorgung aus Verzweigungen tiefer gelegener Blutgefäße stammt, welche auf ihrem Weg in die Haut entweder einen Muskel oder eine Faszie „perforieren“. Diese Gefäßabgänge werden daher als „Perforatorgefäße“ bezeichnet (HALLOCK 2007). Die Epoche der Perforatorlappen in der Mikrochirurgie begann, als KOSHIMA und SOEDA 1989 einen Hautlappen der unteren Epigastralarterie ohne Einschluss des M. rectus abdominis beschrieben und dabei feststellten, dass ein großer Lappen ohne Muskel, basierend auf einem einzelnen Muskelperforator, erfolgreich transplantiert werden konnte. Heute hat der „Deep Inferior Epigastric (Artery) Perforator Flap“, kurz DIEP oder DIEAP, den sog. Transverse Rectus Abdominis Muscle (TRAM) Flap für die meisten rekonstruktiven Fragestellungen praktisch abgelöst (OTTE *et al.* 2015; MUNDER *et al.* 2020). Die verringerte Morbidität an der Spenderstelle führt häufig zu einer schnelleren Genesung und weniger postoperativen Schmerzen. Perforatorlappen haben den zusätzlichen Vorteil, dass sie maßgeschneidert werden können, um das resezierte Gewebe genau zu rekonstruieren. Ursprünglich wurde das Konzept des Perforatorlappens nur muskulokutanen Perforatoren zugeschrieben. Die umfangreiche klinische Praxis hat das Vorgehen jedoch auf alle Arten von Hautperforatoren erweitert. Unter dem Gesichtspunkt der Gefäßanatomie lassen sich folglich zwei Gruppen von Perforatorlappen unterscheiden: muskulokutane Perforatorlappen und septokutane Perforatorlappen.

Perforatorlappen können auch anhand ihrer Gewebezusammensetzung, des Übertragungsmodus (gestielt oder frei), der Kontiguität (lokal oder entfernt) und anderer Merkmale klassifiziert werden (KOSHIMA und SOEDA 1989, SAINT-CYR *et al.* 2009; HOU C. 2015).

Es gibt 4 bis 5 axiale Kommunikationen zwischen dem longitudinalen neuro-veno-adipofaszi-  
alen Plexus und den posterolateralen septokutanen Perforatoren aus der Peronealarterie. Die distalste Anastomose der Peronealarterie, der posterolaterale supramalleoläre Perforator, normalerweise mit einem Ursprungsdurchmesser von 1,2 mm, ist ungefähr 5 cm über dem lateralen Malleolus zu finden. Bei einer distalen axialen Perforatorperfusion kann das Blut eine lange Strecke entlang der Längsgefäßplexus mit niedrigerem Widerstand verlaufen und zu einem großen Überleben der Lappen ohne arterielle Ischämie beitragen.

Es gibt zwei Venensysteme im Unterschenkelbereich; das oberflächige Venensystem im subkutanen Fettgewebe und das tiefe Venensystem (Venae comitantes). Das oberflächige und das tiefe Venensystem sind durch die tiefe Faszie perforierender, kommunizierender Venen miteinander verbunden (HOU C. 2015). Das Schlüsselement bei der Gestaltung eines Perforatorlappens bleibt die Identifizierung und Auswahl der Gefäße (LEE *et al.* 2010b). Damit eine Hautinsel auf Perforatorbasis überleben kann, muss mindestens ein Perforator mit ausreichender Durchblutung enthalten sein (AZUMA *et al.* 2008).

Zu den Nachteilen des Perforatorlappens gehört eine erhöhte Verlustrate aufgrund eines hohen Grades an Variabilität in der Anatomie des Perforators (HOLM 2010). Weitere Nachteile liegen darin, dass die feinen, spasmusanfälligen Perforatorgefäße intraoperativ leicht beschädigt werden können und die Präparation des Lappens zeitaufwändig und technisch anspruchsvoll ist (ONODA *et al.* 2013; MIYAMOTO *et al.* 2014). Aus diesen Gründen ist eine präzise präoperative Kenntnis der Gefäßanatomie wichtiger als je zuvor (HOLM *et al.* 2010a; HOLM *et al.* 2010b). Es wurden zahlreiche verschiedene Techniken zur Identifizierung von Perforatoren beschrieben (JONES *et al.* 1996; GARVEY *et al.* 2012; WADE *et al.* 2018; SCHUDERER *et al.* 2020; JONES, MONSTREY und GAMBIER 1996; GARVEY *et al.* 2012; WADE *et al.* 2018;).

## 1.2 WEICHGEWEBEPLANUNG

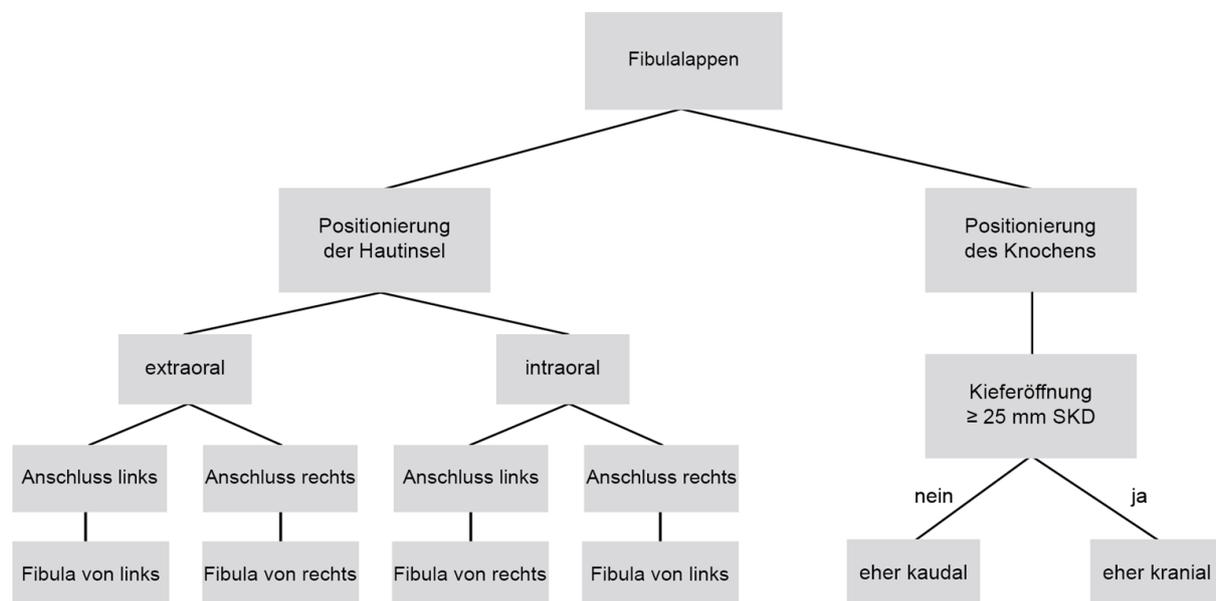
### 1.2.1 BEDEUTUNG DER WEICHGEWEBLICHEN ABDECKUNG

Die Behandlung von Malignitäten mit ionisierender Strahlung hat in den letzten Jahren unzählige Leben gerettet. Ein kleiner Prozentsatz der Patienten, die wegen malignen Tumoren in der Kopf-Hals-Region mit Bestrahlung behandelt wurden, entwickelt jedoch eine Osteoradionekrose (ORN) des Kiefers. Osteoradionekrose tritt bei etwa neun Prozent (9 %) von Patienten auf, die mehr als 7.000 cGy ionisierender Strahlung zur Behandlung einer Kopf- oder Nackenmalignität erhalten, bei zwei Prozent (2 %) der Patienten, die 6.000 cGy bis 7.000 cGy bekommen, und bei fast keinen Patienten, die weniger als 6.000 cGy empfangen (DAVIS *et al.* 2020). Im Mund- und Kieferbereich, wo Chirurgie und Strahlentherapie die primären Behandlungen für bösartige Tumoren sind, wächst die Notwendigkeit einer weichteiligen Abdeckung entsprechend der Ausbreitung des Defektes. Jüngste technologische Fortschritte in der Strahlentherapie haben zu einer signifikanten Verringerung schwerer Komplikationen geführt. Dennoch sind Schmerzen, Mundtrockenheit (Xerostomie), Karies und vor allem das Krankheitsbild der Osteoradionekrose immer noch schwerwiegende Komplikationen. Die Osteoradionekrose verursacht einschneidende ästhetische Probleme und orale Dysfunktionen, welche die Lebensqualität erheblich beeinträchtigen. Die Folgen der Strahlentherapie variieren von Ulzerationen bis Nekrosen der Schleimhaut mit exponierten Knochen, die zu Infektionen führen können. Zusätzlich können sich pathologische Frakturen im geschwächten Knochen bilden. Fisteln sind ein Zeichen für die Ausbreitung einer lokalen Infektion und können letztlich zu einer systemischen Infektion und sogar zu Sepsis führen (CHRONOPOULOS *et al.* 2018, z. i. DAVIS *et al.* 2020). Die Osteoradionekrose wird als Folge einer beeinträchtigten Knochenheilung des bestrahlten Knochengewebebereichs aufgrund einer schlechten Durchblutung und mangelnder Vitalität definiert (MARX 1983; ANG *et al.* 2003, z. i. KIM *et al.* 2015). Die Radiobiologie der Osteoradionekrose ist ein Komplex aus Zelltod und zellulären Funktionsstörungen durch Strahlungsenergie transfers (MARX und JOHNSON 1987), die eine wirksame Behandlung benötigen, die erkranktes Gewebe beseitigt und die Funktion mit minimaler zusätzlicher Morbidität

in einem einzigen Schritt wiederherstellt. Diese Anforderung kann in vielen Fällen nur durch freien Gewebetransfer erfüllt werden (ANG *et al.* 2003).

Die primären Ziele der oromandibulären Rekonstruktion bestehen darin, einen primären Wundverschluss sowie eine funktionelle und ästhetische Restauration zu erreichen (CORDEIRO und HIDALGO 1995). Um eine funktionelle und ästhetische Versorgung zu bewirken, ist es zudem bedeutsam, die intraorale Auskleidung unter Verwendung eines zuverlässigen Weichteillappens zu rekonstruieren, um Alveolarkamm und Mundboden zu überdecken. Außerdem erleichtert dies die Wundheilung und ermöglicht die Bewegung der Zunge. Wenn der Defekt also Weichgewebe umfasst, muss das Transplantat auch ausreichend solches bereitstellen, um die Funktion wiederherzustellen. Und auch gerade für derartig gemischt knöchern-/weichgewebliche Rekonstruktionen ist die Fibula geeignet (KUMAR *et al.* 2016).

### 1.2.2 ALGORITHMUS ZUR PLANUNG DER WEICHGEWEBLICHEN ABDECKUNG



**Abbildung 1: Algorithmus zur Planung mikrovasculärer Fibulatransplantate**

Dargestellt ist ein vereinfachter Algorithmus zur Planung der weichgeweblichen (linker Bildabschnitt) und knöchernen (rechter Bildabschnitt) Komponenten des mikrovasculären Fibulatransplantats.

Die Rekonstruktion nach segmentaler Mandibulektomie ist differenziert wie auch kompliziert und unterliegt gleichermaßen funktionalen und ästhetischen Gesichtspunkten. Nach mehreren

Jahrzehnten im Umgang mit Patientinnen und Patienten, welche diese Defekte aufwiesen, wurden entsprechende Rekonstruktionsalgorithmen entwickelt. Daher wurden Klassifizierungssysteme erarbeitet, welche die Größe, Qualität und funktionelle sowie ästhetische Bedeutung von Defekten umfassten.

Es gibt mehrere Kategorisierungen, anhand derer die Unterkieferdefekte zur Unterstützung der Vorgehensweise klassifiziert werden (PAVLOV 1974; DAVID *et al.* 1988; JEWER *et al.* 1989; URKEN *et al.* 1991; URKEN *et al.* 1998; SCHULTZ *et al.* 2015). Die Klassifizierungen von JEWER *et al.* 1989 sowie von URKEN *et al.* 1991 sind die bekanntesten, weil sie aufgrund ihrer Übersichtlichkeit klinisch am ehesten einsetzbar sind. Da die mikrochirurgischen Behandlungsoptionen der komplexen Unterkieferdefekte immer weiter verfeinert werden, können die detaillierten Unterklassen der verschiedenen Klassifikationen zunehmend vernachlässigt und für praktische Zwecke weiter vereinfacht werden.

Eine Schwierigkeit der Algorithmus-basierten Rekonstruktionsplanung bei Mandibulektomie-Defekten besteht darin, dass sowohl knöcherne als auch weichteilige Transplantatanteile berücksichtigt werden müssen – und zwar auf der Grundlage von Defektgröße, Lage und Anzahl der betroffenen Weichteilzonen. Es wurden mehrere Versuche unternommen, Unterkieferdefekte auf unkomplizierte und praktische Weise zu klassifizieren, um das Management zu erleichtern. Im Laufe der Zeit kam es diesbezüglich zu Veränderungen und Weiterentwicklungen, da sich das Management diesen Defekten angepasst hat. In jeder Hinsicht spielen die Lokalität und die Länge bzw. der Umfang des Mandibula-Defektes eine bedeutende Rolle für die Entscheidung, welches Transplantat eine optimale Rekonstruktion ermöglicht.

Um die meisten rekonstruktiven Herausforderungen zu lösen, stehen geeignete Einzellappen zur Verfügung. Die Rekonstruktion kann jedoch bei umfangreichen Unterkieferdefekten problematisch werden, da sie oft durch große Primärtumoren oder Osteoradionekrose verursacht werden. Diese zusammengesetzten Defekte führen aufgrund der Beteiligung von Schleimhaut, Haut, Unterkiefer und Weichgewebe oft zu großen intraoralen oder extraoralen Fisteln (WEITZ

*et al.* 2015). Diese Situationen erfordern den Einsatz mehrerer mikrovaskulärer Lappen (WEITZ *et al.* 2015), um die gewünschten ästhetischen und funktionellen Ergebnisse zu erzielen. Diese Kombination aus freiem osseomyokutanen Fibulalappen (FFL) und einem zusätzlichen Weichteillappen (ROMMEL *et al.* 2018), auch „Doppellappentechnik“ oder „Sandwichlappen“ genannt, kann in Fällen schwerer Osteoradionekrose (ORN) des Unterkieferknochens notwendig werden, wo konventionelle mikrochirurgische Einlappenkonzepte an ihre Grenzen stoßen.

Die Übertragung von freiem Gewebe ist zu einer bedeutenden Methode für die Rekonstruktion komplexer onkologischer chirurgischer Defekte geworden. In einer Studie von HIDALGO *et al.* (1998) wurden herkömmliche postoperative Lappenüberwachungsmethoden verwendet. Dazu gehörten klinische Beobachtungen, ergänzt durch Doppler-Ultraschall, Oberflächentemperatursonden sowie Nadelstiche zur Blutungsprovokation. Die Gesamterfolgsrate für die Rekonstruktion von onkologischen chirurgischen Defekten mit freien Lappen betrug 98 % (HIDALGO *et al.* 1998). Konventionelles Monitoring führte dazu, dass Gefäßkompromisse in der Mehrzahl der nicht durchbluteten Lappen rasch erkannt wurden und dass dadurch eine Lappenrettung möglich wurde (HIDALGO *et al.* 1998).

Der Erfolg freier Lappen wird durch die schnelle Erkennung und Rettung kompromittierter Lappen erhöht, worin der Zweck der Studie von DISA *et al.* (1999) bestand. Die Endergebnisse von mit konventionellen Techniken überwachten durchbluteten und nicht durchbluteten Lappen wurden verglichen. Um die frühzeitige Erkennung von Lappenverlusten bei freien Lappen zu verbessern, empfehlen die Autoren alternative Überwachungstechniken wie implantierbare Doppler-Sonden (DISA *et al.* 1999).

Die Früherkennung der kompromittierten Lappen macht die Notwendigkeit und die Signifikanz alternativer Überwachungstechniken wie Doppler-Sonographien und ICG-Fluoreszenzvideoangiographie noch relevanter. Beide Techniken spielen auch in der präoperativen Weichteilplanung eine wichtige Rolle, worauf im folgenden Kapitel näher eingegangen wird.

### 1.3 PRÄOPERATIVE DIAGNOSTIK UND PERFORATORDARSTELLUNG

Ein frühzeitiges Erkennen von möglichen Herausforderungen reduziert den Arbeits- und Zeitaufwand und kann die Erfolgsquote der durchgeführten Operationen deutlich erhöhen. Die präoperative Diagnostik beinhaltet mehrere Schritte. Dazu gehören die Darstellung der zu resezierenden Region bzw. der Spenderregion sowie die auf dieser Darstellung basierende präoperative Planung und Vorbereitung wie z. B. die Herstellung CAD/CAM-gefertigter Fräschablonen. Die Abbildung der Blutversorgung der entsprechenden Bereiche ist ebenfalls ein wichtiger Teil dieses komplexen Prozesses. Die präoperative Planung entwickelt sich parallel mit der entsprechenden Technologie stetig weiter (ECKARDT und SWENNEN 2005; COHEN *et al.* 2009; JUERGENS *et al.* 2009).

Da Perforatorgefäße ein hohes Maß an Variabilität in Größe und Lage aufweisen, kann die Identifizierung von Zielgefäßen die Operationszeit verkürzen und die Zuverlässigkeit erhöhen (LEE *et al.* 2010a). Eine angemessene präoperative vaskuläre Beurteilung der unteren Extremitäten ist vor der Entnahme von Fibulalappen unerlässlich, um ischämische Komplikationen nach der Entnahme oder ein Versagen der Lappen zu verhindern und die Lebensfähigkeit der unteren Extremitäten nach der Lappenhebung sicherzustellen. Um eine postoperative Ischämie des Unterschenkels aufgrund mangelnder Blutversorgung zu vermeiden, muss präoperativ eine ausreichende Perfusion gewährleistet sein. Eine Kontraindikation für die Entnahme eines Fibulalappens ist eine Erkrankung des arteriellen Systems der unteren Extremität (JACOBSON *et al.* 2009; MÜCKE *et al.* 2020). Die Identifizierung geeigneter Gefäße ist die kritische Komponente bei der Konstruktion von Perforatorlappen (MATSUI *et al.* 2009a). Die Verwendung von Hand-Doppler, Farb-Duplex Sonographie (FDS), konventioneller Angiographie, Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT) erfordert eine präoperative Bewertung, die mit Beobachtungen während der Operation korreliert.

Die derzeitigen Bildgebungsmodalitäten beruhen jedoch auf einer *statischen* präoperativen Beurteilung. Änderungen in der Lappenphysiologie und im mikrochirurgischen Lappentransfer könnten genauer bewertet werden, wenn die Bildgebung während der Operation durchgeführt

würde (LEE *et al.* 2010a). Ideal wäre die Möglichkeit einer intraoperativen Bildgebung, die eine *dynamische* Beurteilung der Gefäßanatomie durch den Operateur selbst, also ohne Notwendigkeit der Einbeziehung anderer Fachabteilungen (z. B. Radiologie), ermöglicht und die zudem non-invasiv und ohne Strahlenbelastung in der Anwendung ist. Idealerweise bietet ein intraoperatives Bildgebungssystem die meisten Informationen und den größten Nutzen für das Echtzeit-Lappendesign (LEE *et al.* 2010b).

Im Folgenden soll zunächst auf die derzeit gebräuchlichen Techniken zur Perforatordarstellung eingegangen werden.

### 1.3.1 DIE OPTIMALE METHODE

Die optimale Methode zur präoperativen Diagnostik der Lokalisation und des Verlaufs von Perforatoren sollte folgende Eigenschaften haben:

- Hohe Vorhersagekraft (hohe Sensitivität und hoher positiver prädiktiver Wert) bei niedriger Falsch-positiv-Rate.
- Schnelle und einfache Bedienung, die auch für Nicht-Radiologen zeitnah und intuitiv in der Anwendung und Interpretation der Ergebnisse ist.
- Die Methode sollte nicht Behandler-abhängig sein, d. h., verschiedene Beobachter sollten, unabhängig von ihrem Ausbildungsstand, zu den gleichen Ergebnissen kommen.
- Die Methode sollte nicht-invasiv und frei von Strahlenbelastung sein.
- Die Methode sollte günstig in der Anschaffung sowie wartungsarm sein und wenig laufende Kosten generieren.

Derzeit existiert keine Methode, die alle diese Eigenschaften kombiniert. Allerdings gibt es eine Reihe von Techniken, darunter ultraschallbasierte und die Indocyaningrün-Angiographie, die doch eine Vielzahl der oben aufgeführten Punkte abbilden und im Rahmen dieser Studie miteinander bei der präoperativen Perforatordarstellung verglichen werden sollen. Daraus ergeben sich die folgenden Zielsetzungen und Fragestellungen.

### 1.3.2 ULTRASCHALLBASIERTE VERFAHREN

#### **Doppler-Sonographie**

Die Sonographie ist ein bildgebendes Verfahren zur Darstellung von Weichteilgewebe und Gelenken auf der Basis modernster Ultraschalltechnik. Die Ultraschallwellen werden mit Hilfe des piezoelektrischen Effekts erzeugt, d. h., eine Spannungsänderung an einem Quarzkristall führt zur Verformung des Kristalls. Ultraschallwellen können unter Verwendung eines Hochfrequenzgenerators erzeugt werden. Mit Hilfe des piezoelektrischen Effekts erzeugt der Hochfrequenzgenerator einen kurzen Wellenzug. Danach dient der piezoelektrische Kristall im Sonographie-Schallkopf als Detektor für die reflektierten Schallwellen.

Die reflektierten Ultraschallwellen (Echo) erzeugen am piezoelektrischen Kristall durch eine geringe Verformung eine geringe Spannung, die verstärkt und einer Gewebetiefe zugeordnet wird. Es kommt zu einer partiellen oder kompletten Reflexion von Ultraschallwellen an den Grenzflächen von Geweben mit unterschiedlicher Dichte. Die entscheidende Komponente im diagnostischen Ultraschall ist die rücklaufende Welle, welche die Information über den Gewebeaufbau mitbringt.

Die Doppler-Sonographie ist ein risikofreies, schmerzfreies, unkompliziertes und ohne großen Aufwand durchführbares Messverfahren, das mit Hilfe von Ultraschallwellen, die in das Gewebe vordringen, Blutströme untersucht bzw. die Geschwindigkeit des Blutflusses ausmisst und Bestandteil in der Diagnostik von Gefäßverengungen ist. Die Blutzellen reflektieren den von einer Doppler-Sonde ausgesendeten Ultraschallstrahl und schicken das „Echo“ zurück an die Sonde, die diese Frequenzänderung registriert. Die Differenz zwischen dem Sende- und Empfangssignal der Sonde wird mit der entsprechenden Technik nach dem Doppler-Prinzip sichtbar oder hörbar gemacht. Informationen über die Fließgeschwindigkeit der Blutzellen sowie die Größe und Durchgängigkeit der Blutgefäße oder Organe lassen sich auf verschiedene Arten darstellen, farblich auf dem Untersuchungsmonitor und/oder akustisch als Rauschen. Das Verfahren findet Anwendung bei verschiedenen medizinischen Indikationen und in

mehreren Fachbereichen. Die differierenden Ultraschallverfahren unterscheiden sich in den Möglichkeiten der Veranschaulichung von den Strukturen der bildgebenden Darstellung von Gefäßen, Blutfluss, dessen Richtung und Geschwindigkeit, dem Verlauf von Blutgefäßen, Gefäßdurchmesser und der Wanddicke sowie arteriosklerotischen Ablagerungen.

Der Hand-Doppler ist, abgesehen von der klinischen Beurteilung, derzeit die am häufigsten verwendete Methode zur Überwachung von Lappen (JALLALI *et al.* 2005). Dabei handelt es sich um ein kostengünstiges, unkompliziertes Überwachungsgerät. Die Untersuchung ist nicht-invasiv. Eine wesentliche Einschränkung besteht jedoch darin, dass nur eine punktgenaue Stelle innerhalb des Lappens ausgewertet wird und globale Perfusionsprobleme nicht unterschieden werden können. Außerdem ist es schwierig, Daten zu quantifizieren und zu vergleichen.

Der Doppler-Ultraschall besitzt als eine Methode zur Perforatordarstellung eine ganze Reihe von Nachteilen. Doppler-Ultraschall ist stark vom Bediener abhängig (HALLOCK 2003). Hand-Doppler-Messungen sind qualitativ unterschiedlich, können mit Signalen von benachbarten Gefäßen verwechselt werden und erfordern eine enge Nähe zu dem Gefäßsystem, das abgefragt wird (BLONDEEL *et al.* 1998).

### **Farb-Duplex-Sonographie**

Hand-Doppler- und Farb-Duplex-Sonographie (FDS) haben sich als nützlich erwiesen, um Perforatoren zu identifizieren und die Planung von Lappenrekonstruktionen zu unterstützen (GUNNARSSON *et al.* 2016). Der Farb-Duplex-Ultraschall liefert zusätzliche visuelle Informationen über verfügbares Weichgewebe, Gefäßströmungsmuster, Gefäßverlauf durch das Weichgewebe sowie Größe und Position des Perforators (GUNNARSSON *et al.* 2015; IBRAHIM *et al.* 2018). FDS ist eine nicht-invasive Ultraschalluntersuchung, die zur Messung des antegraden und retrograden Blutflusses verwendet wird (FUTRAN *et al.* 1997). Prospektiv wird die Farb-Doppler-Flow-Bildgebung als Mittel zur präoperativen Beurteilung der unteren Extremität für Patientinnen und Patienten für Fibulalappen evaluiert (FUTRAN *et al.* 1997; FUTRAN *et al.* 1998;

CLEMENZA *et al.* 2000). Die Fähigkeit, Peronealgefäße abzubilden und die kollaterale und distale Perfusion zu bestimmen, wurde in der Studie von FUTRAN *et al.* (1997) bewertet und die hämodynamischen Informationen genau beschrieben. Die Modalität der Farb-Doppler-Flussbildgebung ist in der Genauigkeit mit der Angiographie der unteren Extremität und der Magnetresonanzangiographie vergleichbar und weist die Vorteile geringer Kosten wie auch fehlender Morbidität auf (FUTRAN *et al.* 1997).

### **Kontrastmittelverstärkter hochauflösender Ultraschall (hrCEUS)**

Eine aktuelle Neuentwicklung der Ultraschalltechnik, der sog. kontrastmittelverstärkte hochauflösende Ultraschall, kurz hrCEUS, ermöglicht durch intravenöse oder intraläsionale Injektion kontrastverstärkender Substanzen, in der Regel Luftbläschen, auch funktionelle Aussagen über das untersuchte Gewebe. Im Rahmen einer Studie von PRANTL *et al.* (2011) wurde kontrastmittelverstärkter hochauflösender Ultraschall (hrCEUS) eingesetzt, um Hinweise auf die Mikrozirkulation des transplantierten Knochens zu erhalten. Zum ersten Mal konnte gezeigt werden, dass hrCEUS eine zuverlässige Methode zum Lappenmonitoring freier, osseokutaner Lappen ist und potentielle Vorteile für die Perforatordarstellung hat, wofür aber weitere Studien erforderlich sind. Der hrCEUS findet in der vorliegenden Studie zwar keine Anwendung, könnte jedoch in der Zukunft auch in der Perforatordarstellung eine Rolle spielen und soll deshalb der Vollständigkeit halber hier aufgeführt werden.

### **1.3.3 ANGIOGRAPHISCHE TECHNIKEN**

#### **Konventionelle Angiographie**

Angiographie (von griech. *Aggeion* = „(Blut-)Gefäß“ und *graphein* = „schreiben“) ist der Oberbegriff für die Darstellung von Blutgefäßen mit Hilfe bildgebender Verfahren. Zum Einsatz kommen hierzu konventionelle Röntgenaufnahmen, also CT oder MRT, die meist nach Gabe eines intravasalen Kontrastmittels angefertigt werden.

Werden Röntgenaufnahmen verwendet, so können störende Bildanteile wie Weichteile und Knochenstrukturen digital „weggerechnet“ werden (sog. digitale Subtraktionsangiographie), so

dass die Beurteilung der Gefäße nicht durch Überlagerungen und Artefakte erschwert wird. Die selektive Applikation des Kontrastmittels durch Punktion der Arterien und Einbringen eines Führungsdrahtes an den zu untersuchenden Ort, der Einsatz von Röntgenstrahlen sowie die Verwendung von jodhaltigem Kontrastmittel machen diese Methode invasiver und aufwändiger, ohne weitere Vorteile für die Planung bzw. Diagnostik bereitzuhalten.

### **CT-/MRT-Angiographie**

CT und MRT sind hingegen weniger invasiv und erlauben eine dreidimensionale Darstellung der Gefäße. Während sich die CT-Angiographie insbesondere durch die schnelle Wiedergabe auch größerer Körperpartien auszeichnet, bietet eine Angiographie mittels MRT den Vorteil der fehlenden Strahlenbelastung. Zudem kann die MRT mittels spezieller Sequenzen die Gefäßstrukturen auch ohne Kontrastmittel sichtbar machen. Obwohl weitere Studien erforderlich sind, um die präoperative Bildgebung in der rekonstruktiven Chirurgie endgültig zu validieren, gibt es laut PRATT *et al.* (2012) Belege dafür, dass eine präoperative Bildgebung die Ergebnisse statistisch verbessern kann und dass die CTA für die Perforatordarstellung geeignet ist.

Vor Entnahme von freien, auf der A. peronea und den Comitansvenen basierenden Lappen ist es erforderlich, das Vorhandensein einer Dreigefäßversorgung der unteren Extremität sicherzustellen. Vaskuläre Variationen oder die periphere arterielle Verschlusskrankheit können vorliegen, wodurch es nach Absetzen der Peronealarterie zu einer Ischämie des Unterschenkels und Fußes einerseits oder zum Lappenverlust andererseits kommen kann. Daher wird präoperativ eine CTA oder magnetomographische Angiographie (MRA) der unteren Extremitäten empfohlen (CLEMENZA *et al.* 2000; GARVEY *et al.* 2012). Die MRA zeigt die Unterschenkelanatomie detailliert und kann anatomische Varianten und signifikante periphere Gefäßkrankungen ausschließen. Die hochauflösende MRA liefert anatomische und klinische Informationen und kann septokutane Perforatoren darstellen (FUKAYA *et al.* 2007; FUKAYA *et al.* 2010; SCHUDERER *et al.* 2020).

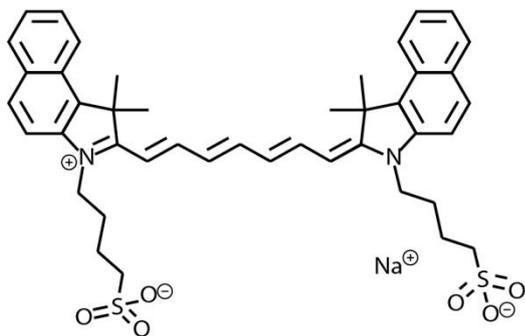
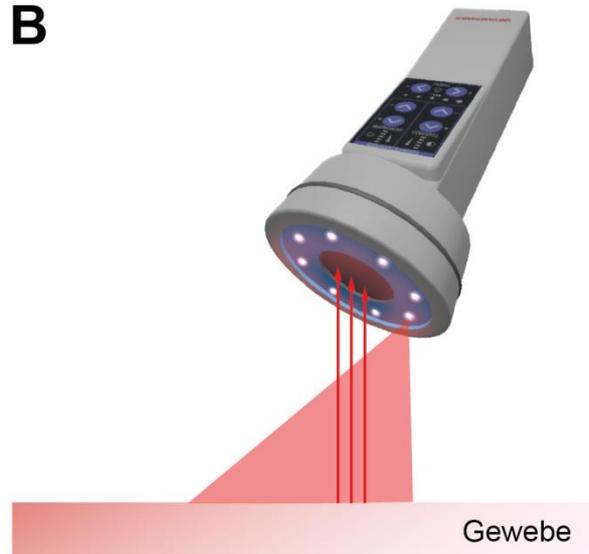
Durch die intravasale Kontrastmittelgabe besteht ein Risiko für unerwünschte Arzneimittelwirkungen. Beide Techniken sind kostenintensiv sowie intraoperativ nicht durchführbar und die CTA ist zudem mit einer erheblichen Strahlenbelastung verbunden. Für die präoperative Perforatordarstellung am Unterschenkel sind beide Techniken daher nur bedingt geeignet.

### **Fluoreszenzangiographie**

Weiterentwicklungen angiographischer Techniken haben in den letzten Jahrzehnten zur Entwicklung der Fluoreszenzvideoangiographie geführt, einer Modifikation der konventionellen Angiographie unter Verwendung verschiedener fluoreszierender Farbstoffe. Zwei mittlerweile etablierte Kontrastmittel, die am besten wissenschaftlich untersucht wurden, sind Indocyaningrün (ICG) und Fluorescein-Natrium (FNa).

Im Vergleich zur ICG-Videoangiographie bietet die FNa-Videoangiographie den Vorteil einer dreidimensionalen Visualisierung der umgebenden Anatomie und ermöglicht eine chirurgische Manipulation in Echtzeit, insbesondere von kleinen Gefäßen in einem engen Feld. Die Nachteile der FNa-Videoangiographie sind die Inkompetenz bei der Visualisierung des Flusses in dickwandigen Gefäßen und die Färbung der Gefäßwände bei hohen Dosen. Außerdem kann die ICG-Videoangiographie schnell wiederholt werden und das Gefäßsystem klar nachweisen (RAABE *et al.* 2005; DE OLIVEIRA *et al.* 2007).

Die ICG-Fluoreszenzangiographie wird verwendet, um die Gewebepfusion in vielen verschiedenen medizinischen Bereichen zu bewerten. Die Summenformel lautet  $C_{43}H_{47}N_2NaO_6S_2$  (BLÜMER-SCHWINUM 1995). Die Funktionsweise der Indocyaningrün-Fluoreszenzangiographie ist in Abbildung 2 dargestellt.

**A****B**

**Abbildung 2: Funktionsweise der Indocyaningrün-Fluoreszenzangiographie**

(A) Strukturformel des Fluoreszenzfarbstoffs „Indocyaningrün“; (B) Stark schematisierte Darstellung des Funktionsprinzips der ICG-Fluoreszenzangiographie: Nach Injektion des Farbstoffs in die Blutbahn wird dieser in dem zu untersuchenden Areal mit Hilfe einer Lichtquelle (Nah-Infrarotbereich, Wellenlänge 800 nm) zur Fluoreszenz angeregt. Durch spezielle Filter lässt sich das Anregungslicht blockieren. So kann das in einem anderen Frequenzbereich emittierende Fluoreszenzsignal detektiert werden (FICHTER 2015).

Bei ICG handelt es sich um einen wasserlöslichen Fluoreszenz-Farbstoff mit einem Molekulargewicht von 774,96 D, der in Wasser, Methanol und Ethanol löslich ist. Der Farbstoff darf nicht mit salzhaltigen Lösungen verdünnt werden, weil es sonst zu Ausfällen kommen kann. Im Blut bindet sich ICG zu 95 % an Beta-Apolipoprotein B und zu einem geringeren Anteil an Albumin. Die Ausscheidung des Farbstoffes aus dem Blut erfolgt biphasisch mit einer Halbwertszeit von 3 bis 4 min (OTT 1998). Die hepatische Metabolisierung beginnt schon wenige Sekunden nach der Injektion des Bolus (MORDON *et al.* 1998). Durch die schnelle Elimination aus dem Blut nach der Leberpassage ist eine mehrmalige Applikation des Farbstoffes in kurzen Zeitintervallen problemlos möglich (HOLM *et al.* 2009), außerdem ist ICG nichttoxisch und gut verträglich (PAUMGARTNER 1975). Bei Dosierung entsprechend den Herstellerangaben (0,1 bis 0,3 mg/kg Körpergewicht, ICG Pulsion, Feldkirchen) sind unerwünschte Arzneimittelwirkungen selten (PAUMGARTNER 1975). Nebenwirkungen wie Halsschmerzen und Hitzewallungen oder Unverträglichkeitsreaktionen wie anaphylaktischer Schock, Hypotension, Tachykardie, Dyspnoe und Urtikaria wurden nur in einzelnen Fällen beobachtet (BENYA *et al.* 1989). Die

tägliche Gesamtdosis sollte jedoch nach Herstellerangaben 5 mg/kg Körpergewicht nicht überschreiten.

In früheren NIR-Fluoreszenzangiographie(NIRF)-Studien wurde die klinische Relevanz der ICG-Fluoreszenz für die Gewebepfusion bestätigt (STILL *et al.* 1999; HOLM *et al.* 2002b). Es wurde bereits gezeigt, dass die Fluoreszenzabbildung im Nahinfrarotbereich (NIR) eine intraoperative Echtzeitbewertung der Perfusion ermöglicht (DISA *et al.* 1999). ICGA wird als eine weitere Methode zur Bewertung der Perfusion der Spenderstelle vor der Entnahme freier Lappen gezeigt (TAYLOR und JORGENSEN 2015) und könnte als Verfahren zur Perforatorabbildung auch gutes Potential entfalten.

#### **1.4 ZIELSETZUNG/FRAGESTELLUNG DER VORLIEGENDEN ARBEIT**

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es folglich, die klinische Anwendbarkeit der ICG-Angiographie als Methode zur präoperativen Darstellung von Perforatoren der A. peronea am lateralen Unterschenkel im Rahmen der Hebung sog. Peroneus-Perforatorlappen bzw. osseomyokutaner Fibulatransplantate zu untersuchen und mit herkömmlichen (Ultraschall-basierten) Techniken zu vergleichen.

Folgende Fragestellungen werden formuliert:

- Eignet sich die Indocyaningrün-Fluoreszenzangiographie zur Darstellung von Perforatoren?
- Ist die Indocyaningrün-Fluoreszenzangiographie anderen „nicht-invasiven“, nicht-radiologischen Techniken überlegen? Lässt sich insbesondere im Vergleich mit dem Goldstandard (Doppler-Sonographie) ein signifikanter Vorteil erkennen?
- Ist eine Einschätzung im Hinblick auf Verlauf oder Kaliber der Perforatoren möglich?
- Gibt es Störfaktoren (z. B. BMI, allgemeiner Gefäßstatus, Nikotinabusus), welche die Beurteilbarkeit einer oder mehrerer Methoden einschränken?

Als Hauptresultat wurde die Vorhersagekraft (Sensitivität und positiver prädiktiver Wert) der verwendeten Methode definiert.

## **2 MATERIAL UND METHODIK**

### **2.1 ETHIK UND DATENSCHUTZ**

Die Studie entspricht der aktuellen Deklaration von Helsinki und ist von der Ethikkommission des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München überprüft und genehmigt worden (Aktenzeichen Nr. 91/17S). Bei der Durchführung der klinischen Untersuchungen entsteht kein Nachteil für die Probandinnen und Probanden. Der zusätzliche Behandlungs- bzw. Zeitaufwand für die Patientinnen und Patienten wird auf ein Minimum reduziert. Die durchschnittliche Untersuchungsdauer beträgt ca. 10 min pro Untersuchung. Alle Patientinnen und Patienten werden im Vorhinein über die Studie selbst, die möglichen Komplikationen sowie die wissenschaftliche, anonymisierte Verwendung ihrer Daten aufgeklärt. Keine an der Studie beteiligte Person erlangt einen finanziellen oder wirtschaftlichen Vor- oder Nachteil. Ein Interessenkonflikt liegt bei keinem der beteiligten Wissenschaftler vor.

Der Schutz personenbezogener Daten wird gewahrt. Sämtliche diesbezüglichen Angaben werden ausnahmslos auf passwortgeschützten, klinikinternen Rechnern ohne Internetzugang gespeichert. Für die statistische Analyse werden die Daten pseudonymisiert. Hierbei werden Name, Geburtsdatum und OP-Datum gelöscht und durch einen randomisierten Zahlencode ersetzt, der nur mit Hilfe eines wiederum auf einem passwortgeschützten, klinikinternen Rechner gespeicherten Schlüssels Folgerungen auf den Originaldatensatz und damit auf die Person zulässt. Zusätzlich werden alle Daten in 128-Bit-passwortgeschützten Excel- bzw. Zip-Dateien gespeichert. Veröffentlichte Daten (z. B. im Rahmen dieser Dissertationsschrift) werden vollständig anonymisiert.

### **2.2 PATIENTENKOLLEKTIV**

Gemäß Fallzahlschätzung und Ethikvotum werden 12 Patienten im Alter von 18 bis 79 Jahren in die Studie einbezogen, die im Zeitraum zwischen Mai 2017 und April 2018 aufgrund einer

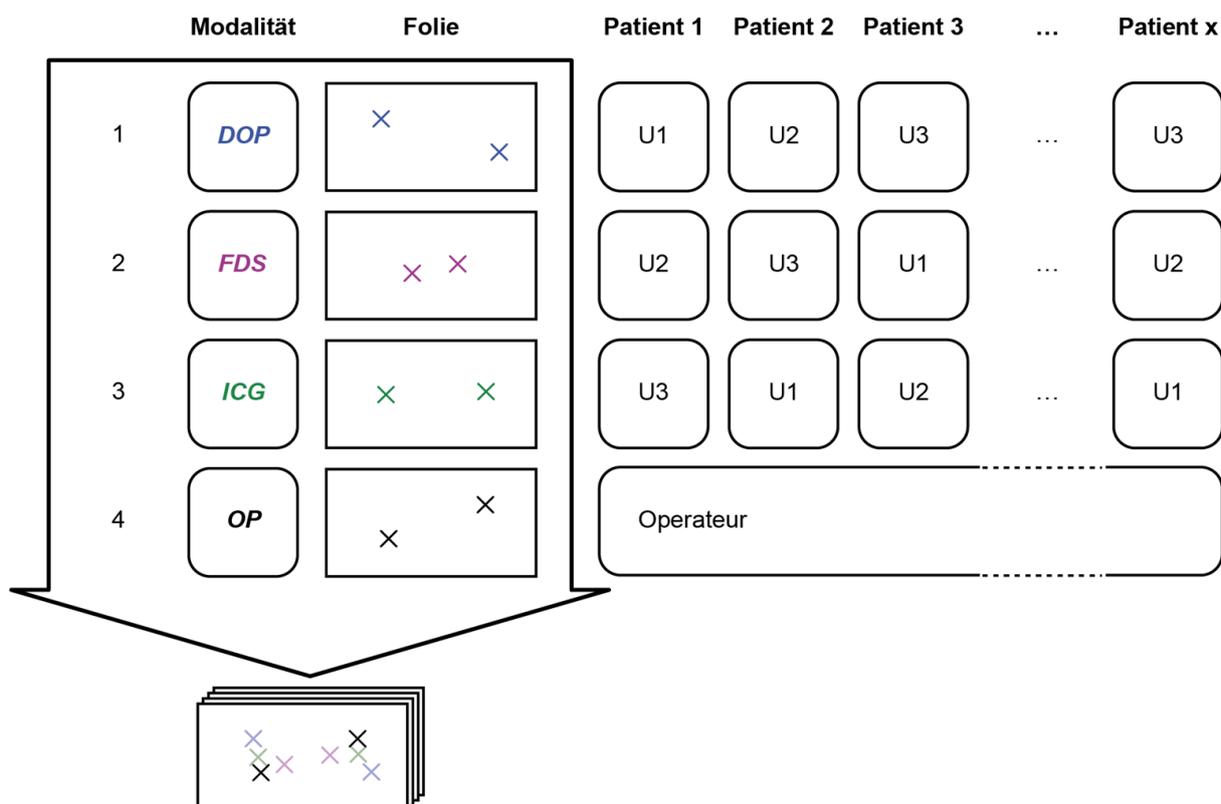
Unterkieferkontinuitätsresektion mit einem mikrovaskulären Fibula-Transplantat oder einem Peroneus-Perforatorlappen therapiert werden. Patienten mit einer Vorgeschichte von mikrovaskulären Lappenverlusten, Hyperthyreose oder autonomem Schilddrüsenadenom, Vorliegen einer Schwangerschaft, einer bekannten Überempfindlichkeit gegenüber ICG, Natriumiodid, Iod oder verwandten Substanzen sowie Patienten, die zum Studienzeitpunkt nicht volljährig, betreut oder bereits in einer anderen klinischen Studie teilnehmen, werden ausgeschlossen.

## **2.3 STUDIENPROTOKOLL**

### **2.3.1 VERBLINDUNG UND RANDOMISIERTE ZUWEISUNG DER UNTERSUCHER**

Wie weiter unten im Detail beschrieben wird (Kapitel Perforatordetektion und -lokalisierung), kommen drei Untersuchungsmodalitäten zwecks Darstellung der Perforatoren am äußeren Unterschenkel zum Einsatz: die Doppler-Sonographie, die Farb-Duplex-Sonographie und die Indocyaningrün-Fluoreszenzangiographie. Um die klinische Situation möglichst realistisch widerzuspiegeln, werden die Untersuchungen durch drei Untersucher in unterschiedlichem Ausbildungsstand durchgeführt: (1) Arzt im ersten Ausbildungsjahr zum Kieferchirurgen, (2) Arzt im letzten Ausbildungsjahr und (3) erfahrener Fach- und Oberarzt. Um einen Einfluss der Untersucher auf die Qualität der Ergebnisse einer einzelnen Methode zu verhindern, werden die Untersucher der Untersuchungsmethode bei jedem Patienten randomisiert zugeteilt (siehe schematische Darstellung in Abbildung 3), so dass am Ende der Studie alle Untersucher dieselbe Anzahl an Untersuchungen für jede Untersuchungsmodalität vorweisen.

Um bewusste oder unbewusste Verzerrungen von Seiten der Untersucher zu verhindern, werden diese zudem zu den jeweils vorgeschalteten Untersuchungsergebnissen verblindet. Um dies zu ermöglichen, werden die Markierungen der gefundenen Perforatoren nicht direkt auf die Haut, sondern auf eine Übertragungsfolie (Opsite Flexifix, Smith & Nephew Medical limited; Hull HU3 2BN, United Kingdom) vorgenommen, die nach jeder Untersuchung gewechselt wird.



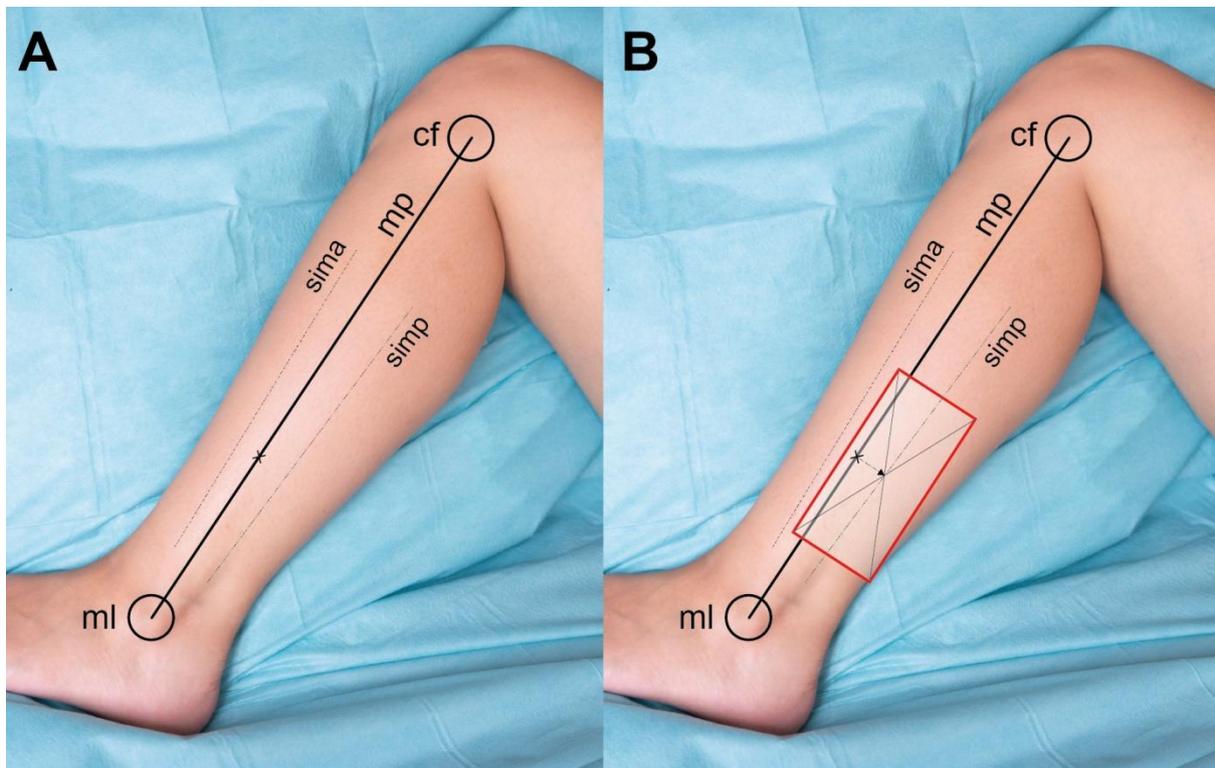
**Abbildung 3: Untersuchungsalgorithmus zur Lokalisation der Perforatoren**

Die schematische Darstellung veranschaulicht den Algorithmus zur Lokalisation der Perforatoren durch die verschiedenen Modalitäten Doppler-Sonographie (DOP), Farb-Duplex-Sonographie (FDS), ICG-Angiographie (ICG) sowie intraoperative chirurgische Darstellung (OP). Pro Untersuchungsmethode wird eine neue Folie verwendet. Jede Untersuchung wird von einem der drei Untersucher (U1–U3) durchgeführt, die zur jeweiligen Voruntersuchung verblendet sind. Die Zusammenstellung der Untersucher wechselt mit jedem Patienten nach einem im Vorfeld festgelegten, randomisierten Schema, so dass am Ende alle Untersucher für jede Modalität dieselbe Anzahl an Untersuchungen aufweisen. Die intraoperative Darstellung der Perforatoren erfolgt durch einen unabhängigen, nicht an der Studie beteiligten und ebenfalls verblendeten Operateur. Am Ende der Messreihe werden die Folien übereinandergelegt und vermessen (FICHTER *et al.* 2022).

### 2.3.2 FESTLEGEN DES UNTERSUCHUNGSBEREICHS

Die meisten durch das dorsale Septum intermusculare ziehenden Perforatoren aus der A. peronea befinden sich im unteren Drittel des Unterschenkels (HÖLZLE *et al.* 2003; HÖLZLE *et al.* 2011). Diese Region wird als Untersuchungsbereich in einer standardisierten Dimension von 10 x 15 cm (entsprechend der Größe der Übertragungsfolie) definiert. Hierzu wird nach Markierung der anatomischen Landmarken Caput fibulae und Malleolus lateralis, wie in Abbildung 4 dargestellt, die Verbindungslinie beider Punkte gedrittelt. Anschließend wird eine 10 x 15 cm große, transparente, sterile Übertragungsfolie (Opsite Flexifix; Smith & Nephew Medical limited; Hull HU3 2BN, United Kingdom) so aufgebracht, dass der Mittelpunkt der Folie (Abbildung 4) auf dem Septum intermusculare posterior zu liegen kommt und parallel zur angezeichneten

Verbindungsline ausgerichtet ist. Die Umrissse der Folie werden mit einem Hautmarkierungsstift (Blayco Skin Marker REF RQ-01 Standard Tip, Telic Group, Bigues, Spanien) umrandet, um bei Änderung der Untersuchungsmodalität einen Wechsel der Übertragungsfolien an dieselbe Stelle zu ermöglichen.



**Abbildung 4: Standardisiertes Aufbringen der Übertragungsfolie**

(A) Anzeichnen der anatomischen Landmarken Caput fibulae (cf) und Malleolus lateralis (ml) sowie deren Verbindungsline, die den geschätzten Verlauf des M. peroneus (mp) vorgibt. Vor und hinter dem tastbaren Muskelbauch werden das Septum intermusculare anterior (sima) und das Septum intermusculare posterior (simp) erwartet. Die Verbindungsline wird gedrittelt und der Übergang zwischen mittlerem und kaudalem Drittel mit einem Kreuz markiert. (B) Gemäß der zu erwartenden Lage der meisten Perforatoren erfolgt die Positionierung der Folie standardisiert im kaudalen Drittel der angezeichneten Verbindungsline zwischen (cf) und (ml), wobei der Mittelpunkt der Folie auf der in Richtung Septum intermusculare posterior (simp) verschobenen Markierung zum Liegen kommt (FICHTER *et al.* 2022).

Die Durchführung der Studie hat keinen Einfluss auf den gesamten chirurgischen Eingriff und der zeitliche Aufwand (5–10 min) ist im Vergleich zur Gesamtoperationszeit (8–10 h) vernachlässigbar.

## 2.4 OPERATIVES VORGEHEN DER LAPPENHEBUNG

Präoperativ werden die Fußpulse palpiert und eine Dreigefäßversorgung CT-angiographisch bestätigt. In allen Fällen wird präoperativ eine CAD/CAM-Planung mit Erstellung von Schnitt- und Rekonstruktionsschablonen durchgeführt. Die mandibuläre Kontinuitätsresektion und

ossäre Rekonstruktion mit Hilfe ein- oder mehrsegmentiger, osseomyokutanter Fibulatransplantate wird anschließend mit Hilfe der präoperativ angefertigten Schnittschablonen vorgenommen, wie detailliert an anderer Stelle beschrieben wird (RITSCHL *et al.* 2017; ROMMEL *et al.* 2017). Resektion und Rekonstruktion werden parallel von zwei Teams umfassend geschulter und erfahrener Spezialistinnen und Spezialisten durchgeführt. Die Hebung der Fibulalappen erfolgt über den Weichgewebe-schonenden lateralen Zugang (WOLFF *et al.* 2011). Je nach Komplexität des Defekts wird der Unterkiefer mit einem bis vier Fibulasegmenten rekonstruiert. Aus Gründen der Vergleichbarkeit werden keine Peroneus-Perforatorlappen in die Studie eingeschleust, da diese zwar auf demselben Stammgefäß beruhen, jedoch in der Regel weiter kranial entnommen werden, um einen primären Donorsite-Verschluss zu ermöglichen; dadurch würden die Perforatoren außerhalb des festgelegten Untersuchungsbereichs liegen.

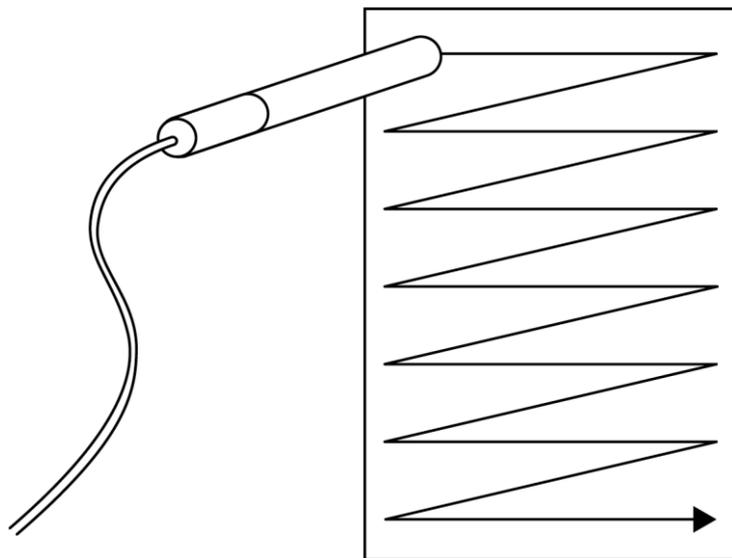
## **2.5 PERFORATORDETEKTION UND -LOKALISATION**

### **2.5.1 CHIRURGISCHE PERFORATORDARSTELLUNG**

Als Referenz für die tatsächliche (anatomische) Position der Perforatoren werden Letztere im Rahmen der Lappenhebung chirurgisch dargestellt und der Eintritt der Perforatoren in die Haut wird auf der Außenseite markiert. Die Schnitfführung erfolgt auf dem *Musculus peroneus* durch *Cutis* und *Subcutis* bis auf die *Fascia cruris* über eine Länge von ca. 15 cm. Diese wird längsinzidiert und mit einem feuchten Stielchen vom darunterliegenden Muskel nach dorsal abpräpariert, bis das *Septum intermusculare posterior* erreicht ist. Hier werden die durch das *Septum intermusculare posterior* tretenden Perforatoren sorgfältig und schonend abgebildet. Auf der Außenseite der *Fascia cruris* werden die zunächst grob lokalisierten Perforatoren nun ebenfalls dargestellt, ein Stück weit in das Subkutangewebe verfolgt und der Eintritt in die Haut auf deren Außenseite mit einem Hautmarkierungsstift (Blayco Skin Marker REF RQ-01 Standard Tip, Telic Group, Bigues, Spanien) angezeichnet. Anschließend wird die Haut mit mehreren Vicrylnähten adaptierend verschlossen, eine weitere Folie (Opsite Flexifix; Smith & Nephew Medical limited; Hull HU3 2BN, United Kingdom) auf das markierte Rechteck aufgebracht und die Position der Perforatoren auf die Folie übernommen.

## 2.5.2 DOPPLER-SONOGRAPHIE

Die akustische Suche nach Perforatoren geschieht mit einem zylindrischen, „Hand-held“-Doppler-Schallkopf (Handydop<sup>®</sup>, ELCAT GmbH, Wolfratshausen), welcher zuvor mit ausreichend Ultraschallgel (C+V Pharma-Depot GmbH, Vermold) nach unten aufgeführtem Schema benetzt wird (Abbildung 5). Die Zeit vom ersten Aufsetzen des Schallkopfs bis zur Erfassung aller Perforatoren wird gestoppt und dokumentiert. Nach Ermittlung aller Perforatoren wird die Folie sorgfältig entfernt, auf eine Klarsichtfolie geklebt und mit einem Code versehen, um eine spätere Zuordnung für die Analyse zu ermöglichen.



**Abbildung 5: Standardisiertes Doppler-sonographisches Vorgehen bei der Suche nach Perforatoren**

Innerhalb des durch die Übertragungsfolie vorgegebenen Hautareals erfolgt die Suche nach Perforatoren streng systematisch von anterior nach posterior und kranial nach kaudal. Lässt sich ein akustisches, pulssynchrones Signal ableiten, so wird der Schallkopf in zentrifugalen Bahnen auf das Signal zubewegt, bis dieses am stärksten ist. Dieser Punkt wird auf der Übertragungsfolie markiert.

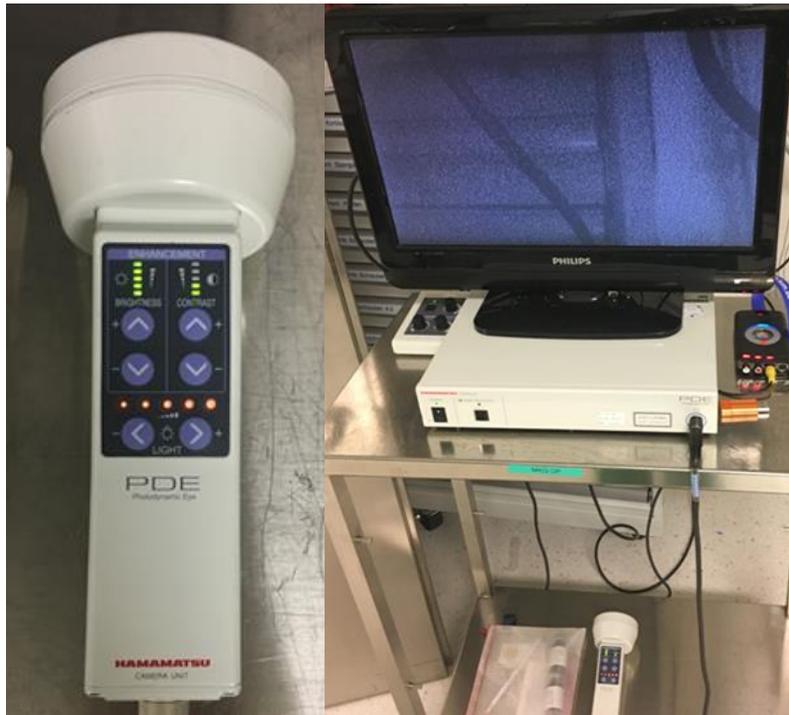
## 2.5.3 FARB-DUPLEX-SONOGRAPHIE

Die Darstellung der Hautperforatoren erfolgt nach Anbringen der Folie wie oben beschrieben (Abbildung 4: Standardisiertes Aufbringen der Übertragungsfolie mit Hilfe eines Farb-Duplex-Systems (ACUSON S1000 HELX Evolution, Siemens Healthcare GmbH, Erlangen) mit einem 9L4 (4–9 Mhz) Multi-D ACUSON Schallkopf (Siemens Healthcare GmbH, Erlangen) im B-Modus. Auch hier wird zur Impedanzüberbrückung Ultraschallgel (C+V Pharma-Depot GmbH, Vermold) verwendet. Zunächst wird das dorsale Septum aufgesucht und nacheinander dem

Farb-Duplex- und Doppler-Modus zugeschaltet, um arterielle Gefäße visuell und akustisch darzustellen. Anschließend wird systematisch nach Perforatoren von anterior nach posterior und von kranial nach kaudal (vgl. auch Abbildung 5: Standardisiertes Doppler-sonographisches Vorgehen bei der Suche nach Perforatoren) mit zunächst vertikal orientiertem Schallkopf innerhalb der vorgegebenen Begrenzungen der aufgeklebten Übertragungsfolie gesucht. Wird ein Perforator vermutet, so wird der Schallkopf gedreht und versucht, den Perforator in ganzer Länge darzustellen. Anschließend wird der Eintritt des Perforators auf der Haut (bzw. Übertragungsfolie) mit einem Hautmarkierungsstift (Blayco Skin Marker REF RQ-01 Standard Tip, Telic Group, Bigues, Spanien) markiert. Auch hier wird die Zeit ab Aufsetzen des Schallkopfs bis zum Einzeichnen des letzten Perforators gestoppt und notiert. Die Folie wird anschließend vorsichtig abgenommen, auf eine Klarsichtfolie geklebt und für die spätere Zuordnung und Analyse mit einem Code gekennzeichnet.

#### 2.5.4 INDOCYANINGRÜN-FLUORESZENZANGIOGRAPHIE

Für die fluoreszenzangiographische Darstellung der Perforatoren wird eine „Hand-held“-Fluoreszenzkamera verwendet: Das Photodynamic Eye (PDE, Hamamatsu Photonics KK, Hamamatsu, Japan) ist eine medizinische, im Nahinfrarotbereich (760 nm, 5 mW/cm<sup>2</sup>) emittierende Kamera im Taschenlampenformat zur Anregung des Indocyaningrün-Fluoreszenzfarbstoffs im Körper und Aufzeichnung (Beobachtungslicht, 830 nm) fluoreszenzangiographischer Sequenzen. Die ICG-Fluoreszenz wird mit einer Reihe von Dioden angeregt. Diese Dioden emittieren Licht mit einer Wellenlänge von 760 nm und sind in die Peripherie des runden PDE-Kamerafensters integriert (Abbildung 2: Funktionsweise der Indocyaningrün-Fluoreszenzangiographie). Die Emissionen des angeregten Farbstoffs (830 nm) unterscheiden sich vom Emissionsspektrum der Kamera (760 nm) und können daher mit einem ladungsgekoppelten, in den Kamerakopf integrierten, hochempfindlichen Infrarot-Bildsensor erfasst werden. Das PDE ist außerdem mit Bildverbesserungs- und Rauschreduzierungsfunktionen ausgestattet, welche die Bildqualität optimieren, wodurch hochempfindliche Beobachtungen des Fluoreszenzbildes ermöglicht werden (Abbildung 6).



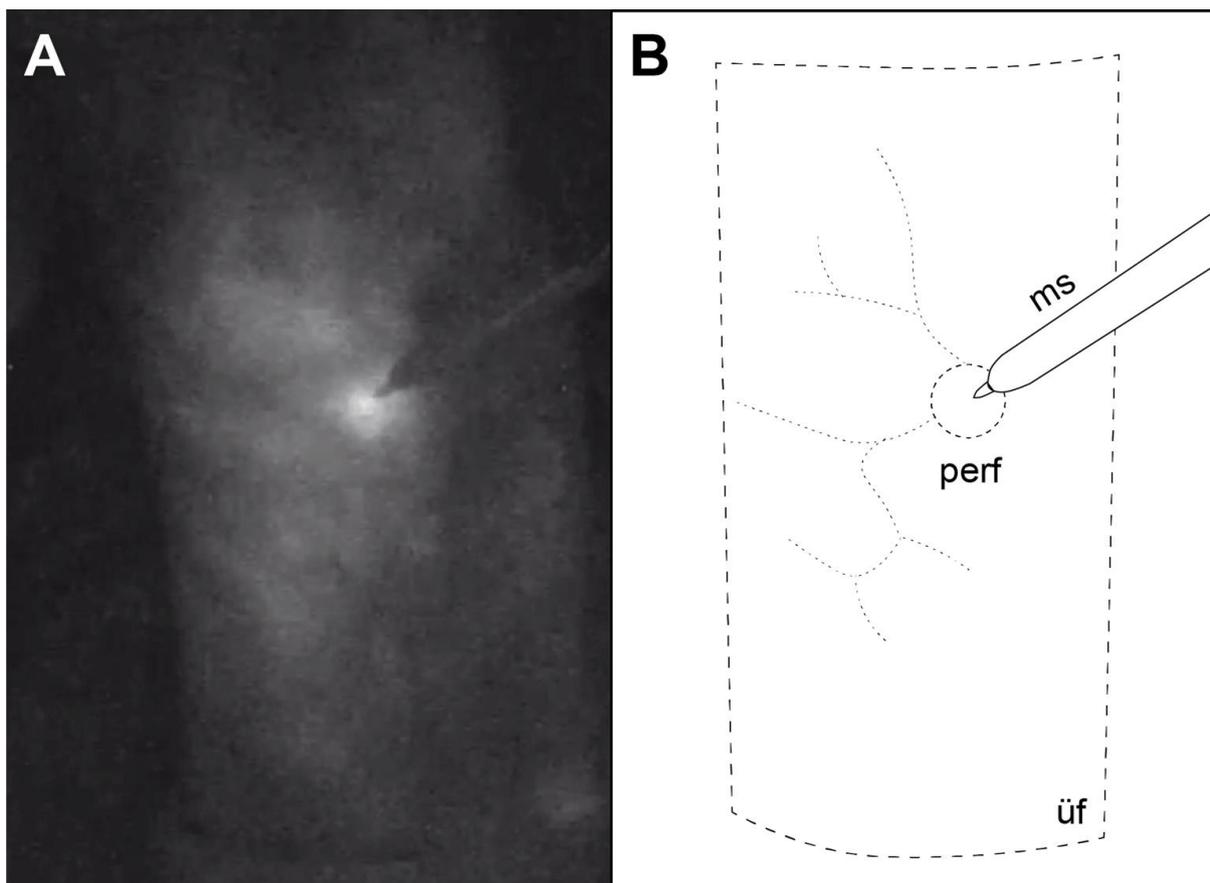
**Abbildung 6: System zur Registrierung fluoreszenzangiographischer Daten**

Links: „Hand-held“ Fluoreszenz-Kamera „PDE“ (Photodynamic Eye, Hamamatsu Photonics KK, Hamamatsu, Japan); rechts: Setup mit Monitor (Philips 19PFL3404H/12 LCD-Fernseher 19“, Fa. Koninklijke Philips N. V., Amsterdam, Niederlande) und Videoübertragungssystem (rechts neben Monitor, Pinnacle Video Transfer 8241, Fa. Avid Technology Inc., Burlington, MA, USA) zur Aufzeichnung von Standbildern und Videos. Das Monitorbild zeigt hier lediglich den hinter der Anordnung stehenden Anästhesiewagen monochromatisch.

Das Kamerafenster wird in einem Abstand von 15 bis 30 cm senkrecht auf den zu beobachtenden Bereich ausgerichtet. Das Beobachtungslicht wird von dem Kamerafenster auf den beobachteten Sektor abgestrahlt und die Bilder werden durch die Kamera auf einen LCD-Monitor (Philips 19PFL3404H/12 LCD-Fernseher 19“, Fa. Koninklijke Philips N. V., Amsterdam, Niederlande) übertragen und betrachtet sowie mit Hilfe eines Videokonvertierers (Pinnacle Video Transfer 8241, Fa. Avid Technology Inc., Burlington, MA, USA) aufgezeichnet, im MP4-Format codiert und auf einem handelsüblichen USB-Stick gespeichert. Ein Referenzmarker mit einem definierten Grauwert von 235 wird am Bildrand platziert. Für den intraoperativen Einsatz wird die Kamera in eine sterile Einweg-Schutzfolie (Foliodrape Kabelbezug, Paul Hartmann Ges.m.b.H., Wiener Neudorf, Österreich) gewickelt, damit die Echtzeit-Videoausgabe des Systems auf einem Monitor angezeigt werden kann.

Der Fluoreszenzfarbstoff Indocyaningrün (VERDYE; Fa. Diagnostic Green GmbH; Aschheim-Dornach) wird in einer Dosierung von 0,3 mg/kg Körpergewicht in 5 ml Wasser für

Injektionszwecke (Ampuwa<sup>®</sup>, Fa. Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Bad Homburg v. d. H.) gelöst und in Absprache mit einem Kollegen der Anästhesie durch diesen über einen peripheren Venenkatheter systemisch appliziert. Intraoperativ wird das Fluoreszenzsignal mit dem beschriebenen Infrarot-Kamerasystem, dem Photodynamic Eye, registriert. Die Videoaufzeichnung und Stoppuhr werden mit Injektion des Farbstoffs gestartet und nach Identifikation und Markierung aller dargestellten Perforatoren (Abbildung 6) gestoppt.



**Abbildung 7: Indocyaningrün-fluoreszenzangiographische Darstellung von Perforatoren**

(A) Indocyaningrün-Fluoreszenzangiographie der A.-peronea-Perforatoren am linken äußeren Unterschenkel eines Patienten. (B) Schematische Darstellung desselben Bildes; mit Hilfe eines Markierungsstifts (ms) wird der angiographisch auf der Hautoberfläche (bzw. auf dem Monitor) dargestellte Perforator (perf) auf einer Übertragungsfolie markiert.

Wie bei den anderen Untersuchungsmodalitäten erfolgt auch hier die Markierung der Perforatoren, wie oben beschrieben und auf Abbildung 7 gezeigt, auf einer Übertragungsfolie. Die Vermessung dieser Markierungen für die spätere Analyse wird im nächsten Kapitel erläutert.

### 2.5.5 VERMESSUNG DER FOLIEN UND BERECHNUNG DER VORHERSAGEKRAFT

Im Anschluss an die Messungen werden die Folien von einem unabhängigen, zu den Untersuchungsmodalitäten verblindeten Untersucher nacheinander übereinandergelegt und vermessen. Der operative Situs gilt als Referenz. Die Anzahl der beobachteten Perforatoren sowie falsch-positive bzw. falsch-negative Messungen werden dokumentiert. Anschließend wird der Abstand zwischen gemessenem und intraoperativ dargestelltem Perforator in  $\Delta\text{mm}$  bestimmt und der Millimeterwert für jeden Perforator und jede Modalität in einer Tabelle erfasst.

Auf Basis der festgehaltenen Werte werden die Sensitivität und Spezifität sowie der positive prädiktive Wert der einzelnen Methoden berechnet. Als „Präzision“ wird die mediane Abweichung der gemessenen Perforatorlokalisierung zur tatsächlichen, intraoperativ dargestellten Lokalisation in  $\Delta\text{mm}$  ermittelt.

### 2.6 ZEITAUFWAND UND BEURTEILBARKEIT

Der Zeitaufwand für die Durchführung jeder einzelnen Untersuchungsmethode wird vom Aufsetzen des Schallkopfs bzw. der Injektion des Farbstoffs bis zum Abschluss der Identifikation der Perforatoren gestoppt und dokumentiert.

Um die Beurteilbarkeit der einzelnen Modalitäten, also den Schweregrad der Interpretation der abgeleiteten Messdaten durch die Untersucher, grob einschätzen zu können, werden Letztere nach jeder Untersuchung anhand einer Likert-Skala (Abbildung 8) befragt, wie sicher sie sich bei der Interpretation der Ergebnisse fühlen bzw. wie sicher sie sich sind, dass die Detektion und Lokalisation der Perforatoren korrekt erfolgt ist (1 = unsicher, 2 = wenig sicher, 3 = moderat sicher, 4 = sicher, 5 = sehr sicher). Um ein Bias zu vermeiden, erhält der einzelne Untersucher nach jeder Untersuchung einen eigenen Bogen ausgehändigt. Die Auswertung erfolgt im Anschluss durch einen unabhängigen Beobachter.

**Wie sicher fühlten Sie sich bei der Interpretation der erhobenen Messdaten?**

Wie sicher sind Sie sich, dass Sie die Lokalisation der Perforatoren mit der durchgeführten Technik korrekt bestimmen konnten?

|                             | unsicher              | wenig<br>sicher       | moderat<br>sicher     | sicher                           | sehr<br>sicher        |
|-----------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------------------|-----------------------|
| Doppler Sonographie         | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/>            | <input type="radio"/> |
| Farb-Duplex Sonographie     | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/>            | <input type="radio"/> |
| ICG Fluoreszenzangiographie | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input checked="" type="radio"/> | <input type="radio"/> |

**Können Sie Ihre Erfahrungen mit der Technik konkretisieren?**

Welche Eigenschaften der verwendeten Methode beeinflussten die Interpretation der Messdaten Ihrer Meinung nach positiv bzw. negativ?

**Abbildung 8: Likert-Skala zur Beurteilbarkeit der erhobenen Ergebnisse durch den Untersucher**

Beispielbild: Jeder Untersucher gibt nach Lokalisation der Perforatoren anhand der Likert-Skala eine subjektive Einschätzung darüber ab, wie sicher er sich in der Interpretation der erhobenen Messdaten ist bzw. wie wahrscheinlich die gemessene Lokalisation der Perforatoren korrekt durchgeführt wurde. In einem Freitextfeld lassen sich Erfahrungen mit den einzelnen Techniken notieren.

## 2.7 EINFLUSS POTENTIELLER STÖRFAKTOREN

Als kardiovaskuläre Risikofaktoren, die potentiell einen Einfluss auf das Gefäßsystem und damit auf die Qualität der Darstellbarkeit der Perforansgefäße haben können, werden ASA (American Society of Anesthesiologists)-Status und Nikotinkonsum (in pack years) der Patienten dokumentiert. Als weitere potentielle Störfaktoren werden Alter und Geschlecht sowie der Body-Mass-Index (BMI) der Patienten dokumentiert.

## **2.8 VERWENDETE MATERIALIEN UND GERÄTE**

### **Chemikalien und Medizinprodukte**

Indocyaningrün 25 mg VERDYE; Diagnostic Green GmbH; Aschheim-Dornach

Wasser für Injektionszwecke, Ampuwa®, Fa. Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Bad Homburg v. d. H.

Opsite Flexifix; Smith & Nephew Medical limited; Hull HU3 2BN, United Kingdom

Hautmarkierungsstift Blayco Skin Marker REF RQ-01 Standard Tip, Telic Group, Bigues, Spanien

Sterile Einwegschutzfolie Foliodrape Kabelbezug, Paul Hartmann Ges.m.b.H., Wiener Neudorf, Österreich

### **Laborgeräte und Videoaufzeichnung**

Doppler-Sonographie: Handydop®, ELCAT GmbH, Wolfratshausen

Farb-Duplex-Sonographie: ACUSON S1000 HELX Evolution, Siemens Healthcare GmbH, Erlangen

9L4 (4–9 Mhz) Multi-D ACUSON Schallkopf, Siemens Healthcare GmbH, Erlangen

Ultraschallgel 250g C+V Pharma-Depot GmbH, Vermold

Indocyaningrün-Angiographie: PDE Photodynamic Eye, Fa. Pulsion Medical Systems SE, Feldkirchen

Philips 19PFL3404H/12 LCD-Fernseher 19“, Fa. Koninklijke Philips N. V., Amsterdam, Niederlande

Pinnacle Video Transfer 8241, Fa. Avid Technology Inc., Burlington, MA, USA

### **Rechner und Zubehör**

Apple Mac® Pro 6 x 3,5 Ghz Core Intel Xeon E5, 32 GB RAM, Fa. Apple Inc., Cupertino, CA, USA

Nikon D800E Digitalkamera, Fa. Nikon Corp., Chiyoda, Tokyo, Japan

WD Green WD20EZR 2 TB Festplatte, Fa. Western Digital Corp., Lake Forest, CA, USA

### **Software**

Adobe Illustrator® für Mac 24.0.3, Fa. Adobe Systems Inc., San Jose, CA, USA

Adobe Photoshop® für Mac 21.0.1, Fa. Adobe Systems Inc., San Jose, CA, USA

Microsoft Excel® 16.10 für Mac, Fa. Microsoft Corp., Redmond, WA, USA

IBM® SPSS® Statistics Subscription Build 1.0.0.1347 64-bit, Fa. SPSS Inc., Chicago, IL, USA

## **2.9 STATISTISCHE AUSWERTUNG**

Mittelwerte, Standardabweichung, Minimum, Maximum und Median werden mit Excel (MS Excel® 16.10, Microsoft Corp., Redmond, WA, USA) berechnet. Die statistische Analyse der Daten erfolgt mit dem „Statistical Package for the Social Sciences“ (IBM® SPSS® Statistics Subscription Build 1.0.0.1347 64-bit, Fa. SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Die Stichprobengröße ( $n = 12$ ) wird auf Basis von fünf im Vorfeld durchgeführten Pilotmessungen berechnet. In diesen Voruntersuchungen ergibt sich zwischen DOP und ICG eine mittlere Abweichung von  $5,6 \pm 5,4 \Delta\text{mm}$  bzw.  $11,4 \pm 11,5 \Delta\text{mm}$  zwischen FDS und ICG im Vergleich zur Referenz (intraoperative Darstellung). Der zweiseitige t-Test weist entsprechende Werte von 1,167 und 0,991 auf, was eine „Power“ von  $> 90 \%$  bei einer Stichprobengröße von  $n = 12$  Patienten bedeutet.

Um eine mögliche Korrelation zwischen dem Body-Mass-Index (BMI) und den  $\Delta\text{mm}$  Abweichungen der Perforatorlokalisationen zur Referenz (intraoperative Darstellung) zu untersuchen, wird der Spearman-Koeffizient  $\rho$  ( $\rho$ ) berechnet. Zur Analyse weiterer möglicher Störfaktoren (ASA-Status, Nikotinkonsum, Alkoholkonsum) sowie zur Bewertung des zeitlichen Aufwands und Einschätzung der „Beurteilbarkeit“ der erhobenen Messwerte wird der Mann-Whitney-U-Test herangezogen. Der Wilcoxon-Test dient zum Vergleich der Abweichungen in  $\Delta\text{mm}$  zwischen den drei Modalitäten (DOP, FDS und ICG). Um die Übereinstimmung zwischen den einzelnen Modalitäten und der Referenz (intraoperative Darstellung der Perforatoren) zu beschreiben, wird der exakte McNemar-Test angewandt.

Als statistisch signifikant werden  $p$ -Werte  $< 0,05$  eingestuft,  $p$ -Werte  $< 0,001$  als hochsignifikant betrachtet. Alle Graphiken werden mit Excel oder SPSS erstellt und mit Adobe Illustrator (Adobe Systems Inc., San Jose, CA, USA) graphisch, ohne Veränderung der Daten, nachbearbeitet, um ein einheitliches Layout zu erzielen.

### **3 ERGEBNISSE**

#### **3.1 PATIENTENKOLLEKTIV UND ANZAHL DER PERFORATOREN**

Insgesamt werden 12 Patienten ( $w = 2$ ,  $m = 10$ ) mit einem durchschnittlichen Alter von  $60,2 \pm 15,5$  (Spanne 18–79) Jahren in die Studie eingeschlossen. Ursachen für die Entnahme des Fibula-Transplantats sind mandibuläre Kontinuitätsdefekte nach tumorchirurgischen Eingriffen (7 Fälle), Osteoradionekrosen oder medikamentösen Kiefernekrosen (zusammen 5 Fälle). In dem untersuchten Kollektiv geht postoperativ keiner der transplantierten Lappen verloren, die

Erfolgsrate liegt folglich bei 100 %. Bei einem Patienten kommt es zu einer umschriebenen Teilnekrose der Fibulahautinsel, die nach Abtragung der Nekrose ohne zusätzlichen chirurgischen Eingriff abheilt. Weitere Details zu möglicherweise vorliegenden Risikofaktoren finden sich in Tabelle 1. Es werden keine unerwarteten Arzneimittelwirkungen nach der Gabe von Indocyaningrün beobachtet.

**Tabelle 1: Patientenkollektiv und Risikofaktoren**

|                           | <b>BMI</b> | <b>ASA-Status</b> | <b>Rauchen</b> | <b>Alkohol</b> | <b>DM</b> |
|---------------------------|------------|-------------------|----------------|----------------|-----------|
| <b>Anzahl</b>             |            |                   | 5/12           | 3/12           | 1/12      |
| <b>Prozentsatz</b>        |            |                   | 42 %           | 25 %           | 8 %       |
| <b>Mittelwert</b>         | 21,0       | 2,0               |                |                |           |
| <b>Standardabweichung</b> | 3,1        | 0,4               |                |                |           |
| <b>Median</b>             | 21         | 2                 |                |                |           |
| <b>Minimum</b>            | 17         | 1                 |                |                |           |
| <b>Maximum</b>            | 26         | 3                 |                |                |           |

BMI = Body-Mass-Index; ASA-Status = ASA (American Association of Anaesthesiologists)-Score; DM = Diabetes mellitus.

## **3.2 PERFORATORDARSTELLUNG**

### **3.2.1 CHIRURGISCHE PERFORATORDARSTELLUNG**

Insgesamt lassen sich in den 12 Patienten 27 Perforatoren mit im Median 2 (1–4) pro Patient in der Untersuchungsregion darstellen. Die intraoperativ dargestellte Anzahl und Lokalisation wird als Referenz für den Vergleich der unterschiedlichen Untersuchungsmodalitäten verwendet. Um Sensitivität, Spezifität sowie den positiven und negativen prädiktiven Wert der einzelnen Modalitäten berechnen zu können, wird die Anzahl der in der Untersuchungsregion vorliegenden Perforatoren unabhängig von der tatsächlichen (= intraoperativ dargestellten Anzahl) bei vier (entsprechend der maximal aufgefundenen Anzahl an Perforatoren) angenommen.

### **3.2.2 DOPPLER-SONOGRAPHIE**

Zweiundzwanzig von siebenundzwanzig (22/27, entspr. 81,5 %) Perforatoren werden korrekt als solche identifiziert (Tabelle 2). Fünf Perforatoren werden Doppler-sonographisch nicht

gefunden, sondern erst intraoperativ dargestellt. In fünf Fällen (5/27, entspr. 18,5 %) treten falsch-positive Messungen auf. Dies bedeutet, dass in der markierten Region intraoperativ kein Perforator festzustellen ist, obwohl in der Doppler-Sonographie ein Schallsignal abgeleitet worden war. Sensitivität und Spezifität liegen folglich bei 82 bzw. 76 %. Der positive prädiktive Wert beträgt 82 %, während der negative prädiktive bei 76 % liegt.

**Tabelle 2: Anzahl Perforatoren Doppler-Sonographie vs. intraoperative Darstellung**

|                         |      | Anzahl Perforatoren OP |    |
|-------------------------|------|------------------------|----|
|                         |      | Nein                   | Ja |
| Anzahl Perforatoren DOP | Nein | 16                     | 5  |
|                         | Ja   | 5                      | 22 |
| Gesamt                  |      | 21                     | 27 |

Kreuztabelle. DOP = Doppler-Sonographie; OP = intraoperative Darstellung.

### 3.2.3 FARB-DUPLEX-SONOGRAPHIE

Mit Hilfe der Farb-Duplex-Sonographie werden 24 von 27 Perforatoren (88,9 %) korrekt erkannt (Tabelle 3). Drei Perforatoren (3/27, entspr. 11,1 %) werden nicht identifiziert. Falsch-positive Messungen treten in vier Fällen auf, d. h., in der markierten Region findet sich intraoperativ kein Perforator. Sensitivität und Spezifität liegen bei Verwendung der FDS bei 89 bzw. 91 %. Der positive prädiktive Wert erreicht 86 %, der negative prädiktive 85 %.

**Tabelle 3: Anzahl Perforatoren Farb-Duplex-Sonographie vs. intraoperative Darstellung**

|                         |      | Anzahl Perforatoren OP |    |
|-------------------------|------|------------------------|----|
|                         |      | nein                   | Ja |
| Anzahl Perforatoren FDS | Nein | 17                     | 3  |
|                         | Ja   | 4                      | 24 |
| Gesamt                  |      | 21                     | 27 |

Kreuztabelle. FDS = Farb-Duplex-Sonographie; OP = intraoperative Darstellung.

### 3.2.4 INDOCYANINGRÜN-FLUORESZENZANGIOGRAPHIE

Mit Hilfe der ICG-Fluoreszenzangiographie werden 25 von 27 (92,6 %) Perforatoren korrekt als solche identifiziert (Tabelle 4). Zwei Perforatoren werden nicht aufgefunden. Alle mit Hilfe der ICG-Fluoreszenzangiographie aufgespürten Perforatoren stellen sich auch intraoperativ als solche heraus, es gibt also keine falsch-positiven Messungen. Bei Verwendung der ICG

Fluoreszenzangiographie liegen Sensitivität und Spezifität bei 93 % bzw. 100 %. Der positive prädiktive Wert umfasst 100 % und der negative prädiktive 92 %.

**Tabelle 4: Anzahl Perforatoren ICG Fluoreszenzangiographie vs. intraoperative Darstellung**

|                         |      | Anzahl Perforatoren OP |    |
|-------------------------|------|------------------------|----|
|                         |      | Nein                   | Ja |
| Anzahl Perforatoren ICG | Nein | 21                     | 2  |
|                         | Ja   | 0                      | 25 |
| Gesamt                  |      | 21                     | 21 |

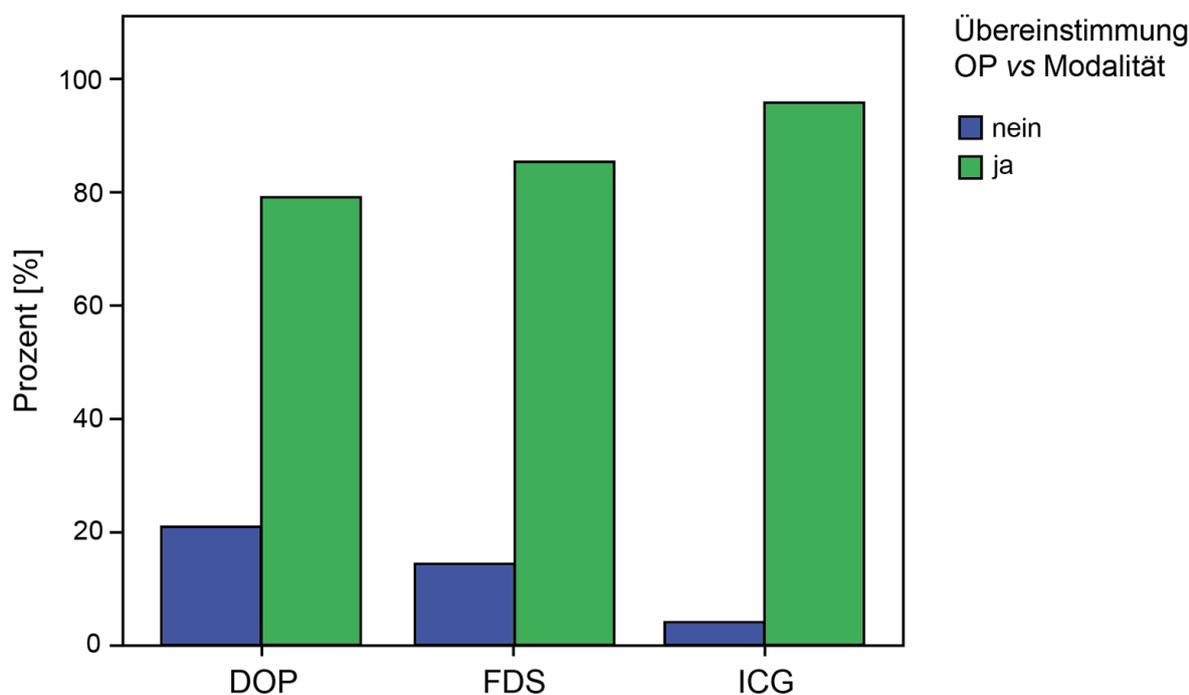
Kreuztabelle. ICG = Indocyaningrün-Fluoreszenzangiographie; OP = intraoperative Darstellung.

### 3.3 STATISTISCHER VERGLEICH DER UNTERSUCHUNGSMODALITÄTEN

#### 3.3.1 PERFORATORDETEKTION (ANZAHL DER PERFORATOREN)

Wie im vorangegangenen Kapitel bereits ausgeführt wurde, finden sich in den untersuchten 12 Patienten insgesamt 27 Perforatoren. Hiervon werden 22, 24 bzw. 25 mit Hilfe der Doppler-Sonographie, Farb-Duplex-Sonographie bzw. ICG-Fluoreszenzangiographie aufgespürt.

Im statistischen Vergleich zwischen den einzelnen Modalitäten in Referenz zum intraoperativen Befund zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Doppler-Sonographie und der Indocyaningrün-Fluoreszenzangiographie zugunsten der angiographischen Darstellung ( $p = 0,021$ ). Im Vergleich zur Farb-Duplex-Sonographie ergibt sich im Hinblick auf die Anzahl der dargestellten Perforatoren kein statistisch signifikanter Unterschied ( $p = 0,125$ ). Die Verteilung der Übereinstimmungen der lokalisierten Perforatorzahlen ist in Abbildung 9 dargestellt. Die Indocyaningrün-Fluoreszenzangiographie weist jedoch im Vergleich mit den anderen getesteten Modalitäten die höchste Sensitivität (93 %) und Spezifität (100 %) wie auch die höchsten positiven (100 %) und negativen prädiktiven Werte (92 %) auf.



**Abbildung 9: Übereinstimmung der lokalisierten Perforatorzahl mit der tatsächlichen Anzahl**  
Balkendiagramm. ICG = Doppler-Sonographie; OP = intraoperative Darstellung.

### 3.3.2 PRÄZISION DER PERFORATORLOKALISATION

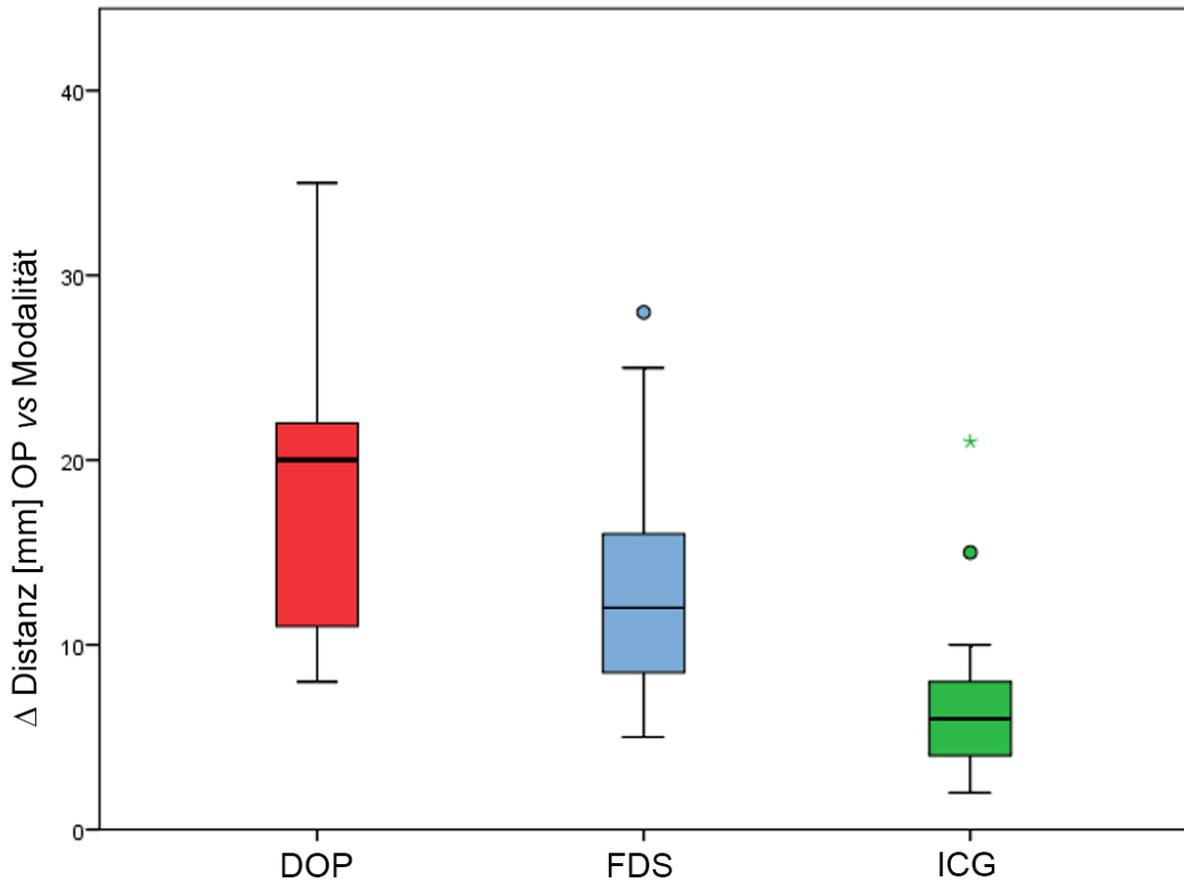
Die ermittelten Distanzen zwischen den durch die einzelnen Modalitäten gemessenen Perforatorlokalisationen und den tatsächlichen (intraoperativ dargestellten) Lokalisationen sind in Tabelle 6 aufgezeigt. Mit  $6,9 \pm 4,0 \Delta\text{mm}$  Abweichung ist die ICG-Fluoreszenzangiographie den beiden anderen Modalitäten (DOP =  $18,2 \pm 7,7 \Delta\text{mm}$ ; FDS =  $12,9 \pm 6,2 \Delta\text{mm}$ ) hinsichtlich der Präzision überlegen (Tabelle 5).

**Tabelle 5: Perforatorzahl und Abweichung von der Referenz ( $\Delta\text{mm}$ )**

|                  | N  | MW   | SD  | Median | Minimum | Maximum |
|------------------|----|------|-----|--------|---------|---------|
| <b>DOP vs OP</b> | 21 | 18,2 | 7,7 | 20,0   | 8,0     | 35,0    |
| <b>FDS vs OP</b> | 23 | 12,9 | 6,2 | 12,0   | 5,0     | 28,0    |
| <b>ICG vs OP</b> | 25 | 6,9  | 4,0 | 6,0    | 2,0     | 21,0    |

N = Stichprobengröße (Anzahl der gefundenen Perforatoren); MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; DOP = Doppler-Sonographie; FDS = Farb-Duplex-Sonographie; ICG = Indocyaningrün-Fluoreszenzangiographie; OP = intraoperative Darstellung.

In Abbildung 10 ist die Abweichung der Perforatorlokalisationen von der Referenzlokalisation (operative Darstellung) graphisch veranschaulicht.



**Abbildung 10: Abweichung der Perforatorlokalisationen von der Referenz (in  $\Delta$ mm)**

Boxplot. DOP = Doppler-Sonographie; FDS = Farb-Duplex-Sonographie; ICG = Indocyaningrün Fluoreszenzangiographie; OP = intraoperative Darstellung (= Referenz).

Der Unterschied zwischen tatsächlicher und gemessener Perforatorlokalisation ist sowohl im Vergleich der ICG-Fluoreszenzangiographie mit der Doppler-Sonographie ( $p = 0,001$ ) als auch im Vergleich der ICG-Fluoreszenzangiographie mit der Farb-Duplex-Sonographie ( $p = 0,014$ ) statistisch hochsignifikant (Tabelle 6). Auch zwischen Doppler-Sonographie und Farb-Duplex-Sonographie findet sich im Hinblick auf die Perforatorlokalisation ein statistischer Unterschied zugunsten der Farb-Duplex-Sonographie ( $p = 0,125$ ).

**Tabelle 6: Statistischer Vergleich der Modalitäten in Bezug auf die Lokalisation der Perforatoren**

|                    | Test     | $p$ -Wert      |
|--------------------|----------|----------------|
| <b>DOP vs. ICG</b> | Wilcoxon | <b>0,001**</b> |
| <b>FDS vs. ICG</b> | Wilcoxon | <b>0,014**</b> |
| <b>DOP vs. FDS</b> | Wilcoxon | <b>0,125*</b>  |

Wilcoxon = Wilcoxon Rangsummentest für verbundene Stichproben. Verglichen werden die medianen Unterschiede zwischen Modalität 1 und Modalität 2, jeweils im Vergleich zur Referenz (intraoperative Perforatordarstellung). Die angegebenen  $p$ -Werte entsprechen den asymptotischen Signifikanzniveaus.  $p < 0,05$ , \*

statistisch signifikanter Unterschied;  $p < 0,001$ , \*\* statistisch hochsignifikanter Unterschied. DOP = Doppler-Sonographie; FDS = Farb-Duplex-Sonographie; ICG = Indocyaningrün-Fluoreszenzangiographie.

### 3.3.3 ZEITAUFWAND UND BEURTEILBARKEIT

Der mediane zeitliche Untersuchungsaufwand zur Darstellung der Perforatoren beträgt 5,5 (4,0–8,0) min bei Verwendung des Doppler-Ultraschallgeräts, 9,5 (6,0–12,0) min bei Verwendung des Farb-Duplex-Ultraschallgeräts und 2,0 (2,0–5,0) min bei Einsatz der Indocyaningrün-Fluoreszenzangiographie. Die zeitliche Differenz ist zwischen allen Gruppen statistisch signifikant (Tabelle 7).

**Tabelle 7: Statistischer Vergleich Zeitaufwand für die Perforatordarstellung**

|                    | Test           | p-Wert     |
|--------------------|----------------|------------|
| <b>DOP vs. ICG</b> | Mann-Whitney-U | < 0,0001** |
| <b>FDS vs. ICG</b> | Mann-Whitney-U | < 0,0001** |
| <b>DOP vs. FDS</b> | Mann-Whitney-U | < 0,0001** |

Die angegebenen  $p$ -Werte entsprechen den exakten 2-seitigen Signifikanzniveaus. ( $p < 0,001$ , \*\*) Statistisch hochsignifikanter Unterschied. DOP = Doppler-Sonographie; FDS = Farb-Duplex-Sonographie; ICG = Indocyaningrün-Fluoreszenzangiographie.

Die auf einer Likert-Skala (Vergabe von Punktwerten 1–5) basierende subjektive Einschätzung der Untersucher zur Qualität und Beurteilbarkeit der einzelnen Modalitäten liegt in der ICG-Gruppe mit  $3,0 \pm 0,7$  im Vergleich zu  $2,6 \pm 0,5$  (DOP, FDS) etwas höher. Der Unterschied zwischen den verschiedenen Modalitäten ist jedoch statistisch nicht signifikant (Tabelle 8).

**Tabelle 8: Beurteilbarkeit der angewandten Untersuchungsmodalität**

|                           | DOP | FDS | ICG |
|---------------------------|-----|-----|-----|
| <b>Mittelwert</b>         | 2,6 | 2,6 | 3,0 |
| <b>Standardabweichung</b> | 0,5 | 0,5 | 0,7 |
| <b>Median</b>             | 3   | 3   | 3   |
| <b>Minimum</b>            | 2   | 2   | 2   |
| <b>Maximum</b>            | 3   | 3   | 5   |

DOP = Doppler-Sonographie; FDS = Farb-Duplex-Sonographie; ICG = Indocyaningrün-Fluoreszenzangiographie

### 3.3.4 EINFLUSS MÖGLICHER STÖRFAKTOREN

Keiner der mituntersuchten potentiellen Störfaktoren (Body-Mass-Index (BMI), Geschlecht, ASA-Status, Nikotin und C2-Konsum) beeinflusste die Ergebnisse der einzelnen Modalitäten statistisch signifikant (Tabelle 9).

**Tabelle 9: Einfluss möglicher Störfaktoren auf die Messgenauigkeit**

| Test             | BMI            | Geschlecht | ASA-Status | Nikotin | Alkohol |
|------------------|----------------|------------|------------|---------|---------|
|                  | Spearman's Rho | MWU        | MWU        | MWU     | MWU     |
| <b>DOP vs OP</b> | 0,523          | 0,534      | 0,638      | 0,064   | 0,41    |
| <b>FDS vs OP</b> | 0,959          | 0,363      | 0,928      | 0,118   | 0,667   |
| <b>ICG vs OP</b> | 0,089          | 0,53       | 0,555      | 0,605   | 0,203   |

BMI = Body-Mass-Index; DOP = Doppler-Sonographie; FDS = Farb-Duplex-Sonographie; ICG = Indocyaningrün-Fluoreszenzangiographie; MWU = Mann-Whitney-U Test.

## 4 DISKUSSION

### 4.1 LITERATURÜBERBLICK UND PROBLEMSTELLUNG

Die Identifizierung geeigneter Gefäße ist die entscheidende Komponente bei der Gestaltung von Perforatorlappen (MATSUI *et al.* 2009a). In einer ersten klinischen Studie verwendeten AZUMA *et al.* (2008) das PDE für die präoperative Perforatorkartierung bei einer Serie von 14 Patienten und 11 verschiedenen Lappen. Eine Perforatorerkennung bis zu einer Tiefe von 2 cm, entsprechend der Fasziertiefe, war möglich, und alle in der ICG-Angiographie identifizierten Perforatoren wurden intraoperativ gefunden. Die intraarterielle Injektion führte zu einer besseren Bildqualität, wahrscheinlich aufgrund höherer Konzentrationen in den Perforatoren nach der intraarteriellen Injektion. Andererseits hielt die Visualisierung der Perforatoren nach intraarterieller Injektion nur für wenige Sekunden an. Im Jahr 2009 veröffentlichten PESTANA *et al.* eine Reihe von Rekonstruktionen von Kopf und Hals, Brust und Extremitäten unter Verwendung von 8 verschiedenen Lappen, die intraoperativ mit dem SPY-System überwacht wurden. Obwohl sich ihre Studie in erster Linie auf die Beurteilung der Lappenperfusion konzentrierte, beobachteten die Autoren eine fluoreszierende „Erscheinung“ unterschiedlicher Größe und Intensität auf der Haut, die mit kutanen arteriellen Perforatorgefäßen korrelierte. Die ersten präklinischen (YU und YOUSSEF 2006; MATSUI *et al.* 2009b) und klinischen (AZUMA *et al.* 2008; PESTANA *et al.* 2009) Studien zeigen alle eine hohe Empfindlichkeit für ICGA beim Nachweis von Perforatoren auf der Haut. Im Jahr 2009 veröffentlichte die Arbeitsgruppe um Aya Matsui (MATSUI *et al.* 2009a; MATSUI *et al.* 2009c; MATSUI *et al.* 2009d) eine Reihe von Tierstudien, die sich mit der Perforatorbildgebung unter Verwendung des FLARE-Systems

(Fluorescence-Assisted Resection and Exploration) für die ICG-Angiographie befassten. Sie fanden eine 100%ige Korrelation der Anzahl der identifizierten Perforatoren zwischen ICG-Angiographie, Röntgenangiographie und anatomischer Dissektion in einem DSEAP-Modell (Deep Superior Epigastric Artery Perforator Flap) für Schweine (MATSUI *et al.* 2009a; MATSUI *et al.* 2009d). Die für die Beurteilung erforderliche Gesamtzeit betrug weniger als 1 Minute und eine einzelne Bolusinjektion von ICG ermöglichte eine reproduzierbare Identifizierung sowohl dominanter als auch nicht dominanter Perforatoren in Echtzeit (MATSUI *et al.* 2009c). Ein Jahr später verglichen LEE *et al.* (2010a) drei ICG-Dosiswerte (2 mg, 4 mg oder 6 mg pro Injektion) zur Bewertung der Perforatorlokalisierung und der Lappenperfusion in sechs auf der A. epigastrica inferior basierenden Perforatorlappen zur Brustrekonstruktion in einer Pilotstudie. Unter Verwendung des FLARE-Systems fanden sie heraus, dass 4 mg pro Injektion das höchste beobachtete Kontrast-Hintergrund-Verhältnis (CBR), Signal-Hintergrund-Verhältnis und Signal-Rausch-Verhältnis ergaben. Sechs mg pro Injektion lieferten eine ähnliche Kontrast-Hintergrund-Beziehung, aber auch ein höheres Resthintergrundsignal.

Die meisten frühen Studien haben allerdings Beobachtungscharakter und es fehlt ein striktes Studienprotokoll, wenn es um die Erkennung von Perforatoren geht: ICG-Dosen wurden nicht spezifiziert (MATSUI *et al.* 2009a; MATSUI *et al.* 2009d) oder nicht standardisiert (AZUMA *et al.* 2008), Forscher wurden nicht verblindet (AZUMA *et al.* 2008; MATSUI *et al.* 2009a; MATSUI *et al.* 2009b; MATSUI *et al.* 2009d; PESTANA *et al.* 2009), die Stichprobengröße war zu klein, um eine korrekte statistische Analyse zu ermöglichen (LEE *et al.* 2010a), die Ergebnisse korrelierten nicht mit intraoperativen Befunden (MATSUI *et al.* 2009b; MATSUI *et al.* 2009d), verschiedene Lappen von unterschiedlichen Spenderregionen wurden eingeschlossen (AZUMA *et al.* 2008; PESTANA *et al.* 2009) oder dem Studienprotokoll fehlten Kontrollen (MATSUI *et al.* 2009d; PESTANA *et al.* 2009) (z. i. FICHTER *et al.* 2021, in press). Wenn ICGA-Fluoreszenzen mit anatomischer Dissektion korreliert wurden, stellte man die Ergebnisse nur als binär dar (Position korreliert Ja oder Nein), anstatt den tatsächlichen Abstand zwischen der Mitte des Fluoreszenzsignals und der Position des präparierten Perforators zu messen (AZUMA *et al.* 2008; MATSUI

*et al.* 2009a). Unsere Serie bestätigt diese frühen Ergebnisse, die eine hohe Genauigkeit und eine hervorragende Korrelation zwischen ICGA und anatomischer Perforatordarstellung (Sensitivität 93%, positiver Vorhersagewert 100 %) im Unterschenkel zeigen.

Nur wenige Studien haben ICGA mit herkömmlichen Bildgebungsmodalitäten für die präoperative Perforatorbildung verglichen. MATSUI *et al.* (2009a) stellten ICGA der konventionellen Angiographie gegenüber und fanden in einem Schweinmodell eine 100%ige Korrelation. Seitdem hat die CT-Angiographie (CTA) die konventionelle Angiographie zur Perforatorerkennung ersetzt und ist weiterhin obligatorisch, um die krurale Gefäßversorgung vor Hebung des freien Fibulalappens zu gewährleisten. Diese Modalität liefert jedoch keine dynamischen intraoperativen Informationen bezüglich der Physiologie und des Perfusionsmusters spezifischer Gefäße (ENSAT *et al.* 2012; MUNTEAN *et al.* 2015). Aufgrund der geringen Größe der Perforatoren kann ihre Position durch Änderungen in der Positionierung eines Patienten (ONODA *et al.* 2013) erheblich beeinflusst werden und in mehr als einem Drittel (38 %) der Fälle werden selbst großkalibrige Perforatoren von der CTA nicht erkannt (PESTANA und ZENN 2014). Die Identifizierung von Perforatoren erwies sich bei Verwendung der MDCT bei Patienten mit einer Lappendicke von weniger als 8 mm und bei Einsatz der ICGA bei Patienten mit einer Lappendicke von mehr als 20 mm als schwierig. Die Autoren argumentieren, dass die ICGA nur Informationen bis zu einer Tiefe von wenigen Millimetern liefert und daher in Bereichen mit einem Überschuss an subkutanem Gewebe wie der Bauchregion problematisch sein könne (PESTANA *et al.* 2014). In dünnen Bereichen (Extremitäten, Kopf und Hals, Rumpf) ist der Verlauf der Perforatoren andererseits leicht zu visualisieren (PESTANA *et al.* 2014), wie die von uns durchgeführten Untersuchungen am Unterschenkel ebenfalls bestätigen: Der BMI hatte hier auch keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Messgenauigkeit der ICGA am lateralen Unterschenkel.

Aufgrund der hohen Kosten, die mit der CTA verbunden sind, der Strahlenbelastung, der fehlenden intraoperativen Anwendbarkeit und der nicht vorhandenen direkten Darstellungsmöglichkeit der Perforatoren auf der Haut gelten ultraschallbasierte Techniken nach wie vor als

Goldstandard bei der präoperativen Planung von Lappen auf Perforatorbasis am Unterschenkel. Trotz ihrer Benutzerfreundlichkeit, relativ geringer Kosten und weit verbreiteter Verfügbarkeit haben ultraschallbasierte Techniken jedoch ihre Grenzen bei der Perforatordarstellung. Die unidirektionale Hand-Doppler-Sonde hat eine Lernkurve (CHAPUT *et al.* 2015) und liefert trotz ihrer Empfindlichkeit nur begrenzte Daten (HALLOCK 2003) und Genauigkeit (LETHAUS *et al.* 2017). Mit fast 2 cm ( $18,2 \pm 7,7$  mm) war der mittlere Abstand zur tatsächlichen Perforatorposition im Vergleich zu den anderen in dieser Studie verwendeten Techniken signifikant höher. SACKS *et al.* 2012 verwendeten das SPY-System in einer Reihe von 15 ALT-Lappen für Kopf- und Halsrekonstruktionen, um die Hautinsel auf der Grundlage der besten relativen Perfusionswerte über Perforatoren zu zentrieren. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass die ICG-Angiographie der Doppler-Durchflussmessung bei der Identifizierung des dominanten Perforators überlegen ist, wodurch sich die Notwendigkeit der operativen Darstellung weiterer Perforatoren erübrigt. Dies reduziert die Operationszeit und die Morbidität in der Entnahmeregion (MUNTEAN *et al.* 2015). ONODA *et al.* (2013) verglichen Multidetektor-Computertomographie (MDCT), Doppler-Durchflussmessung und ICG-Angiographie zur Perforatorerkennung (und -selektion) anhand einer Reihe von 50 Patienten, bei denen Rekonstruktionen im Kopf- und Halsbereich, in der Brust oder in den Extremitäten mit verschiedenen Lappen durchgeführt wurden. Die Kombination aller drei Techniken ermöglichte eine genaue Identifizierung des Perforators. Der dominante Perforator wurde als derjenige identifiziert, der den frühesten, stärksten und klarsten Kontrast bei der ICG-Fluoreszenzangiographie aufwies. Die Perforatoridentifikation bei der MDCT erwies sich jedoch bei Patienten mit einer Lappendicke von weniger als 8 mm und bei solchen mit einer Lappendicke von mehr als 20 mm bei Verwendung der ICG-Fluoreszenzangiographie als schwierig. Die ICGA hatte einen positiven Vorhersagewert (PPV) von 84 % und eine Empfindlichkeit von 76 % beim Nachweis von Perforatoren, während die Doppler-Durchflussmessung einen PPV von 80 % und eine Empfindlichkeit von 100 % aufwies (ONODA *et al.* 2013). Im Vergleich dazu fanden wir einen 100%igen PPV und 93%ige Empfindlichkeit für ICGA sowie eine 82%ige Empfindlichkeit und einen ebensolchen

PPV für die Doppler-Durchflussmessung. Der Grund für diese Diskrepanz liegt höchstwahrscheinlich im unterschiedlichen Studiendesign. Zunächst konzentrierten wir uns in unserer Studie auf den lateralen Unterschenkel, während ONODA *et al.* (2013) vier verschiedene Spenderstellen analysierten, einschließlich des Bauches und des Oberschenkels, die für eine dickere Schicht von subkutanem Fettgewebe bekannt sind, was wiederum – wie oben beschrieben – die Aussagekraft der ICGA negativ beeinflussen kann. Deswegen ist es interessant, die Methoden in verschiedenen Körperregionen anzuwenden, die unterschiedliche anatomische Besonderheiten bzw. BMI haben. Zweitens verwendeten ONODA *et al.* (2013) nacheinander drei verschiedene Modalitäten (MDCT, Doppler und ICGA), ohne vorherige Markierungen zu entfernen oder die Untersucher zu verblinden. Aus statistischer Sicht sind die einzelnen Untersuchungen somit voneinander abhängig und statistische Aussagen über einzelne Modalitäten sollten daher mit großer Vorsicht interpretiert werden.

Der Farb-Duplex-Ultraschall hat neben der im Vergleich zur zweidimensionalen bzw. akustischen Darstellung (A-Modus) des konventionellen Doppler-Schalls deutlich aussagekräftigeren 3D-Schnittbilddarstellung im B-Modus („brightness“) den zusätzlichen Vorteil, dass auch der Blutfluss bestimmt werden kann. Die Technik wird in einigen Zentren für die präoperative Perforationslokalisierung verwendet, insbesondere im anterolateralen Oberschenkellappen (LETHAUS *et al.* 2017). Obwohl zeitaufwändig und mit einer flachen Lernkurve verbunden, ist der Farb-Duplex-Ultraschall (ONODA *et al.* 2013) in der Regel empfindlicher und genauer als der Doppler-Ultraschall (LETHAUS *et al.* 2017), wie unsere Ergebnisse bestätigen. Ein Hauptnachteil des Duplex-Ultraschalls besteht darin, dass er stark vom Bediener abhängig ist und daher unzuverlässig wie auch irreführend sein kann (BLONDEEL *et al.* 1998; MATSUI *et al.* 2009a; ONODA *et al.* 2013) und die Ergebnisse schlecht übertragbar, reproduzierbar und vergleichbar sind. In unserer Studie wurde der Effekt der Bedienerabhängigkeit durch einen statistischen Trick reduziert, um die Vorhersagekraft der Modalität selbst und weniger die Fähigkeiten des Untersuchers zu prüfen sowie die Vergleichbarkeit zwischen den Techniken zu erhöhen. Dazu wurden den drei Untersuchungstechniken (Doppler, Farb-Duplex und ICGA) drei

Untersucher in unterschiedlichen Trainings- und Ausbildungsstadien ((1) Arzt im ersten Ausbildungsjahr zum Kieferchirurgen, (2) Arzt im letzten Ausbildungsjahr und (3) erfahrener Fach- und Oberarzt) randomisiert zugeordnet, verblindet und nach jedem Patienten entsprechend einem lateinischen Quadrat durchrotiert, bis am Ende der Studie alle Untersucher dieselbe Anzahl an Untersuchungen mit jeder Technik durchgeführt hatten (Abbildung 3).

Wir haben ICGA- und Farb-Duplex-Ultraschall verglichen. Während beide Messverfahren eine hohe Empfindlichkeit für die Erkennung von Perforatoren in der Haut zeigten, war die ICGA bei der korrekten Erkennung der tatsächlichen Position des Perforators statistisch signifikant genauer. In Bezug auf Empfindlichkeit und Präzision waren beide Techniken der Doppler-Durchflussmessung überlegen.

Alle ultraschallbasierten Techniken sind tendenziell mit einem hohen Anteil falsch-positiver Ergebnisse verbunden (PESTANA und ZENN 2014), was in dieser Studie insbesondere für die Doppler-Gruppe (76 % Spezifität) zutrifft, im Unterschied zur Farb-Duplex- (91 %) und ICG-Angiographie-Gruppe (100 %).

Darüber hinaus kann die Empfindlichkeit ultraschallbasierter Techniken auch mit der unterschiedlichen Hautdicke erheblich variieren (YU und YOUSSEF 2006; SHAW *et al.* 2010; LETHAUS *et al.* 2017). In einer Studie von RITSCHL *et al.* (2020) wurden Doppler-Sonographie, Farb-Duplex-Sonographie und Indocyaningrün-Fluoreszenzangiographie bei der Entnahme anterolateraler Oberschenkelperforatorlappen verglichen. Die Sensitivität und der positive Vorhersagewert betragen 67 bzw. 62 % für DOP, 73 bzw. 64 % für die FDS und 100 bzw. 100 % für ICGA (RITSCHL *et al.* 2020). Als Vergleich betragen in unserer Studie, die methodisch identisch ist, aber an einem anderen Patientenkollektiv und an einer anderen Spenderstelle (Unterschenkel) durchgeführt wurde, die Sensitivität und der positive Vorhersagewert wie oben genannt 82 bzw. 82 % für DOP, 89 bzw. 86 % für die FDS und 93 bzw. 100 % für ICGA. Dieser Effekt wurde auch bei Verwendung von ICG (MATSUI *et al.* 2009a; ONODA *et al.* 2013) beobachtet. Unter Verwendung eines analogen Studienaufbaus wurde eine ICGA-Perforator-

Darstellung in Oberschenkelperforatorlappen durchgeführt, mit einer hohen Empfindlichkeit und positivem Vorhersagewert für diese Technik. Der BMI hatte keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Ergebnisse (RITSCHL *et al.* 2020). Im Unterschenkel hatte der BMI des Patienten in unserer Studie, unabhängig von der verwendeten Technik, keine Bedeutung für die Genauigkeit der Perforatorerkennung.

Genau wie ultraschallbasierte Techniken ist die ICGA nicht-invasiv, erfordert keinen Radiologen zur Beurteilung der Bildgebung und ermöglicht den Nachweis von Perforatoren direkt auf der Haut. Ein weiterer bemerkenswerter Vorteil der ICGA im Vergleich zu ultraschallbasierten und angiographischen Techniken besteht darin, dass sie wiederholt perioperativ als wirksames Diagnosewerkzeug nicht nur zur Erkennung von Perforatoren, sondern in jedem kritischen Schritt der Lappenhebung eingesetzt werden kann: Identifizierung (AZUMA *et al.* 2008; PESTANA *et al.* 2009; SACKS *et al.* 2012; ONODA *et al.* 2013; PESTANA *et al.* 2014; ISHIURA *et al.* 2018; LA PADULA *et al.* 2018) und Auswahl (MATSUI *et al.* 2009c; SACKS *et al.* 2012; ONODA *et al.* 2013; LA PADULA *et al.* 2018) von (dominanten) Perforatoren, Planung der Lappenränder (MATSUI *et al.* 2009c; SACKS *et al.* 2012), mikrovaskulären Anastomosen (HOLM *et al.* 2009) und perioperativem Lappenmonitoring (HOLM *et al.* 2002b; FICHTER *et al.* 2019). Eine der größten Schwächen der ICGA besteht hingegen darin, dass sie nur eine Momentaufnahme darstellt (LIU *et al.* 2011). In Bezug auf die Perforatorerkennung könnte dies jedoch tatsächlich ein Vorteil sein. Denn die ICGA war bei der Erkennung von Perforatoren signifikant schneller und gleichzeitig genauer als ultraschallbasierte Techniken. Aufgrund ihrer Benutzerfreundlichkeit und mangelnden Abhängigkeit vom Bediener ist sie möglicherweise die beste Wahl für die präoperative Perforatorerkennung, insbesondere für weniger erfahrene Chirurgen, wie bereits andere Autoren vorgeschlagen haben (SACKS *et al.* 2012).

Heutzutage sind zahlreiche verschiedene ICGA-Systeme im Handel erhältlich (manche wurden oben schon erwähnt), darunter mikroskopintegrierte wie das ZEISS FLOW800 tool (MÜCKE *et al.* 2017), fahrbare Gerätetürme mit Gelenkarmen wie das SPY (LifeCell Corp., USA) (PESTANA *et al.* 2009; SACKS *et al.* 2012; PESTANA und ZENN 2014) oder das

fluoreszenzassistierte Resektions- und Explorationssystem (FLARE, Curadel, LLC, USA) (LEE *et al.* 2010a; LEE *et al.* 2010b) sowie Handgeräte wie das in dieser Studie verwendete Photodynamic Eye (PDE, Hamamatsu, Photonics, Japan) (FICHTER *et al.* 2019). Von diesen Systemen wurden die Systeme SPY21 (PESTANA *et al.* 2009), FLARE (LEE *et al.* 2010a) und PDE (AZUMA *et al.* 2008; ONODA *et al.* 2013; LA PADULA *et al.* 2018) klinisch bei der Perforatorbildung untersucht. Während sowohl das SPY- als auch das FLARE-System hochauflösende Bilder mit der Möglichkeit kombinieren, Perfusionsdaten in Echtzeit quantitativ zu analysieren, sind beide Systeme teuer und relativ unflexibel, da das Kamerasystem auf einem Wagen montiert ist. Beide Geräte bieten eine zweikanalige Fluoreszenzbildgebung mit der Option, chirurgische Bilder mit Falschfarben-codierten Fluoreszenzbildern zu überlagern. Die in dieser Studie verwendete PDE ist das älteste auf dem Markt erhältliche System. Es ist ein erschwingliches, kompaktes Handgerät mit dem größten Sichtfeld (13 x 9 cm<sup>2</sup> bei 15 cm Arbeitsabstand) aller Geräte, die zuvor klinisch zur Perforatorerkennung verwendet wurden. Es bietet nur eine einkanalige Fluoreszenzbildgebung, hat eine niedrigere Auflösung, keine integrierten Speichermöglichkeiten und aufgrund des Mangels an dedizierter Software kann eine quantitative Prüfung nur durch langwierige und zeitaufwändige manuelle Perfusionsanalyse erfolgen (FICHTER *et al.* 2019). In jüngerer Zeit wurde das Lightvision-System (Shimadzu, Japan), ein neuartiges hochauflösendes Nahinfrarot-Fluoreszenzbildgebungssystem, das die Vorteile sowohl des SPY-Systems als auch des PDE kombiniert, zur Darstellung und Identifizierung des dominanten Perforators vorgeschlagen. Operative Untersuchungen in der Lappenchirurgie und klinische Studien zur Bewertung müssen jedoch noch durchgeführt werden (ISHIURA *et al.* 2018). Eine intraoperative Auswahl des dominanten Perforators (MATSUI *et al.* 2009c; LEE *et al.* 2010a; SACKS *et al.* 2012; ONODA *et al.* 2013; LA PADULA *et al.* 2018), die Planung der Lappenränder (BIGDELI *et al.* 2016) und die intraoperative Perfusionsanalyse (PESTANA *et al.* 2009; SACKS *et al.* 2012; JAKUBIETZ *et al.* 2019) beruhen auf der wiederholten Verabreichung von Fluoreszenzfarbstoffen und einer standardisierten, Software-basierten quantitativen Echtzeit-Perfusionsanalyse, die nur von komplexeren Systemen angeboten wird. In Bezug auf die

präoperative Perforatoridentifikation war jedoch eine qualitative Bewertung mit niedriger Auflösung unter Verwendung eines hochflexiblen Handgeräts ausreichend, um die Position der Perforatoren in weniger als einer Minute genau vorherzusagen. Bezüglich der präoperativen Perforatordarstellung ist die PDE zudem möglicherweise sogar einfacher und schneller in der Anwendung und weniger ablenkend als modernere, aufwändigere Systeme.

Unsere Ergebnisse bestätigen Beobachtungen sowohl bei Tieren (MATSUI *et al.* 2009b) als auch Menschen (SOUZA *et al.* 2016; MÜCKE *et al.* 2020), dass die dermale Perfusion gut mit der tatsächlichen Position des Perforators korreliert.

#### **4.2 WARNHINWEISE ZUR VERWENDUNG VON INDOCYANINGRÜN**

Laut Herstellerangaben ist ICG bei Patientinnen und Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegen ICG, Natriumiodid oder Iod, bei Personen mit einer Hyperthyreose oder mit einem autonomen Schilddrüsenadenom, bei Früh- und Neugeborenen, bei denen eine Austauschtransfusion aufgrund einer Hyperbilirubinämie indiziert ist (da bei In-vitro-Versuchen gezeigt wurde, dass ICG Bilirubin aus seiner Proteinbindung verdrängt) und bei Menschen, die eine vorangegangene Injektion von ICG schlecht vertragen haben, kontraindiziert. Bei Patientinnen und Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz traten gehäuft unerwünschte Arzneimittelwirkungen nach der ICG-Injektion auf, weshalb bei diesen Personen vor Anwendung eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen sollte (ICG-PULSION Medical Systems AG). Reaktionen auf die Gabe von ICG sind selten und werden in der Literatur mit einem Risiko von 1:42.000 eingestuft (BENYA *et al.* 1989). Allergische Reaktionen wie Anaphylaxie und Urtikaria wurden bei Patientinnen und Patienten mit und ohne Iod-Überempfindlichkeit beschrieben. So kommt es selten (< 1:10.000) zu urtikariellen, anaphylaktischen oder anaphylaktoiden Reaktionen wie Übelkeit, Gesichtsröte und/oder -ödem, Unruhe, Wärmegefühl, Juckreiz, Schocksymptomen wie Herzfrequenzanstieg und Blutdruckabfall, Atemnot oder Laryngo- und/oder Bronchospasmus. Begleitend kann eine Hypereosinophilie auftreten. In sehr seltenen Fällen ist ein Koronarspasmus auf die Gabe von ICG beobachtet worden. Es wurden zwei anaphylaktische Todesfälle bei der ICG-Anwendung im Rahmen einer Herzkatheteruntersuchung beschrieben.

Eine oder einer dieser Patientinnen oder Patienten hatte eine bekannte Allergie gegen Penicillin, die oder der andere gegen Schwefel. Einschließlich der gemeldeten Einzelfälle traten Anaphylaxie-bedingte Todesfälle geschätzt bei weniger als 1:330.000 Untersuchungen auf (ICG-PULSION Medical Systems AG). Radiotests sollten nicht innerhalb von sieben Tagen nach Anwendung von ICG folgen (ICG-PULSION Medical Systems AG). In unserer Studie waren keine unerwünschten Arzneimittelwirkungen feststellbar. Insbesondere wurde jedoch keine schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkung wie etwa eine anaphylaktische Reaktion beobachtet. Seit 1956 ist ICG für den medizinischen Gebrauch zugelassen und wird häufig für verschiedene diagnostische Zwecke eingesetzt. Die Häufigkeit schwerer unerwünschten Arzneimittelwirkungen bei intravenöser Gabe von ICG ist gering und liegt zwischen 0,00007 und 0,05 % (MATSUI *et al.* 2009a).

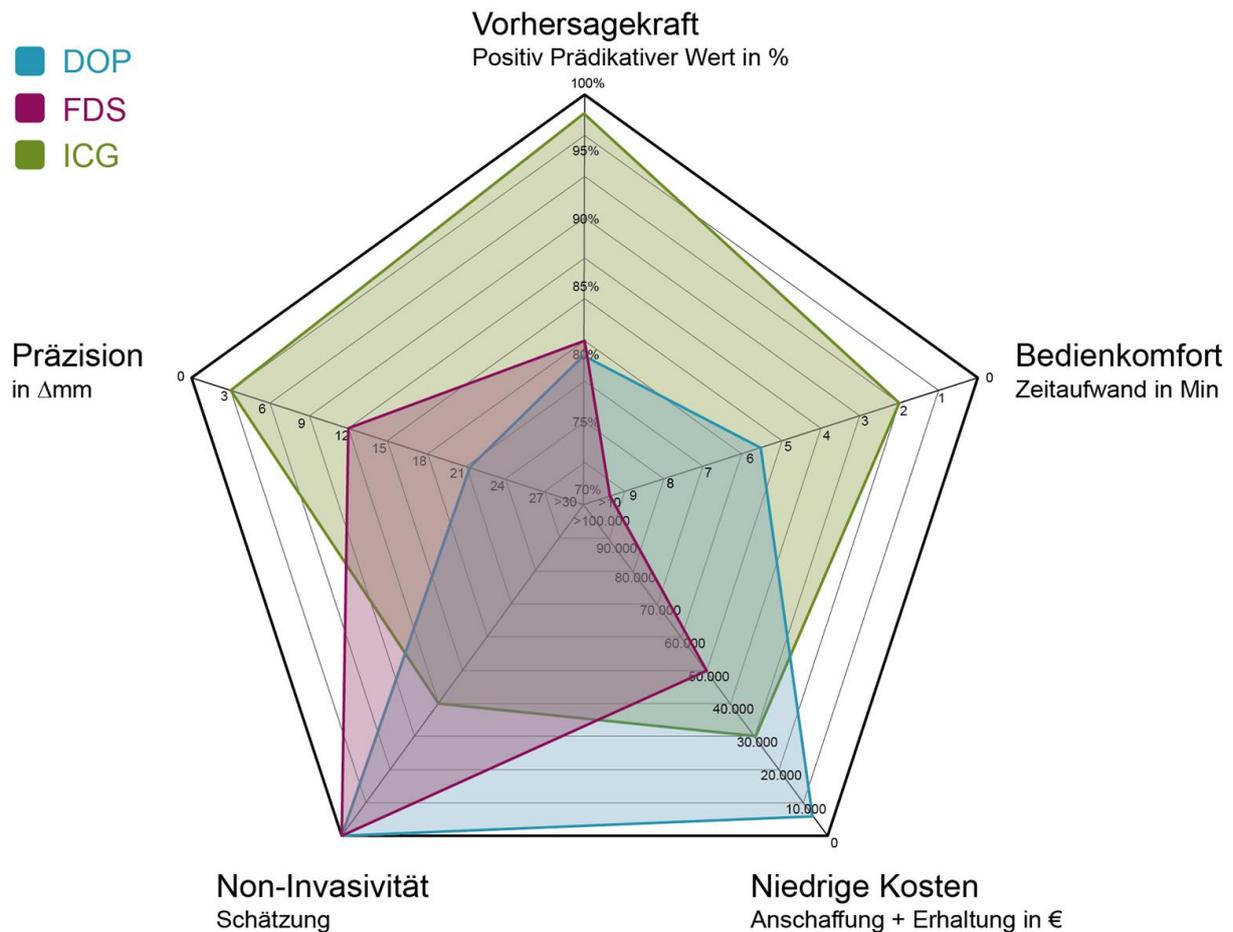
Außer den potentiellen unerwünschten Arzneimittelwirkungen bleibt die Problematik der „Non-Invasivität“. So wird die Messung zwar non-invasiv durchgeführt und die Technik ist entgegen anderen radiologischen Untersuchungstechniken mit keiner Strahlenbelastung verbunden, erfordert jedoch die Injektion eines Fluoreszenzfarbstoffs in die Blutbahn mit allen oben erwähnten potentiellen Risiken. Auch wenn sich die Technik in unserer Studie gegenüber ultraschallbasierten Methoden als überlegen in der Perforatordarstellung erwiesen hat und laut Literatur auch weiterführende funktionelle Aussagen, z. B. zur Dominanz einzelner Perforatoren, Durchgängigkeit der Anastomosen und frühzeitigen Identifikation minderperfundierter Lappenanteile, treffen kann, müssen Patienten selektiert und über die mit der Technik verbundenen unerwünschten Arzneimittelwirkungen aufgeklärt werden. Auch wenn ICG insgesamt als sicheres Arzneimittel gilt und schwerwiegende Nebenwirkungen äußerst selten sind, müssen die potentiellen Vorteile der Technik gegenüber dem möglichen Risiko durch Verabreichung des Fluoreszenzfarbstoffs abgewogen werden – gerade vor dem Hintergrund, dass risikofreie (ultraschallbasierte) Alternativen existieren.

### 4.3 ZUSAMMENFASSENDE BEURTEILUNG DER METHODEN

Durch präoperative Techniken wie CT und MRT können Operationszeiten und Komplikationen reduziert werden (MASIA *et al.* 2006; ROZEN *et al.* 2008; MATSUI *et al.* 2009a; RIBUFFO *et al.* 2010; ROZEN *et al.* 2012). Die präoperative Bildgebung mit CTA oder MRT kann eine Gefäßkarte des Lappens erstellen, liefert jedoch keine dynamischen intraoperativen Informationen über die Physiologie und das Perfusionsmuster bestimmter Gefäße (ENSAT *et al.* 2012; MUNTEAN *et al.* 2015). Diese Methoden können, zumindest am lateralen Unterschenkel, durch ultraschallbasierte Techniken und die ICGA ersetzt werden, wie unsere Studie gezeigt hat. Eine unidirektionale Hand-Doppler-Sonde ist zwar hochempfindlich, lokalisiert jedoch häufig auch zu kleine Perforatoren, die möglicherweise nicht ausreichen, um einen Lappen ausreichend zu perfundieren (MATHES und NELIGAN 2010). Da das auf eine akustische Darstellung beschränkte System keine Aussage über die Tiefe eines detektierten Gefäßes treffen kann, wird zudem, gerade bei schlanken Patienten, gelegentlich fälschlicherweise das Stammgefäß (z. B. die A. Peronea) geschallt und als Perforator missinterpretiert. Darüber hinaus kann die Empfindlichkeit des Dopplers auch mit der unterschiedlichen Hautdicke erheblich variieren (YU und YOUSSEF 2006; SHAW *et al.* 2010). Der Hand-Doppler wird derzeit in den meisten mikrochirurgischen Zentren zur Identifizierung von Perforatoren und zur postoperativen Überwachung verwendet. Zu den Vorteilen zählen die Benutzerfreundlichkeit und die Verfügbarkeit. Außerdem ist der DOP nicht-invasiv und kosteneffizient (Abbildung 11). Obwohl der DOP einfacher zu bedienen ist, bietet die Methode eine begrenzte Genauigkeit mit übermäßig falsch-positiven Ergebnissen (HOLM *et al.* 2002a; LETHAUS *et al.* 2017) in kleinen Gefäßen (KHAN und MILLER 2007, z. i. Fichter 2021). Bei fast 2 cm (18,2 (7,7)  $\Delta$ mm) war der mittlere Abstand zur tatsächlichen Perforatorposition im Vergleich zu anderen in unserer Studie verwendeten Techniken deutlich höher. Jüngere Studien haben gezeigt, dass die Perforatordarstellung mit dem Hand-Doppler eine begrenzte Genauigkeit bei der Gestaltung des anterolateralen Oberschenkel-lappens aufweist (PESTANA *et al.* 2009). In unserem Vergleich zwischen den einzelnen Modalitäten in Referenz zum intraoperativen Befund zeigt sich ein statistisch signifikanter

Unterschied zwischen der Doppler-Sonographie und der Indocyaningrün-Fluoreszenzangiographie zugunsten der angiographischen Darstellung.

Farb-Duplex-Ultraschall hat den zusätzlichen Vorteil, den Blutfluss zu bestimmen, und wird in manchen Zentren für die präoperative Darstellung von Perforatoren verwendet. Die Farb-Duplex-Sonographie kann den Verlauf der meisten Perforatoren korrekt vorhersagen und stellt sich als Instrument für die präoperative Beurteilung von ALT-Lappen heraus (ONODA *et al.* 2013; RITSCHL *et al.* 2020). Die Verwendung der Farb-Duplex-Sonographie zur Erkennung von Perforatoren hat eine flache Lernkurve, und nur entsprechend erfahrene Untersucher können einen klinischen Nutzen bei der Perforatordarstellung erwarten. Außerdem unterscheidet sich die intraoperative Lokalisation der Perforatoren gelegentlich von den Farb-Duplex-sonographisch gemessenen (ONODA *et al.* 2013). Unsere Ergebnisse haben gezeigt, dass zwischen Doppler-Sonographie und Farb-Duplex-Sonographie hinsichtlich der Perforatorlokalisierung ein statistischer Unterschied zugunsten der Farb-Duplex-Sonographie vorliegt. Basierend auf unseren Ergebnissen, ist die FDS relativ genau (88,9 % korrekt erkannte Perforatoren), mit einer guten Vorhersagekraft (positiver prädiktiver Wert 86 %), nicht-invasiv, kostenintensiver als DOP, aber zeitaufwändiger und stark bedienerabhängig (Abbildung 11).



**Abbildung 11: Die optimale Untersuchungsmodalität**

Das Netzdiagramm stützt sich auf die in dieser Arbeit gewonnenen Erkenntnisse (Präzision, positiver prädiktiver Wert, Bedienkomfort) sowie auf Herstellerangaben (Invasivität, Kosten) und gibt einen schnellen und relativ präzisen Überblick über die Vor- und Nachteile der einzelnen Methoden im Vergleich zu einer fiktiven „optimalen Technik“. Bei der Interpretation der Grafik sollte berücksichtigt werden, dass manche der aufgeführten Kriterien nur einen ungefähren Schätzwert abbilden (Invasivität, Kostenaufwand), lediglich einen Teilaspekt der untersuchten Kriterien berücksichtigen (Bedienkomfort, Vorhersagekraft) und – trotz Bemühung um größtmögliche Objektivität – die Auswahl, Gewichtung und Skalierung der einzelnen Kriterien letztlich der subjektiven Einschätzung der Doktorandin unterliegt.

Im Gegensatz zur präoperativen Bildgebung erfordert das ICG-Fluoreszenzsystem eine Koordination zwischen dem Chirurgen, dem Anästhesisten und dem Personal im Operationssaal, da die intravenöse Gabe des ICG-Bolus zeitlich koordiniert werden muss. Trotzdem hat unsere Studie gezeigt, dass der durchschnittliche zeitliche Untersuchungsaufwand zur Darstellung der Perforatoren 5,5 (4,0–8,0) min bei Verwendung des Doppler-Ultraschallgeräts, 9,5 (6,0–12,0) min bei Einsatz des Farb-Duplex-Ultraschallgeräts und 2,0 (2,0–5,0) min bei Verwendung der Indocyaningrün-Fluoreszenzangiographie betrug. Trotz der aufwändigen Vorbereitung erweist sich ICGA als die schnellste intraoperative Methode zur Perforatordarstellung. Im Vergleich zu herkömmlichen ultraschallbasierten Techniken ist die ICGA unabhängig von den Fähigkeiten

des Prüfers (SACKS et al. 2012). SACKS et al. (2012) glauben, dass die ICGA-Analyse besonders für weniger erfahrene Chirurgen in ihrem Lappendesign nützlich sein kann. Darüber hinaus zeigte die Methode überlegene Ergebnisse hinsichtlich der Nachweisempfindlichkeit und -präzision sowie des Zeitaufwands. In unserer Studie wurde die Auswirkung der Bedienerabhängigkeit durch das oben beschriebene statistische Prinzip reduziert, um die Vorhersagekraft der Modalität selbst und weniger die Fähigkeiten des Untersuchers zu überprüfen sowie die Vergleichbarkeit zwischen den Techniken zu erhöhen.

Da die Untersuchung intraoperativ im Rahmen der Lappenpräparation durchgeführt wird, keine zusätzlichen invasiven Maßnahmen erfordert und eine gute Verträglichkeit zeigt (in unserer Studie wurden keine Unverträglichkeiten beobachtet), kann die ICGA als nicht-invasive Technik betrachtet werden.

Eine detaillierte Kostenanalyse hat belegt, dass die laufenden Kosten für die ICG-Angiographie etwa 50 Euro (5 mg ICG) pro Anwendung betragen, was deutlich teurer ist als Ultraschall-Gel (ca. 0,03 Euro pro Anwendung), aber im Gesamtkontext großer mikrochirurgischer Operationen kaum relevant ist, besonders wenn durch eine präzise Perforatordarstellung und insbesondere die Identifikation dominanter Perforatoren die Gesamt-OP-Zeit möglicherweise sogar verringert werden kann. Die Anschaffungskosten (Kaufpreis für unser Gerät ca. 30.000 Dollar) sind vergleichbar mit modernen Duplex-Ultraschallgeräten im mittleren Preissegment und natürlich deutlich höher als die von Doppler-Ultraschallgeräten (ein paar hundert Euro). Wie unsere Onlinerecherchen und Anfragen bei mehreren Herstellern ergeben haben, liegt die Preisspanne für nutzbare Hand-Doppler-Geräte zwischen 150 und 2.000 Euro. Der Startpreis für ein hochwertiges, modernes Duplex-Ultraschallgerät liegt bei rund 50.000 Euro. Es gibt heute modernere und wesentlich kostenaufwändigere NIR-Fluoreszenz-Systeme auf dem Markt. Das in unserer Studie verwendete ICG-System (PDE) ist mit ca. 30.000 Euro Anschaffungskosten das wohl günstigste ICG-System auf dem Markt.

Das ideale Perforatordarstellungssystem wäre nicht-invasiv und frei von Strahlenbelastung, würde die Beurteilung großer Hautbereiche mit hoher Vorhersagekraft erlauben, quantifizierbare Daten liefern, wäre noch schnell und einfach zu bedienen, nicht Behandler-abhängig, günstig und wartungsarm. Derzeit existiert kein solches System. Das von uns verwendete NIR-Fluoreszenz-Imaging-System erfüllt diese Kriterien jedoch nahezu. Die Indocyaningrün-Fluoreszenz-Bildgebung ist eine „nicht-invasive“, einfach zu verwendende, schnelle und präzise Methode, die mit keiner enormen gesundheitsökonomischen Belastung verbunden und für die präoperative Perforatorerkennung im Unterschenkel geeignet sowie konventionellen, ultraschallbasierten Techniken überlegen ist.

#### **4.4 LIMITATIONEN DER STUDIE**

Unsere Studie weist eine Reihe von Einschränkungen auf. In Bezug auf Sensitivität und Spezifität wurden Mittelwerte für alle Beobachter berechnet, um die Abhängigkeit des Bedieners zu verringern. Die Stichprobengröße war zu gering, um diese Werte für jeden der drei Beobachter berechnen zu können (niedrige, mittlere, hohe Erfahrung). Daher können keine verlässlichen Aussagen darüber getroffen werden, ob sich der Ausbildungsstand des Untersuchers auf die Aussagekraft einer der Methoden ausgewirkt hat.

Unsere Studie erlaubt auch keine Aussagen darüber, ob eine Kombination von zwei oder mehr Techniken (z. B. eine Kombination von Farb-Duplex und ICG) die Genauigkeit der Perforatorerkennung weiter erhöhen würde.

Unsere Studie beschränkt sich auf die Perforatordarstellung am lateralen Unterschenkel. Aufgrund der unterschiedlichen Anatomie, insbesondere in Bezug auf das Unterhautfettgewebe und die Gefäßgeometrie, lassen sich die Ergebnisse, wie oben ausführlich diskutiert, möglicherweise nicht direkt auf andere Körperregionen anwenden.

Die durchgeführte Studie konzentriert sich nur auf den Nachweis und die Lokalisation von Perforatoren. Da keine quantitative Perfusionsanalyse vorgenommen wurde, können keine Rückschlüsse auf die Qualität der einzelnen nachgewiesenen Perforatoren (z. B. Identifikation

dominanter Perforatoren) gezogen werden. Andere Autoren haben den dominanten Perforator als den Perforator definiert, der den frühesten, stärksten und deutlichsten Kontrast in der ICGA aufweist (ONODA *et al.* 2013). Zukünftige Studien müssen jedoch die Gültigkeit dieser Aussage belegen. In jedem Fall sind wiederholte intraoperative ICG-Injektionen möglich und zahlreiche Studien haben gezeigt, dass ICG im Gegensatz zu ultraschallbasierten Techniken ein wertvolles Instrument bei der Auswahl von Perforatoren sein kann (JAKUBIETZ *et al.* 2019).

#### **4.5 FAZIT**

Mit Hilfe der Indocyaningrün-Fluoreszenzangiographie lassen sich die für den Hautanteil des Fibulalappens und den Peroneus-Perforatorlappen notwendigen Perforatoren am lateralen Unterschenkel schnell und sicher nachweisen. Die Methode ist herkömmlichen, ultraschallbasierten Techniken bezüglich der Lokalisierungsgenauigkeit und Untersuchungsdauer überlegen, Behandler-unabhängig und gerade für weniger erfahrene Untersucher geeignet. Diese Vorteile müssen jedoch gegen einen im Vergleich zur Dopplersonographie höheren Kosten- und Geräteaufwand und das Risiko unerwünschter Arzneimittelwirkungen durch Injektion des Fluoreszenzfarbstoffs aufgerechnet werden.

## ZUSAMMENFASSUNG

### Fluoreszenzangiographische Planung der Weichgewebe bei der Entnahme mikrovaskulärer Transplantate am lateralen Unterschenkel

*Einleitung:* Der Peroneus-Perforatorlappen basiert, ebenso wie der Hautanteil des freien Fibulalappens, auf Perforatoren der A. peronea. Die Darstellung und der Erhalt dieser Gefäße sind von entscheidender Bedeutung für den Rekonstruktionserfolg. Die zunehmend im Bereich des Lappenmonitorings eingesetzte, Behandler-unabhängige Indocyaningrün-Fluoreszenzangiographie könnte durch die Möglichkeit der direkten Perforatordarstellung eine vielversprechende Alternative zur Doppler-Sonographie bilden. *Methodik:* Die ICG-Fluoreszenzangiographie (ICG), Doppler-Sonographie (DOP) und Farb-Duplex-Sonographie (FDS) wurden in einem klinisch-prospektiven Setting zur präoperativen Perforatorlokalisierung vor Entnahme freier Fibulalappen im Hinblick auf Präzision (korrekte Anzahl und räumliche Distanz zur Referenz), Zeitaufwand und Beurteilbarkeit der Darstellung gegeneinander verglichen. Als Referenz diente die anatomische Perforatorlokalisierung im Rahmen der chirurgischen Darstellung. *Ergebnisse:* In den einbezogenen zwölf Patienten im Alter von  $60,2 \pm 15,5$  Jahren wurden insgesamt 27 Perforatoren intraoperativ lokalisiert. Mit einer Sensitivität von 93 % und einem positiven prädiktiven Wert von 100 % war ICG den anderen Gruppen überlegen (DOP: 82 %/82 %; FDS: 89 %/86 %). Zudem waren die Abweichung von der tatsächlichen Perforatorlokalisierung  $p = 0,001$  im Vergleich der ICG-Fluoreszenzangiographie mit der Doppler-Sonographie und  $p = 0,014$  bei der Gegenüberstellung der ICG-Fluoreszenzangiographie mit der Farb-Duplex-Sonographie sowie der zeitliche Aufwand ( $< 0,0001$ ) in der ICG-Gruppe signifikant niedriger als in den Vergleichsgruppen. *Schlussfolgerung:* ICG ist für die präoperative Perforatordarstellung am lateralen Unterschenkel geeignet und ultraschallbasierten Techniken überlegen.

**Schlagwörter:** Perforatorlappen · Perforatoren · Mikrovaskuläre Rekonstruktionen · Freies Fibulatransplantat · Farb-Duplex-Sonographie · Doppler-Sonographie · Indocyaningrün-Fluoreszenzangiographie · Klinische Studie

## SUMMARY

### **Soft-tissue planning of free fibula and peroneus-perforator flaps using Indocyanine Green fluorescence angiography**

*Introduction:* Like the skin island of the free fibula flap, the peroneus-perforator flap is based on the perforators of the peroneal artery. Finding and preserving these vessels is crucial for the success of the reconstructive procedure. In the area of flap monitoring, Indocyanine Green fluorescence angiography is becoming more and more popular and might be advantageous to conventional, ultrasound-based systems in the localization of skin perforators.

*Methods:* Indocyanine Green fluorescence angiography (ICG), color duplex sonography (CDS) and Doppler sonography (DOP) were used for perforator localization in a clinical-prospective setting and compared to one another. Test parameters were perforator localization (total number and spacial localization), time expenditure and assessability of results. Intraoperative surgical perforator localization served as reference.

*Results:* In 12 patients (age  $60,2 \pm 15,5$  years) included in the study, 27 perforators were found intraoperatively. With a sensitivity and positive predictive value of 93 % and 100 %, respectively, ICG was superior to the ultrasound-based techniques (DOP: 82 %/82 %; CDS: 89 %/86 %). With regard to spacial perforator localization in the ICGA-group, compared with the DOP- ( $p = 0.001$ ,  $\alpha = 1$  %) and COL-group ( $p = 0.014$ ,  $\alpha = 4$  %) and time expenditure ( $p < 0,0001$ ), ICG proved to be statistically significantly superior to ultrasound-based systems. ICG also showed higher values in the investigator-based estimate of assessability, but this difference was not statistically different to the other groups.

*Conclusion:* ICG is suited for preoperative perforator localization at the lateral lower thigh and is superior to ultrasound-based techniques.

**Key words:** perforators · free fibula flap · microvascular reconstruction · color duplex sonography · Doppler sonography · Indocyanine Green fluorescence angiography · clinical study

## ANHANG

### LITERATURVERZEICHNIS

- Ang, E., Black, C., Irish, J., Brown, D. H., Gullane, P., O'Sullivan, B. und Neligan, P. C. (2003). Reconstructive options in the treatment of osteoradionecrosis of the craniomaxillofacial skeleton. *Br J Plast Surg* **56**(2): 92-99.
- Aoki, S., Tanuma, K., Iwakiri, I., Mizuno, H., Ogawa, R., Ozawa, H. und Hyakusoku, H. (2008). Clinical and vascular anatomical study of distally based sural flap. *Ann Plast Surg* **61**(1): 73-78.
- Azuma, R., Morimoto, Y., Masumoto, K., Nambu, M., Takikawa, M., Yanagibayashi, S., Yamamoto, N., Kikuchi, M. und Kiyosawa, T. (2008). Detection of skin perforators by indocyanine green fluorescence nearly infrared angiography. *Plast Reconstr Surg* **122**(4): 1062-1067.
- Bak, M., Jacobson, A. S., Buchbinder, D. und Urken, M. L. (2010). Contemporary reconstruction of the mandible. *Oral Oncol* **46**(2): 71-76.
- Bardenheuer (1892). Resektion des Unterkiefers und Resektion des Oberkiefers. *Langenbecks Arch. klin. Chir.* **44**: 604.
- Benya, R., Quintana, J. und Brundage, B. (1989). Adverse reactions to indocyanine green: a case report and a review of the literature. *Cathet Cardiovasc Diagn* **17**(4): 231-233.
- Bigdeli, A. K., Gazyakan, E., Schmidt, V. J., Hernekamp, F. J., Harhaus, L., Henzler, T., Kremer, T., Kneser, U. und Hirche, C. (2016). Indocyanine Green Fluorescence for Free-Flap Perfusion Imaging Revisited: Advanced Decision Making by Virtual Perfusion Reality in Visionsense Fusion Imaging Angiography. *Surg Innov* **23**(3): 249-260.
- Blondeel, P. N., Beyens, G., Verhaeghe, R., Van Landuyt, K., Tonnard, P., Monstrey, S. J. und Matton, G. (1998). Doppler flowmetry in the planning of perforator flaps. *Br J Plast Surg* **51**(3): 202-209.
- Blümer-Schwinum, B., Reuß, W., Schenk, D. (1995). *Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
- Chaput, B., Bertheuil, N., Gandolfi, S., Grolleau, J. L. und Herlin, C. (2015). Perforator detection with a hand-held Doppler device: importance of the learning curve. *Burns* **41**(1): 197.
- Chen, Z. W. und Yan, W. (1983). The study and clinical application of the osteocutaneous flap of fibula. *Microsurgery* **4**(1): 11-16.
- Chronopoulos, A., Zarra, T., Ehrenfeld, M. und Otto, S. (2018). Osteoradionecrosis of the jaws: definition, epidemiology, staging and clinical and radiological findings. A concise review. *Int Dent J* **68**(1): 22-30.
- Cina, A., Barone-Adesi, L., Rinaldi, P., Cipriani, A., Salgarello, M., Masetti, R. und Bonomo, L. (2013). Planning deep inferior epigastric perforator flaps for breast reconstruction: a comparison between multidetector computed tomography and magnetic resonance angiography. *Eur Radiol* **23**(8): 2333-2343.
- Clemenza, J. W., Rogers, S. und Magennis, P. (2000). Pre-operative evaluation of the lower extremity prior to microvascular free fibula flap harvest. *Ann R Coll Surg Engl* **82**(2): 122-127.
- Cohen, A., Laviv, A., Berman, P., Nashef, R. und Abu-Tair, J. (2009). Mandibular reconstruction using stereolithographic 3-dimensional printing modeling technology. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* **108**(5): 661-666.
- Cordeiro, P. G. und Hidalgo, D. A. (1995). Conceptual considerations in mandibular reconstruction. *Clin Plast Surg* **22**(1): 61-69.
- David, D. J., Tan, E., Katsaros, J. und Sheen, R. (1988). Mandibular reconstruction with vascularized iliac crest: a 10-year experience. *Plast Reconstr Surg* **82**(5): 792-803.
- Davis, D. D., Hanley, M. E. und Cooper, J. S. (2020). Osteoradionecrosis. In: "[StatPearls](#)", ((Hrsg.). Treasure Island (FL). 2020.
- de Oliveira, J. G., Beck, J., Seifert, V., Teixeira, M. J. und Raabe, A. (2007). Assessment of flow in perforating arteries during intracranial aneurysm surgery using intraoperative near-infrared indocyanine green videoangiography. *Neurosurgery* **61**(3 Suppl): 63-72; discussion 72-63.
- Disa, J. J., Cordeiro, P. G. und Hidalgo, D. A. (1999). Efficacy of conventional monitoring techniques in free tissue transfer: an 11-year experience in 750 consecutive cases. *Plast Reconstr Surg* **104**(1): 97-101.
- Donski, P. K. und Fogdestam, I. (1983). Distally based fasciocutaneous flap from the sural region. A preliminary report. *Scand J Plast Reconstr Surg* **17**(3): 191-196.

- Eckardt, A. und Swennen, G. R. (2005). Virtual planning of composite mandibular reconstruction with free fibula bone graft. *J Craniofac Surg* **16**(6): 1137-1140.
- Ensat, F., Babl, M., Conz, C., Rueth, M. J., Greindl, M., Fichtl, B., Herzog, G., Ussmueller, J. und Spies, M. (2012). The efficacy of color duplex sonography in preoperative assessment of anterolateral thigh flap. *Microsurgery* **32**(8): 605-610.
- Essig, H., Rana, M., Kokemueller, H., von See, C., Ruecker, M., Tavassol, F. und Gellrich, N. C. (2011). Pre-operative planning for mandibular reconstruction - a full digital planning workflow resulting in a patient specific reconstruction. *Head Neck Oncol* **3**: 45.
- Fichter, A. M. (2015). "Entwicklung eines extrakorporalen Perfusionssystems zur Vitalerhaltung freier Gewebetransplantate im Kleintiermodell, Inaugural-Dissertation". T. U. München.
- Fichter, A. M., Borgmann, A., Ritschl, L. M., Mitchell, D. A., Wagenpfeil, S., Dornseifer, U., Wolff, K. D. und Mücke, T. (2014). Perforator flaps--how many perforators are necessary to keep a flap alive? *Br J Oral Maxillofac Surg* **52**(5): 432-437.
- Fichter, A. M., Ritschl, L. M., Georg, R., Kolk, A., Kesting, M. R., Wolff, K. D. und Mücke, T. (2019). Effect of Segment Length and Number of Osteotomy Sites on Cancellous Bone Perfusion in Free Fibula Flaps. *J Reconstr Microsurg* **35**(2): 108-116.
- Fichter, A. M., von Bomhard, A., Grill, F. D., Georg, R., Frohwitter, G., Kesting, M. R., Kehl, V., Wolff, K. D. und Ritschl, L. M. (2022). Preoperative Peroneal Artery Perforator Mapping Using Indocyanine Green Angiography: A Prospective Clinical Trial. *Plast Reconstr Surg* **149**(6): 1193e-1197e.
- Frodel, J. L., Jr., Funk, G. F., Capper, D. T., Fridrich, K. L., Blumer, J. R., Haller, J. R. und Hoffman, H. T. (1993). Osseointegrated implants: a comparative study of bone thickness in four vascularized bone flaps. *Plast Reconstr Surg* **92**(3): 449-455; discussion 456-448.
- Fukaya, E., Grossman, R. F., Saloner, D., Leon, P., Nozaki, M. und Mathes, S. J. (2007). Magnetic resonance angiography for free fibula flap transfer. *J Reconstr Microsurg* **23**(4): 205-211.
- Fukaya, E., Saloner, D., Leon, P., Wintermark, M., Grossman, R. F. und Nozaki, M. (2010). Magnetic resonance angiography to evaluate septocutaneous perforators in free fibula flap transfer. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* **63**(7): 1099-1104.
- Fülöp M, B. K., Kásler M. (2009). Role of fibula in replacement of mandible. *Magy Onkol.* 2009 Sep;53(3):259-62. doi: 10.1556/MOnkol.53.2009.3.4.
- Futran, N. D., Stack, B. C., Jr. und Payne, L. P. (1997). Use of color Doppler flow imaging for preoperative assessment in fibular osteoseptocutaneous free tissue transfer. *Otolaryngol Head Neck Surg* **117**(6): 660-663.
- Futran, N. D., Stack, B. C., Jr. und Zaccardi, M. J. (1998). Preoperative color flow Doppler imaging for fibula free tissue transfers. *Ann Vasc Surg* **12**(5): 445-450.
- Garvey, P. B., Chang, E. I., Selber, J. C., Skoracki, R. J., Madewell, J. E., Liu, J., Yu, P. und Hanasono, M. M. (2012). A prospective study of preoperative computed tomographic angiographic mapping of free fibula osteocutaneous flaps for head and neck reconstruction. *Plast Reconstr Surg* **130**(4): 541e-549e.
- Gilbert, A. (1981). Free vascularized bone grafts. *Int Surg* **66**(1): 27-31.
- Gunnarsson, G. L., Jackson, I. T. und Thomsen, J. B. (2014). Freestyle facial perforator flaps-a safe reconstructive option for moderate-sized facial defects. *Eur J Plast Surg* **37**: 315-318.
- Gunnarsson, G. L., Jackson, I. T., Westvik, T. S. und Thomsen, J. B. (2015). The freestyle pedicle perforator flap: a new favorite for the reconstruction of moderate-sized defects of the torso and extremities. *Eur J Plast Surg* **38**: 31-36.
- Gunnarsson, G. L., Tei, T. und Thomsen, J. B. (2016). Color Doppler Ultrasonography-Targeted Perforator Mapping and Angiosome-Based Flap Reconstruction. *Ann Plast Surg* **77**(4): 464-468.
- Hallock, G. G. (2003). Doppler sonography and color duplex imaging for planning a perforator flap. *Clin Plast Surg* **30**(3): 347-357, v-vi.
- Hallock, G. G. (2007). Muscle perforator flaps. *Ann Plast Surg* **58**(1): 27-33.
- Hallock, G. G. (2009). Preservation of hand function using muscle perforator flaps. *Hand (N Y)* **4**(1): 38-43.
- Hidalgo, D. A. (1989). Fibula free flap: a new method of mandible reconstruction. *Plast Reconstr Surg* **84**(1): 71-79.
- Hidalgo, D. A., Disa, J. J., Cordeiro, P. G. und Hu, Q. Y. (1998). A review of 716 consecutive free flaps for oncologic surgical defects: refinement in donor-site selection and technique. *Plast Reconstr Surg* **102**(3): 722-732; discussion 733-724.
- Holm, C. (2010). Clinical Applications of icg Fluorescence Imaging in Plastic and Reconstructive Surgery. *The Open Surgical Oncology Journal*: 37-47.

- Holm, C., Dornseifer, U., Sturtz, G., Basso, G., Schuster, T. und Ninkovic, M. (2010a). The intrinsic transit time of free microvascular flaps: clinical and prognostic implications. *Microsurgery* **30**(2): 91-96.
- Holm, C., Dornseifer, U., Sturtz, G. und Ninkovic, M. (2010b). Sensitivity and specificity of ICG angiography in free flap reexploration. *J Reconstr Microsurg* **26**(5): 311-316.
- Holm, C., Mayr, M., Hofter, E., Becker, A., Pfeiffer, U. J. und Muhlbauer, W. (2002a). Intraoperative evaluation of skin-flap viability using laser-induced fluorescence of indocyanine green. *Br J Plast Surg* **55**(8): 635-644.
- Holm, C., Mayr, M., Hofter, E., Dornseifer, U. und Ninkovic, M. (2009). Assessment of the patency of microvascular anastomoses using microscope-integrated near-infrared angiography: a preliminary study. *Microsurgery* **29**(7): 509-514.
- Holm, C., Tegeler, J., Mayr, M., Becker, A., Pfeiffer, U. J. und Muhlbauer, W. (2002b). Monitoring free flaps using laser-induced fluorescence of indocyanine green: a preliminary experience. *Microsurgery* **22**(7): 278-287.
- Hölzle, F., Franz, E. P., von Diepenbroick, V. H. und Wolff, K. D. (2003). [Evaluation of the lower leg vessels before microsurgical fibula transfer. Magnetic resonance angiography versus digital subtraction angiography]. *Mund Kiefer Gesichtschir* **7**(4): 246-253.
- Hölzle, F., Ristow, O., Rau, A., Mücke, T., Loeffelbein, D. J., Mitchell, D. A., Wolff, K. D. und Kesting, M. R. (2011). Evaluation of the vessels of the lower leg before microsurgical fibular transfer. Part I: anatomical variations in the arteries of the lower leg. *Br J Oral Maxillofac Surg* **49**(4): 270-274.
- Hou C., C. S., Lin J., Song D. (2015). Peroneal Artery Perforator Flap. In: *Surgical Atlas of Perforator Flaps.*, Springer, Dordrecht, *Surgical Atlas of Perforator Flaps.*, Springer, Dordrecht.
- Ibrahim, R. M., Gunnarsson, G. L., Akram, J., Sorensen, J. A. und Thomsen, J. B. (2018). Color Doppler ultrasonography targeted reconstruction using pedicled perforator flaps-a systematic review and meta-analysis. *Eur J Plast Surg* **41**(5): 495-504.
- ICG-PULSION "Fachinformation ICG-PULSION® Medical Systems AG".
- Ishiyama, R., Fujita, M., Furuya, M., Banda, C. und Narushima, M. (2018). Skin perforator mapping method for anterolateral thigh flap using indocyanine green angiography. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* **71**(10): e64.
- Jacobson, A. S., Khorsandi, A. S., Buchbinder, D. und Urken, M. L. (2009). Asymptomatic lower extremity deep venous thrombosis resulting in fibula free flap failure. *Laryngoscope* **119**(6): 1085-1087.
- Jakubietz, R. G., Schmidt, K., Bernuth, S., Meffert, R. H. und Jakubietz, M. G. (2019). Evaluation of the Intraoperative Blood Flow of Pedicled Perforator Flaps Using Indocyanine Green-fluorescence Angiography. *Plast Reconstr Surg Glob Open* **7**(9): e2462.
- Jallali, N., Ridha, H. und Butler, P. E. (2005). Postoperative monitoring of free flaps in UK plastic surgery units. *Microsurgery* **25**(6): 469-472.
- Jewer, D. D., Boyd, J. B., Manktelow, R. T., Zuker, R. M., Rosen, I. B., Gullane, P. J., Rotstein, L. E. und Freeman, J. E. (1989). Orofacial and mandibular reconstruction with the iliac crest free flap: a review of 60 cases and a new method of classification. *Plast Reconstr Surg* **84**(3): 391-403; discussion 404-395.
- Jones, N. F., Monstrey, S. und Gambier, B. A. (1996). Reliability of the fibular osteocutaneous flap for mandibular reconstruction: anatomical and surgical confirmation. *Plast Reconstr Surg* **97**(4): 707-716; discussion 717-708.
- Jones NF, S. W., Mears DC, Jupiter JB, Grossman A. (1988). The "double barrel" free vascularized fibular bone graft. *Plast Reconstr Surg.* 1988 Mar;**81**(3):378-85.
- Juergens, P., Krol, Z., Zeilhofer, H. F., Beinemann, J., Schicho, K., Ewers, R. und Klug, C. (2009). Computer simulation and rapid prototyping for the reconstruction of the mandible. *J Oral Maxillofac Surg* **67**(10): 2167-2170.
- Khan, U. D. und Miller, J. G. (2007). Reliability of handheld Doppler in planning local perforator-based flaps for extremities. *Aesthetic Plast Surg* **31**(5): 521-525.
- Kim, M. G., Lee, S. T., Park, J. Y. und Choi, S. W. (2015). Reconstruction with fibular osteocutaneous free flap in patients with mandibular osteoradionecrosis. *Maxillofac Plast Reconstr Surg* **37**(1): 7.
- Koshima, I. und Soeda, S. (1989). Inferior epigastric artery skin flaps without rectus abdominis muscle. *Br J Plast Surg* **42**(6): 645-648.
- Kumar, B. P., Venkatesh, V., Kumar, K. A., Yadav, B. Y. und Mohan, S. R. (2016). Mandibular Reconstruction: Overview. *J Maxillofac Oral Surg* **15**(4): 425-441.

- Kuo, Y. R., Shih, H. S., Chen, C. C., Boca, R., Hsu, Y. C., Su, C. Y., Jeng, S. F. und Wei, F. C. (2010). Free fibula osteocutaneous flap with soleus muscle as a chimeric flap for reconstructing mandibular segmental defect after oral cancer ablation. *Ann Plast Surg* **64**(6): 738-742.
- La Padula, S., Hersant, B. und Meningaud, J. P. (2018). Intraoperative use of indocyanine green angiography for selecting the more reliable perforator of the anterolateral thigh flap: A comparison study. *Microsurgery* **38**(7): 738-744.
- Lee, B. T., Hutteman, M., Gioux, S., Stockdale, A., Lin, S. J., Ngo, L. H. und Frangioni, J. V. (2010a). The FLARE intraoperative near-infrared fluorescence imaging system: a first-in-human clinical trial in perforator flap breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg* **126**(5): 1472-1481.
- Lee, B. T., Matsui, A., Hutteman, M., Lin, S. J., Winer, J. H., Laurence, R. G. und Frangioni, J. V. (2010b). Intraoperative near-infrared fluorescence imaging in perforator flap reconstruction: current research and early clinical experience. *J Reconstr Microsurg* **26**(1): 59-65.
- Lethaus, B., Loberg, C., Kloss-Brandstatter, A., Bartella, A. K., Steiner, T., Modabber, A., Hölzle, F. und Teichmann, J. (2017). Color duplex ultrasonography versus handheld Doppler to plan anterior lateral thigh flaps. *Microsurgery* **37**(5): 388-393.
- Lin, P. Y., Lin, K. C. und Jeng, S. F. (2011). Oromandibular reconstruction: the history, operative options and strategies, and our experience. *ISRN Surg* **2011**: 824251.
- Liu, D. Z., Mathes, D. W., Zenn, M. R. und Neligan, P. C. (2011). The application of indocyanine green fluorescence angiography in plastic surgery. *J Reconstr Microsurg* **27**(6): 355-364.
- Marx, R. E. (1983). Osteoradionecrosis: a new concept of its pathophysiology. *J Oral Maxillofac Surg* **41**(5): 283-288.
- Marx, R. E. und Johnson, R. P. (1987). Studies in the radiobiology of osteoradionecrosis and their clinical significance. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* **64**(4): 379-390.
- Masia, J., Clavero, J. A., Larranaga, J. R., Alomar, X., Pons, G. und Serret, P. (2006). Multidetector-row computed tomography in the planning of abdominal perforator flaps. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* **59**(6): 594-599.
- Mathes, D. W. und Neligan, P. C. (2010). Current techniques in preoperative imaging for abdomen-based perforator flap microsurgical breast reconstruction. *J Reconstr Microsurg* **26**(1): 3-10.
- Matsui, A., Lee, B. T., Winer, J. H., Kianzad, V. und Frangioni, J. V. (2009a). Image-guided perforator flap design using invisible near-infrared light and validation with x-ray angiography. *Ann Plast Surg* **63**(3): 327-330.
- Matsui, A., Lee, B. T., Winer, J. H., Laurence, R. G. und Frangioni, J. V. (2009b). Quantitative assessment of perfusion and vascular compromise in perforator flaps using a near-infrared fluorescence-guided imaging system. *Plast Reconstr Surg* **124**(2): 451-460.
- Matsui, A., Lee, B. T., Winer, J. H., Laurence, R. G. und Frangioni, J. V. (2009c). Submental perforator flap design with a near-infrared fluorescence imaging system: the relationship among number of perforators, flap perfusion, and venous drainage. *Plast Reconstr Surg* **124**(4): 1098-1104.
- Matsui, A., Lee, B. T., Winer, J. H., Vooght, C. S., Laurence, R. G. und Frangioni, J. V. (2009d). Real-time intraoperative near-infrared fluorescence angiography for perforator identification and flap design. *Plast Reconstr Surg* **123**(3): 125e-127e.
- Menck, S. A. (1992). Periosteal and endosteal blood supply of the human fibula and its clinical importance. *Acta Anat (Basel)*. 1992;145(4):400-5.
- Miles, B. A., Goldstein, D. P., Gilbert, R. W. und Gullane, P. J. (2010). Mandible reconstruction. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* **18**(4): 317-322.
- Miyamoto, S., Kayano, S., Fujiki, M., Chuman, H., Kawai, A. und Sakuraba, M. (2014). Early Mobilization after Free-flap Transfer to the Lower Extremities: Preferential Use of Flow-through Anastomosis. *Plast Reconstr Surg Glob Open* **2**(3): e127.
- Mordon, S., Devoisselle, J. M., Soulie-Begu, S. und Desmettre, T. (1998). Indocyanine green: physicochemical factors affecting its fluorescence in vivo. *Microvasc Res* **55**(2): 146-152.
- Mücke, T., Fichter, A. M., Schmidt, L. H., Mitchell, D. A., Wolff, K. D. und Ritschl, L. M. (2017). Indocyanine green videoangiography-assisted prediction of flap necrosis in the rat epigastric flap using the flow((R)) 800 tool. *Microsurgery* **37**(3): 235-242.
- Mücke, T., Hapfelmeier, A., Schmidt, L. H., Fichter, A. M., Kanatas, A., Wolff, K. D. und Ritschl, L. M. (2020). A comparative analysis using flowmeter, laser-Doppler spectroscopy, and indocyanine green-videoangiography for detection of vascular stenosis in free flaps. *Sci Rep* **10**(1): 939.
- Mücke, T., Ritschl, L. M., Roth, M., Gull, F. D., Rau, A., Grill, S., Kesting, M. R., Wolff, K. D. und Loeffelbein, D. J. (2016). Predictors of free flap loss in the head and neck region: A four-year retrospective study with 451 microvascular transplants at a single centre. *J Craniomaxillofac Surg* **44**(9): 1292-1298.

- Munder, B., Andree, C., Witzel, C., Fertsch, S., Stambera, P., Schulz, T., Fleischer, O., Hagouan, M., Gruter, L., Aufmesser, B., Staemmler, K., Kornetka, J., Aldeeri, M., Seidenstucker, K., Abu-Ghazaleh, A. und Wolter, A. (2020). The DIEP Flap as Well-established Method of Choice for Autologous Breast Reconstruction with a Low Complication Rate - Retrospective Single-centre 10-Year Experience. *Geburtshilfe Frauenheilkd* **80**(6): 628-638.
- Muntean, M. V., Muntean, V., Ardelean, F. und Georgescu, A. (2015). Dynamic perfusion assessment during perforator flap surgery: an up-to-date. *Clujul Med* **88**(3): 293-297.
- Onoda, S., Azumi, S., Hasegawa, K. und Kimata, Y. (2013). Preoperative identification of perforator vessels by combining MDCT, doppler flowmetry, and ICG fluorescent angiography. *Microsurgery* **33**(4): 265-269.
- Ott, P. (1998). Hepatic elimination of indocyanine green with special reference to distribution kinetics and the influence of plasma protein binding. *Pharmacol Toxicol* **83 Suppl 2**: 1-48.
- Otte, M., Andree, C., Hagouan, M., Richrath, P., Abu-Ghazaleh, A. und Munder, B. (2015). [The DIEP Flap as Method of Choice in Breast Reconstruction - Results and Protocol for Successful Reconstruction]. *Handchir Mikrochir Plast Chir* **47**(4): 222-227.
- Paumgartner, G. (1975). The handling of indocyanine green by the liver. *Schweiz Med Wochenschr* **105**(17 Suppl): 1-30.
- Pavlov, B. L. (1974). [Classification of mandibular defects]. *Stomatologija (Mosk)* **53**(5): 43-46.
- Pestana, I. A., Coan, B., Erdmann, D., Marcus, J., Levin, L. S. und Zenn, M. R. (2009). Early experience with fluorescent angiography in free-tissue transfer reconstruction. *Plast Reconstr Surg* **123**(4): 1239-1244.
- Pestana, I. A., Crantford, J. C. und Zenn, M. R. (2014). Correlation between Abdominal Perforator Vessels Identified with Preoperative Computed Tomography Angiography and Intraoperative Fluorescent Angiography in the Microsurgical Breast Reconstruction Patient. *J Reconstr Microsurg* **30**(5): e1.
- Pestana, I. A. und Zenn, M. R. (2014). Correlation between abdominal perforator vessels identified with preoperative CT angiography and intraoperative fluorescent angiography in the microsurgical breast reconstruction patient. *Ann Plast Surg* **72**(6): S144-149.
- Prantl, L., Pfeifer, C., Geis, S., Gosau, M. und Jung, E. M. (2011). Osteocutaneous free flaps: a critical analysis of quantitative evaluation of bone microcirculation with contrast-enhanced high resolution ultrasound (hrCEUS) and TIC analysis. *Clin Hemorheol Microcirc* **49**(1-4): 251-259.
- Pratt, G. F., Rozen, W. M., Chubb, D., Ashton, M. W., Alonso-Burgos, A. und Whitaker, I. S. (2012). Preoperative imaging for perforator flaps in reconstructive surgery: a systematic review of the evidence for current techniques. *Ann Plast Surg* **69**(1): 3-9.
- Raabe, A., Beck, J. und Seifert, V. (2005). Technique and image quality of intraoperative indocyanine green angiography during aneurysm surgery using surgical microscope integrated near-infrared video technology. *Zentralbl Neurochir* **66**(1): 1-6; discussion 7-8.
- Ribuffo, D., Atzeni, M., Saba, L., Guerra, M., Mallarini, G., Proto, E. B., Grinsell, D., Ashton, M. W. und Rozen, W. M. (2010). Clinical study of peroneal artery perforators with computed tomographic angiography: implications for fibular flap harvest. *Surg Radiol Anat* **32**(4): 329-334.
- Ritschl, L. M., Fichter, A. M., Bomhard, A. V., Koerdts, S., Kehl, V., Kolk, A., Wolff, K. D. und Grill, F. D. (2020). Comparison between Different Perforator Imaging Modalities for the Anterolateral Thigh Perforator Flap Transfer: A Prospective Study. *J Reconstr Microsurg*.
- Ritschl, L. M., Mücke, T., Fichter, A., Gull, F. D., Schmid, C., Duc, J. M. P., Kesting, M. R., Wolff, K. D. und Loeffelbein, D. J. (2017). Functional Outcome of CAD/CAM-Assisted versus Conventional Microvascular, Fibular Free Flap Reconstruction of the Mandible: A Retrospective Study of 30 Cases. *J Reconstr Microsurg* **33**(4): 281-291.
- Rommel, N., Kesting, M. R., Rohleder, N. H., Bauer, F. M. J., Wolff, K. D. und Weitz, J. (2017). Mandible reconstruction with free fibula flaps: Outcome of a cost-effective individual planning concept compared with virtual surgical planning. *J Craniomaxillofac Surg* **45**(8): 1246-1250.
- Rommel, N., Kesting, M. R., Rohleder, N. H., Wolff, K. D. und Weitz, J. (2018). Surgical management of severe osteoradionecrosis of the mandibular bone by using double free flap reconstruction. *J Craniomaxillofac Surg* **46**(1): 148-154.
- Rozen, W. M., Ashton, M. W., Stella, D. L., Phillips, T. J., Grinsell, D. und Taylor, G. I. (2008). The accuracy of computed tomographic angiography for mapping the perforators of the deep inferior epigastric artery: a blinded, prospective cohort study. *Plast Reconstr Surg* **122**(4): 1003-1009.
- Rozen, W. M., Paddle, A. M., Chubb, D., Wilson, J., Grinsell, D. und Ashton, M. W. (2012). Guiding local perforator flaps with preoperative imaging: revealing perforator anatomy to improve flap design. *Plast Reconstr Surg* **130**(1): 130-134.

- Sacks, J. M., Nguyen, A. T., Broyles, J. M., Yu, P., Valerio, I. L. und Baumann, D. P. (2012). Near-infrared laser-assisted indocyanine green imaging for optimizing the design of the anterolateral thigh flap. *Eplasty* **12**: e30.
- Saint-Cyr, M., Schaverien, M. V. und Rohrich, R. J. (2009). Perforator flaps: history, controversies, physiology, anatomy, and use in reconstruction. *Plast Reconstr Surg* **123**(4): 132e-145e.
- Schuderer, J. G., Meier, J. K., Klingelhoffer, C., Gottsauner, M., Reichert, T. E., Wendl, C. M. und Ettl, T. (2020). Magnetic resonance angiography for free fibula harvest: anatomy and perforator mapping. *Int J Oral Maxillofac Surg* **49**(2): 176-182.
- Schultz, B. D., Sosin, M., Nam, A., Mohan, R., Zhang, P., Khalifian, S., Vranis, N., Manson, P. N., Bojovic, B. und Rodriguez, E. D. (2015). Classification of mandible defects and algorithm for microvascular reconstruction. *Plast Reconstr Surg* **135**(4): 743e-754e.
- Schusterman, M. A., Reece, G. P., Kroll, S. S. und Weldon, M. E. (1991). Use of the AO plate for immediate mandibular reconstruction in cancer patients. *Plast Reconstr Surg* **88**(4): 588-593.
- Shaw, R. J., Batstone, M. D., Blackburn, T. K. und Brown, J. S. (2010). Preoperative Doppler assessment of perforator anatomy in the anterolateral thigh flap. *Br J Oral Maxillofac Surg* **48**(6): 419-422.
- Souza, D., Lin, H., Henderson, E. R., Samkoe, K. S. und Pogue, B. W. (2016). Review of fluorescence guided surgery systems: identification of key performance capabilities beyond indocyanine green imaging. *J Biomed Opt* **21**(8): 80901.
- Still, J., Law, E., Dawson, J., Bracci, S., Island, T. und Holtz, J. (1999). Evaluation of the circulation of reconstructive flaps using laser-induced fluorescence of indocyanine green. *Ann Plast Surg* **42**(3): 266-274.
- Sullivan, M. J., Baker, S. R., Crompton, R. und Smith-Wheelock, M. (1989). Free scapular osteocutaneous flap for mandibular reconstruction. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* **115**(11): 1334-1340.
- Taylor, G. I., Miller, G. D. und Ham, F. J. (1975). The free vascularized bone graft. A clinical extension of microvascular techniques. *Plast Reconstr Surg* **55**(5): 533-544.
- Taylor, S. R. und Jorgensen, J. B. (2015). Use of fluorescent angiography to assess donor site perfusion prior to free tissue transfer. *Laryngoscope* **125**(6): E192-197.
- Teubner, P. (2011). Untere Extremität. Die Gefäße. In: "Kurzlehrbuch Anatomie und Embryologie" Bommas-Ebert, U., Teubner, P., Voß, R. (Hrsg.), Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New York, 3. Auflage, 222-226
- Thome, J. C. M. (2002). "Das mikrovaskuläre Fibulatransplantat in der Mund-, Kiefer- und Gaslights – seine Literaturübersicht. I.-D. z. E. d. z. Doktorwürde."
- Urken, M. L., Buchbinder, D., Costantino, P. D., Sinha, U., Okay, D., Lawson, W. und Biller, H. F. (1998). Oromandibular reconstruction using microvascular composite flaps: report of 210 cases. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* **124**(1): 46-55.
- Urken, M. L., Vickery, C., Weinberg, H., Buchbinder, D., Lawson, W. und Biller, H. F. (1989). The internal oblique-iliac crest osseomyocutaneous free flap in oromandibular reconstruction. Report of 20 cases. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* **115**(3): 339-349.
- Urken, M. L., Weinberg, H., Vickery, C., Buchbinder, D., Lawson, W. und Biller, H. F. (1991). Oromandibular reconstruction using microvascular composite free flaps. Report of 71 cases and a new classification scheme for bony, soft-tissue, and neurologic defects. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* **117**(7): 733-744.
- Wade, R. G., Watford, J., Wormald, J. C. R., Bramhall, R. J. und Figus, A. (2018). Perforator mapping reduces the operative time of DIEP flap breast reconstruction: A systematic review and meta-analysis of preoperative ultrasound, computed tomography and magnetic resonance angiography. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* **71**(4): 468-477.
- Wei, F. C., Chen, H. C., Chuang, C. C. und Noordhoff, M. S. (1986). Fibular osteoseptocutaneous flap: anatomic study and clinical application. *Plast Reconstr Surg* **78**(2): 191-200.
- Weitz, J., Bauer, F. J., Hapfelmeier, A., Rohleder, N. H., Wolff, K. D. und Kesting, M. R. (2016). Accuracy of mandibular reconstruction by three-dimensional guided vascularised fibular free flap after segmental mandibulectomy. *Br J Oral Maxillofac Surg* **54**(5): 506-510.
- Weitz, J., Kreutzer, K., Bauer, F. J., Wolff, K. D., Nobis, C. P. und Kesting, M. R. (2015). Sandwich flaps as a feasible solution for the management of huge mandibular composite tissue defects. *J Craniomaxillofac Surg* **43**(9): 1769-1775.
- Wieser K, M. K., Seeli F, Fuchs B. (2013). Autologous double-barrel vascularized fibula bone graft for arthrodesis of the shoulder after tumor resection. *Arch Orthop Trauma Surg* **133**(9):1219-24. doi: [10.1007/s00402-013-1795-5](https://doi.org/10.1007/s00402-013-1795-5).

- Wolff, K. D., Hölzle, F., Kolk, A., Hohlweg-Majert, B., Steiner, T. und Kesting, M. R. (2011). Raising the osteocutaneous fibular flap for oral reconstruction with reduced tissue alteration. *J Oral Maxillofac Surg* **69**(6): e260-267.
- Yilmaz, M., Vayvada, H., Menderes, A., Demirdover, C. und Kizilkaya, A. (2008). A comparison of vascularized fibular flap and iliac crest flap for mandibular reconstruction. *J Craniofac Surg* **19**(1): 227-234.
- Yu, P. und Youssef, A. (2006). Efficacy of the handheld Doppler in preoperative identification of the cutaneous perforators in the anterolateral thigh flap. *Plast Reconstr Surg* **118**(4): 928-933; discussion 934-925.

## ABBILDUNGS- UND TABELLENVERZEICHNIS

### *Abbildungen*

|  |    |
|--|----|
| Abbildung 1: Algorithmus zur Planung mikrovaskulärer Fibulatransplantate .....                       | 11 |
| Abbildung 2: Funktionsweise der Indocyaningrün-Fluoreszenzangiographie .....                         | 21 |
| Abbildung 3: Untersuchungsalgorithmus zur Lokalisation der Perforatoren .....                        | 25 |
| Abbildung 4: Standardisiertes Aufbringen der Übertragungsfolie .....                                 | 26 |
| Abbildung 5: Standardisiertes Doppler-sonographisches Vorgehen bei der Suche nach Perforatoren ..... | 28 |
| Abbildung 6: System zur Registrierung fluoreszenzangiographischer Daten .....                        | 30 |
| Abbildung 7: Indocyaningrün-fluoreszenzangiographische Darstellung von Perforatoren .....            | 31 |
| Abbildung 8: Likert-Skala zur Beurteilbarkeit der erhobenen Ergebnisse durch den Untersucher .....   | 33 |
| Abbildung 9: Übereinstimmung der lokalisierten Perforatorzahl mit der tatsächlichen Anzahl .....     | 39 |
| Abbildung 10: Abweichung der Perforatorlokalisationen von der Referenz (in $\Delta$ mm)....          | 40 |
| Abbildung 11: Die optimale Untersuchungsmodalität.....   | 54 |

## Tabellen

|   |    |
|---|----|
| Tabelle 1: Patientenkollektiv und Risikofaktoren .....  | 36 |
| Tabelle 2: Anzahl Perforatoren Doppler-Sonographie vs. intraoperative Darstellung....                       | 37 |
| Tabelle 3: Anzahl Perforatoren Farb-Duplex-Sonographie vs. Intraoperative Darstellung<br>.....              | 37 |
| Tabelle 4: Anzahl Perforatoren ICG Fluoreszenzangiographie vs. Intraoperative Darstel-<br>lung .....        | 38 |
| Tabelle 5: Perforatorzahl und Abweichung von der Referenz ( $\Delta$ mm).....                               | 39 |
| Tabelle 6: Statistischer Vergleich der Modalitäten in Bezug auf die Lokalisation der Per-<br>foratoren..... | 40 |
| Tabelle 7: Statistischer Vergleich des Zeitaufwands für die Perforatordarstellung .....                     | 41 |
| Tabelle 8: Beurteilbarkeit der angewandten Untersuchungsmodalität.....                                      | 41 |
| Tabelle 9: Einfluss möglicher Störfaktoren auf die Messgenauigkeit .....                                    | 42 |

## **DANKSAGUNG**

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die zur Durchführung und zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Herrn Univ.-Prof. Dr. Dr. K.-D. Wolff danke ich herzlich für die Überlassung dieses spannenden Themas sowie für die Möglichkeit, das Vergnügen und die Ehre, mit seinem Team aus hervorragenden Ärzten zusammenzuarbeiten.

Mein ganz besonderer Dank geht an Herrn PD Dr. Dr. A. Fichter für seine geduldige Unterstützung, konstruktive Kritik und zielgerichtete Motivation bei der Verwirklichung dieser Arbeit, für die gute Kooperation und vor allem für das inspirierende Vorbild.

Herrn PD Dr. Dr. Thomas Mücke danke ich für die nette Betreuung, die jederzeit gewährte freundliche Unterstützung und die anregende Einführung in den faszinierenden Bereich der Mikrochirurgie.

Herrn PD Dr. Dr. O. Bissinger und Herrn PD Dr. Dr. L. Ritschl danke ich herzlich für die gute Zusammenarbeit und für die Hilfsbereitschaft während mehrerer Operationen.

Herzlich sei auch den OP-Schwestern und Mitarbeitern gedankt.

Meiner Mutter, die mir stets zur Seite stand, danke ich für ihre bedingungslose Liebe, für ihre geleistete Hilfestellung, für ihren Glauben an mich und für die bewegende Motivation, unabhängig von der Situation.

Meiner Tochter danke ich ganz besonders für ihr unschätzbares, grenzenloses Verständnis und für die liebevolle Ermutigung in allen Umständen.