

T. Holzbach¹
C. Taskov¹
J. Henke²
R. Busch³
B. Gänsbacher²
E. Biemer¹
R. E. Giunta¹

Evaluation der Perfusion von Lappenplastiken mittels Laserfluoreszenz von Indocyaningrün

Evaluation of Perfusion in Skin Flaps by Laser-Induced Indocyanine Green Fluorescence

Zusammenfassung

Bei kritisch durchbluteten Lappenplastiken ist die Vorhersage der tatsächlich zu erwartenden Lappennekrose schwierig und selten exakt möglich. Daher wird in vielen Fällen später nekrotisches Gewebe nicht primär reseziert und die Behandlung dadurch verzögert. Die durch Laserlicht induzierte Fluoreszenz von Indocyaningrün (ICG) erlaubt eine topographische Darstellung der Perfusion in semiquantitativer Weise. Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die Vorhersagemöglichkeiten von Nekrosearealen mit dieser Methode unter definierten Versuchsbedingungen zu evaluieren und die Ergebnisse anschließend im klinischen Einsatz auf ihre Gültigkeit hin zu überprüfen. An 20 Sprague-Dawley-Ratten mit einem durchschnittlichen Gewicht von 365 g wurden überdimensionierte Lappenplastiken vom „Random-pattern“-Typ mit einem Länge-zu-Breite-Verhältnis von 4:1 (8 × 2 cm) auf der Bauchhaut gehoben und wieder eingenaht. Die Fluoreszenzmessung wurde direkt im Anschluss an die Operation durchgeführt. Nach sieben Tagen wurden Nekrose und überlebende Fläche der Lappen vermessen und die initiale Perfusion der später nekrotischen Lappenanteile ausgewertet. Zusätzlich wurden 41 Lappenplastiken an 39 Patienten untersucht (18 Hautlappen, 13 Muskellappen, 8 Replantationen). Der Perfusionsindex im überlebenden Teil der Lappenplastiken betrug durchschnittlich 62% des Perfusionsindex der lokalen Bauchhaut

Abstract

Prediction of necrosis in critically perfused skin flaps is difficult and rarely precise. An early detection of insufficiently perfused skin is highly desirable since it may lead to surgical decisions such as operative flap revision or early resection. The application of laser-induced indocyanine green (ICG) fluoroscopy allows an objective quantification of skin perfusion and a high topographical resolution. Aim of the present study is to determine a threshold value for flap perfusion under well-defined experimental conditions and test the validity of the results in the clinical application. Twenty overdimensioned random pattern flaps with a length to width ratio of 4:1 (8 × 2 cm) were dissected at the anterior abdominal wall of 20 male Sprague-Dawley rats weighing 365 g on average. ICG fluorescence was performed at the end of the operation by intravenous injection of 1 g ICG/kg bodyweight into a tail vein and digital recording. On the seventh postoperative day, both the necrotic and surviving areas of the flaps were measured and the ICG-fluorescence was analysed in the areas that had undergone necrosis. 41 flaps with areas of critical perfusion (18 skin flaps, 13 muscle flaps, 8 replantations) were analysed in 39 patients. The surviving part of the flap had a mean perfusion index of 62% compared to reference skin. The distal parts of the flap that necrotized during the experiment showed an average perfusion index of 19% postoperatively. Differences

Institutsangaben

¹ Abteilung für Plastische und Wiederherstellungschirurgie (Vorstand: Univ.-Prof. Dr. E. Biemer), Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München

² Institut für Experimentelle Onkologie und Therapieforchung (Vorstand: Univ.-Prof. Dr. B. Gänsbacher), Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München

³ Institut für Biomathematik und Medizinische Statistik (Vorstand: Univ.-Prof. Dr. A. Neiß), Technische Universität München

Korrespondenzadresse

Thomas Holzbach und Priv.-Doz. Dr. med. Riccardo E. Giunta · Abteilung für Plastische und Wiederherstellungschirurgie · Klinikum rechts der Isar · Technische Universität München · Ismaninger Straße 22 · 81675 München · E-mail: R.Giunta@lrz.tu-muenchen.de

Eingang des Manuskriptes: 15.7.2005 · **Angenommen:** 10.10.2005

Bibliografie

Handchir Mikrochir Plast Chir 2005; 37: 396–402 · © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York · ISSN 0722-1819 · DOI 10.1055/s-2005-872986

als Referenz. In der späteren Nekrosezone des Lappens konnte in der postoperativen Messung ein Perfusionsindex von durchschnittlich nur 19% festgestellt werden. Die Unterschiede waren statistisch hoch signifikant ($p < 0,001$). In der klinischen Untersuchung wiesen 13 Lappenplastiken einen Perfusionsindex von weniger als 25% im kritischen Areal auf. Elf davon entwickelten eine Teilnekrose, ein Lappen eine Totalnekrose. Die ICG-Fluoreszenz-Angiographie ermöglicht eine detaillierte topographische Analyse der Durchblutung von Lappenplastiken und eine Vorhersage der zu erwartenden Nekrose. Experimentell konnte ein Schwellenwert des Perfusionsindex von 25% ermittelt werden. Die klinischen Untersuchungen bestätigen diesen Schwellenwert.

Schlüsselwörter

Komplikation Lappenplastik · Monitoring Lappenplastik · ICG-Angiographie

were statistically significant ($p < 0.001$). In clinical application, a number of 13 flaps were found to have a perfusion index less than 25% in a region of critical perfusion. Eleven of these developed a partial necrosis in that region, one flap underwent total necrosis. Indocyanine green fluoroscopy allows a detailed topographical analysis of flap perfusion and the prediction of necrosis. Experimental findings presented a threshold value for the perfusion index of 25% which could be confirmed in clinical application.

Key words

Flap monitoring · indocyanine green fluoroscopy · flap necrosis · random pattern flap

Einleitung

Die Vorhersage von Nekrose hat in der Plastischen Chirurgie eine hohe klinische Relevanz. Das frühzeitige Erkennen einer schlecht durchbluteten Lappenplastik ermöglicht eine schnelle chirurgische Revision. Ein zuverlässiges Verfahren zur Quantifizierung der Durchblutung und zur Vorhersage von Nekrose könnte damit frühzeitige Entscheidungen ermöglichen. Die Suche nach verlässlichen und objektiven Methoden des Lappen-Monitorings hat in den letzten Jahren zu verschiedensten Entwicklungen geführt. Man unterscheidet zwischen Methoden des kontinuierlichen Lappen-Monitorings [11,16–18,28,29,31], die ihren Einsatz hauptsächlich in der Kontrolle nach Transplantation freier Lappen finden, und Verfahren, die eine topographische Evaluation der Durchblutung zu einem definierten Zeitpunkt ermöglichen [1,10,24,27]. Klinische Parameter wie die Rekapillarierungszeit, die Temperatur des Transplantats, die Farbe der Haut und eine Blutung nach Punktion sind einfach zu erhebende und aussagekräftige Hilfen im postoperativen Lappen-Monitoring, erlauben jedoch keine detaillierte topographische Darstellung der Durchblutungssituation. Objektive und kontinuierliche Techniken wie die Pulsoxymetrie [28], Laser-Doppler-Flowmetrie [10,29], die Messung der Partialdrücke von O_2 und CO_2 [11,16,17], Temperaturmessung [3,15,18] und andere Verfahren sind experimentell untersucht worden und haben nur an wenigen Abteilungen den Weg in die Klinik gefunden. Einige der Methoden erlauben bis zu einem gewissen Grad auch eine topographische Darstellung der Durchblutung, sind jedoch nur eingeschränkt zur Vorhersage der Nekroseentwicklung fähig. So scheint die Laser-Doppler-Flowmetrie das Überleben von Lappenplastiken zu unterschätzen und ist außerdem sehr empfindlich für kleinste Bewegungen während der Messung [10].

Die Untersuchung mittels Fluoreszein-Angiographie unmittelbar postoperativ unterschätzt ebenfalls das Ausmaß der überlebenden Fläche und resultiert in keiner akkuraten Vorhersage [2]: In Untersuchungen war die sich anfärbende Fläche regelmäßig kleiner als die letztendlich überlebende [5,23,25,26,30]. Fluoreszein diffundiert aus den Kapillaren in das Interstitium. In minder perfundiertem Gewebe bleibt allerdings die Gewebskonzentra-

tion über einen längeren Zeitraum unter der Blutkonzentration [26]. Andere Faktoren wie die lange Halbwertszeit der Substanz [15,27] und eine grundsätzlich erhöhte Kapillarpermeabilität in ischämischem Gewebe [20] müssen bei der Verwendung des Verfahrens bedacht werden.

Auch die Messung der Glukosekonzentration im Gewebe unterschätzt zum Zeitpunkt der Messung die letztlich überlebende Fläche des Lappens [24].

Neuere Untersuchungen beschäftigten sich mit der Einsatzmöglichkeit der laserinduzierten Fluoreszenz des Farbstoffs Indocyaningrün (ICG) im Gebiet der Plastischen Chirurgie [8,19]. Es zeigten sich einige Vorteile gegenüber der Fluoreszein-Angiographie [12] und die Durchführbarkeit bei allen Arten von Lappenplastiken [13]. In der Augenheilkunde ist die Methode seit vielen Jahren etabliert und wird seit den 1970er-Jahren zur Messung der retinalen Mikrozirkulation verwendet [6]. Auch zur Quantifizierung der Funktion von Leber und Herz wurde die Fluoreszenz dieses Farbstoffs benutzt [14,22].

Trotz vieler Innovationen und Verbesserungen ist ein Maß für die kritische Durchblutung von Lappenplastiken noch nicht definiert und quantifiziert worden. Vor diesem Hintergrund soll das Potenzial der Methode tierexperimentell und klinisch untersucht werden. In einem genau definierten experimentellen Versuchsaufbau [8] wird zunächst tierexperimentell die Möglichkeit der objektiven Quantifizierung der Durchblutung in überlebenden und zugrunde gehenden Arealen einer überdimensionierten Lappenplastik vom „Random-pattern“-Typ untersucht. Ziel ist die Bestimmung eines Schwellenwertes für die Perfusion, der eine genaue Vorhersage bezüglich Überleben oder Nekroseentwicklung eines Areals einer Lappenplastik ermöglicht. Die Ergebnisse des Tierexperiments sollen dann auf ihre Gültigkeit im klinischen Gebrauch hin untersucht werden.



Abb. 1 Messaufbau der ICG-Laserangiographie bei einer Patientin nach freier Skapula-Lappenplastik zur Korrektur einer posttraumatischen hemifazialen Atrophie rechts.

Material, Patienten und Methode

ICG-Fluoreszenz-Angiographie

Indocyaningrün (ICG-Pulsion®, Pulsion Medical Systems AG, München) ist ein in Deutschland zugelassenes, intravenös zu applizierendes Diagnostikum, das in der Herz-Kreislauf-, Mikrozirkulations- und Leberdiagnostik klinisch eingesetzt wird [6,14,22]. Indocyaningrün wird nach Injektion innerhalb von wenigen Sekunden nahezu vollständig an Globuline, vornehmlich an α 1-Lipoproteine gebunden. Eine extravasale Diffusion wird nicht beobachtet [21]. Die Plasmahalbwertszeit beträgt drei bis vier Minuten. Die Ausscheidung erfolgt über die Leber in die Galle. Eine Reabsorption findet nicht statt, ein enterohepatischer Kreislauf wird nicht beobachtet. Die Absorptions- und Emissions-Peaks, mit einer Wellenlänge von 805 nm respektive 835 nm im nahinfraroten Bereich, liegen im „optischen Fenster“ der Haut. Die Haut ist in diesem Wellenlängenbereich durchlässig und ermöglicht eine Eindringtiefe von mindestens 3 mm; die induzierte Fluoreszenz wird nicht in der Haut zurückgehalten.

Die Fluoreszenz von Indocyaningrün wurde induziert und aufgezeichnet mithilfe des IC-View®-Systems (Pulsion Medical Systems AG, München). Dieses System besteht aus einem Nahinfrarotlaser (0,16 W) mit einer Wellenlänge (λ) von 780 nm und einer digitalen Videokamera mit entsprechendem Filter (Abb. 1).

Bei Dunkelheit wurde unter Anregung des Nahinfrarotlasers eine Menge von 0,5 mg/kg KG Indocyaningrün im Bolus injiziert und die Anflutung des Farbstoffs in Echtzeit mit einer Digital-Videokamera aufgezeichnet. Ein mit Globulin-gebundenem Indocyaningrün präparierter Schwamm diente in allen Messungen als Fluoreszenzstandard.

Die Auswertung der Fluoreszenzmessungen erfolgte mittels IC-Calc®-Software (Pulsion Medical Systems AG, München). Zunächst wurden verschiedene Regionen der Lappenplastiken als „regions of interest“ (ROI) festgelegt. Es wurden sowohl die maximale Intensität der Fluoreszenz in den markierten Regionen als

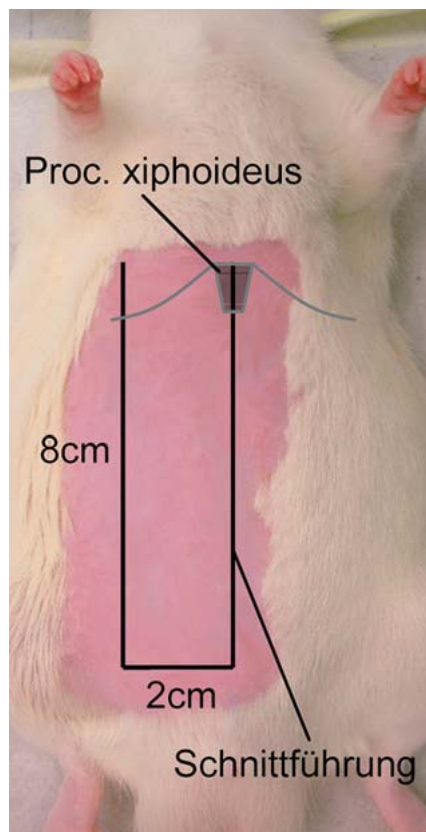


Abb. 2 Modell einer überdimensionierten Lappenplastik vom „Random-pattern“-Typ an der Ratte.

auch der Perfusionsindex der Regionen ermittelt. Die Zunahme der Fluoreszenz wird als Kurve dargestellt und der Perfusionsindex ist die Steigung dieser Kurve. Er dient damit als Parameter für die arterielle Durchblutung der Region.

Tierexperiment

An 20 männlichen Sprague-Dawley-Ratten mit einem Gewicht zwischen 300–400 g wurden 20 Lappenplastiken vom „Random-pattern“-Typ gehoben. Alle Prozeduren der Behandlung und Pflege erfolgten in Übereinstimmung mit nationalen und internationalen Bestimmungen (EEC council directive 86/609, OJ L 358, 1, Dec. 12, 1987; NIH guide for the care and use of laboratory animals, NIH publication no. 85-23, 1985). Unter Narkose wurde die Bauchhaut der Tiere vom Sternum bis zur Regio pubica rasiert. Kranial gestielte überdimensionierte Lappenplastiken vom „Random-pattern“-Typ mit einem Länge-zu-Breite-Verhältnis von 4:1 (8 × 2 cm, Abb. 2) wurden umschnitten, von der Faszie freipräpariert und gehoben [9]. Nach Blutstillung wurden die Lappen wieder auf den Wundgrund zurückverlagert und mittels Einzelknopfnähten fixiert.

Im Anschluss erfolgte die Perfusionsmessung der Lappen durch ICG-Fluoreszenz-Angiographie. In Narkose wurden im Bolus jeweils 0,5 mg/kg KG ICG in eine Schwanzvene der Tiere injiziert.

Direkt postoperativ und zum Versuchsende am siebten postoperativen Tag wurden digitale Photographien der Tiere angefertigt. Zur Flächenbestimmung am Computer wurde das Programm Image-J V1.29 (NIH, Rodville Pike, USA) verwendet. Postoperativ wurde die Gesamtfläche des Hautlappens als Anfangswert bestimmt. Am Versuchsende wurden die Größen der überlebenden

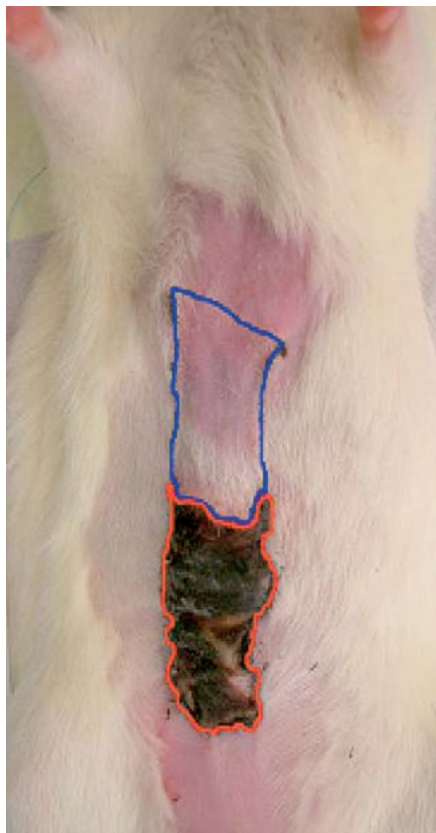


Abb. 3 Sieben Tage postoperativ besteht eine Nekrose der distalen Lappenhälfte. Retrospektiv kann so in diesem und im überlebenden Lappenareal die unmittelbar postoperativ gemessene Perfusion evaluiert werden.

Bauchhaut außerhalb der Lappenplastiken (ROI 3). Der ICG-präparierte Schwamm (ROI 4) diente jeweils als Standard. Es wurden sowohl der Perfusionsindex als auch die maximale Fluoreszenzintensität in den Regionen bestimmt.

Patienten

Es wurden 41 Lappenplastiken an 39 Patienten (20 weiblich, 19 männlich) mit einem Durchschnittsalter von 52 (16 bis 82) Jahren und einem Durchschnittsgewicht von 75 (44 bis 110) kg untersucht. Die ICG-Fluoreszenz-Angiographie erfolgte im Schnitt 4,2 (1 bis 24) Tage postoperativ. Bei den untersuchten Lappenplastiken handelte es sich um 18 Haut- und 13 Muskellappenplastiken sowie 8 Replantationen. Es wurden pro Lappenplastik jeweils zwei Regionen im Hinblick auf Perfusionsindex und maximale Fluoreszenzintensität hin untersucht. Die Bestimmung einer Referenz und der Abgleich mit dem Standard erfolgten analog zu den tierexperimentellen Untersuchungen (Abb. 5a bis c).

Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte in Zusammenarbeit mit dem Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie an der Technischen Universität München (Direktor: Univ.-Prof. Dr. A. Neiß). Zur Auswertung wurde der nonparametrische Wilcoxon-Test herangezogen. „Receiver operating characteristics“ (ROC)-Kurven dienten zur Findung eines aussagekräftigen Schwellenwertes sowohl für den Perfusionsindex als auch für die maximale Fluoreszenzintensität. Der höchste Youden-Index diente zur Findung des besten „Cut-off“-Wertes.

Fläche und der Nekrosefläche berechnet und prozentual auf den Anfangswert bezogen (Abb. 3).

In Kenntnis der Ausdehnung der Nekrosefläche, der Größe des überlebenden Lappenanteils und deren Verhältnis zueinander bei jedem Tier wurden die unmittelbar postoperativ erstellten ICG-Angiographien ausgewertet (Abb. 4a bis d). Die Perfusion wurde im Lappenteil, der nach sieben Tagen überlebt haben wird (ROI 1), und der Region, von der nun bekannt war, dass sie nach sieben Tagen zugrunde gegangen sein wird (ROI 2), untersucht. Als Referenz diente jeweils eine Region der normal perfundierten

Ergebnisse

Tierexperiment

Keine der Lappenplastiken wies Zeichen von Infektion, Hämatomen oder Seromen auf. Am siebten Tag betrug die überlebende Lappenfläche durchschnittlich 5,5 cm² (57%), die Ausdehnung der Nekrose betrug im Schnitt 3,8 cm² (43%). Im überlebenden Teil konnten ein durchschnittlicher Perfusionsindex von 62 (40 bis 99) Prozent und eine maximale Fluoreszenzintensität von 71 (44 bis 100) Prozent der regulär perfundierten Bauchhaut als

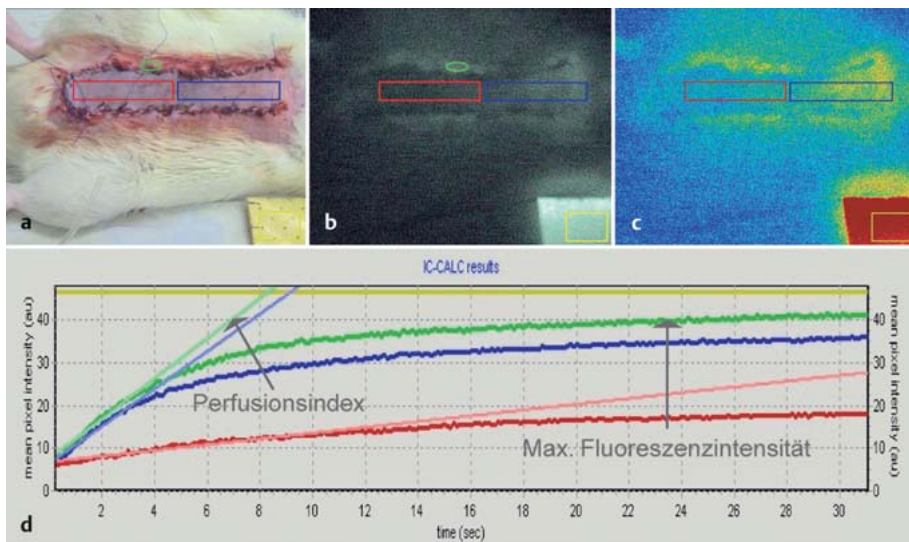


Abb. 4a bis d a Auswertung des Perfusionsindex und der maximalen Fluoreszenzintensität in definierten „regions of interest“ (ROIs). Rot: Areal, das zugrunde gehen wird; blau: überlebende Fläche; grün: regulär perfundierte Bauchhaut als Referenz; gelb: Standardreferenz. b Darstellung der Perfusion in Grauwerten (hell: „gute Perfusion“; schwarz: „schlechte Perfusion“). c Darstellung der Perfusion in Fehlfarben (rot und gelb: „gute Perfusion“; blau: „schlechte Perfusion“). d Darstellung der Perfusion über die Zeit (x-Achse) nach Injektion des Farbstoffes; y-Achse: Prozentangabe in Bezug auf die normal perfundierte Referenzhaut. Perfusionsindex (Steigung der Kurve) und maximale Fluoreszenzintensität sind mit Pfeilen markiert.

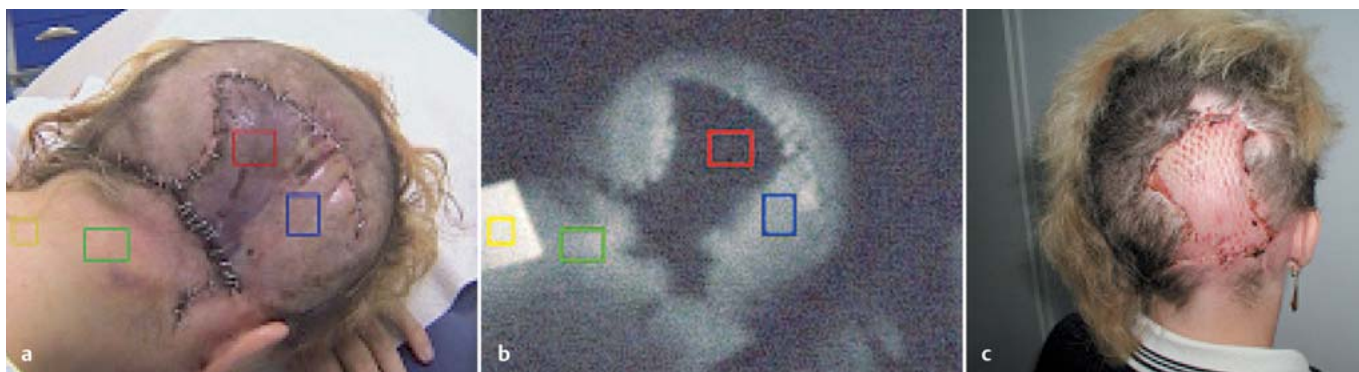


Abb. 5a bis c a Patientin mit Defektverletzung im Hinterkopfbereich (ca. 6 × 8 cm). Zur Deckung des Defektes wurde eine lokale Verschiebelappenplastik angewandt. b Die ICG-Angiographie zeigt, dass ein großer Teil des Lappens schlecht durchblutet ist. Im kritischen Bereich wird ein Perfusionsindex von 2% festgestellt. Im gut durchbluteten Lappenbereich beträgt der Perfusionsindex 116%. c Trotz Revision und Entlastung konnte das kritisch durchblutete Lappenareal nicht gerettet werden und musste schließlich nach Nekroseentfernung doch mittels Spalthauttransplantation verschlossen werden.

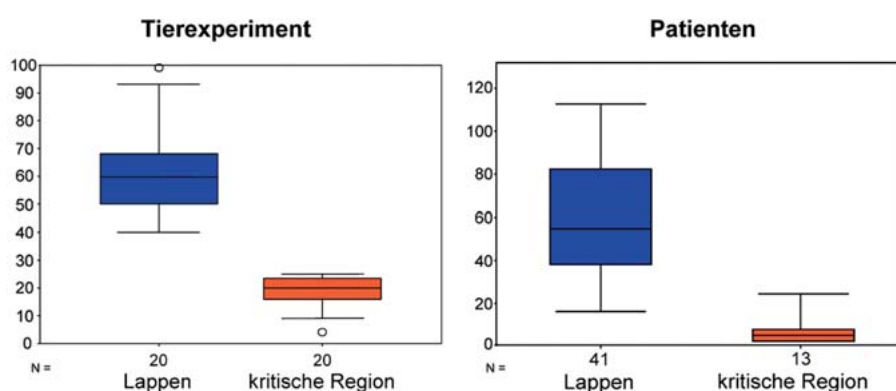


Abb. 6 Gemessene Perfusionsindices im Box-Plot-Diagramm im Tierexperiment (links) und bei Patienten (rechts). Jeweils Darstellung der Ergebnisse im normal perfundierten (blau) und kritisch durchbluteten Areal (rot).

Referenz gemessen werden. Der postoperativ gemessene Perfusionsindex im Bereich, der im Laufe des Experiments zugrunde gegangen war, betrug durchschnittlich 19 (4 bis 25) Prozent (Abb. 6). In dieser Region konnte eine maximale Fluoreszenzintensität von 32 (15 bis 55) Prozent detektiert werden.

Die Unterschiede zwischen überlebenden und zugrunde gehenden Bereichen waren sowohl für den Perfusionsindex als auch für die maximale Fluoreszenzintensität im nonparametrischen zweiseitigen Wilcoxon-Test signifikant ($p < 0,001$).

Die ROC-Analyse zeigte den höchsten Youden-Index im Intervall des Perfusionsindex von 25% und 42%. Der Cut-off-Wert dieses Intervalls wies eine 100%ige Sensitivität und eine 100%ige Spezifität auf. Unter der Annahme, dass ein Perfusionsindex von unter 25% in der Entstehung von Nekrose resultiert, besteht eine statistische Wahrscheinlichkeit von 95%, dass der wahre Wert der korrekten Vorhersage zwischen 91 und 100% liegt.

Bei der Auswertung der maximalen Fluoreszenz als Vorhersageparameter zeigte die ROC-Analyse den höchsten Youden-Index bei 29%. Der Cut-off-Wert besitzt sowohl eine Sensitivität als auch eine Spezifität von 95%.

Patienten

28 der insgesamt 41 untersuchten Lappenplastiken heilten komplikationslos ein. Zwölf Lappenplastiken entwickelten eine Teilnekrose, ein Lappen eine Totalnekrose. In der kritischen Region der Lappenplastiken konnten ein Perfusionsindex von 14 (1 bis 132) Prozent und eine maximale Fluoreszenzintensität von 10 (6 bis 42) Prozent gemessen werden (Abb. 6). Im übrigen Teil der Lappenplastiken betrug der Perfusionsindex durchschnittlich 78 (2 bis 185) Prozent und die maximale Fluoreszenzintensität 87 (7 bis 226) Prozent des regulär perfundierten umgebenden Gewebes als Referenz. In 13 Fällen konnte im kritischen Bereich ein Perfusionsindex von unter 25% gemessen werden. In 11 dieser 13 Fälle entwickelte sich in dem Bereich eine Teilnekrose, in einem Fall musste die Totalnekrose des Lappens festgestellt werden.

Nebenwirkungen der ICG-Fluoreszenzangiographie konnten in keinem Fall beobachtet werden.

Die Unterschiede zwischen kritisch durchbluteten und übrigen Bereichen waren sowohl für den Perfusionsindex als auch für die maximale Fluoreszenzintensität im nonparametrischen zweiseitigen Wilcoxon-Test signifikant ($p < 0,001$).

Die Auswertung der ROC-Analyse zeigte den höchsten Youden-Index bei einem Perfusionsindex von 25%. Die Sensitivität dieses Wertes als Cut-off liegt bei 92,9% und die Spezifität bei 89,3%.

Unter der Annahme, dass ein Perfusionsindex von unter 25% in der Entstehung von Nekrose resultiert, besteht eine statistische Wahrscheinlichkeit von 81,3%, dass der wahre Wert der korrekten Vorhersage zwischen 91,2% und 100% liegt.

Bei der Auswertung der maximalen Fluoreszenz zeigte die ROC-Analyse den höchsten Youden-Index bei 25%. Dieser Cut-off-Wert besitzt bei Patienten eine Sensitivität von 92,9% bei einer Spezifität von 89,3%.

Diskussion

Die ICG-Fluoreszenz-Angiographie visualisiert und quantifiziert die Gewebedurchblutung, basierend auf der Fluoreszenz des an Globuline im Blut gebundenen Farbstoffs Indocyaningrün. Das System ermöglicht eine semiquantitative topographische Evaluation der Lappendurchblutung. Die Durchblutung einer Lappenplastik kann in kurzer Zeit untersucht werden, und schlecht durchblutete Areale können unmittelbar erkannt werden. Die Methode ist daher der grundsätzlich ähnlichen Fluoreszein-Angiographie überlegen, bei der ein Anstieg der Fluoreszein-Konzentration bis zu zehn Minuten nach Injektion [10] beobachtet wird und die bei Applikation in der früher postoperativen Phase die Ausdehnung einer Minderperfusion überschätzt. Gerade eine präzise Vorhersage in dieser frühen Phase ist jedoch wünschenswert. Grundsätzlich müssen bei der Untersuchung der Durchblutungssituation eines Lappens in der unmittelbar postoperativen Phase Besonderheiten wie Arteriospasmen, Blutfluss durch arteriovenöse Shunts und variable Kapillarpermeabilität berücksichtigt werden, die eine korrekte Prognose bezüglich Nekroseentwicklung und Lappenüberleben erschweren können. Studien haben gezeigt, dass der Blutfluss in den ersten 24 Stunden nach Konstruktion eines Lappens ansteigt und der maximale Fluss durch arteriovenöse Shunts nach etwa zwölf Stunden auftritt [5,23,25].

In der Vergangenheit wurden unterschiedliche Ansätze publiziert, die diese Verhältnisse berücksichtigen sollten. Pang und Mitarb. [23] berichteten, dass die Fluoreszein-Angiographie eine genaue Vorhersage des Lappenüberlebens bei einem Messzeitpunkt von 18 Stunden postoperativ ermöglichte. Thomson und Kerrigan [30] bestimmten verschiedene Schwellenwerte für frühe und späte Messungen.

Wir versuchten, diese Problematik durch unseren Versuchsaufbau zu umgehen. Um im Tierversuch einen verlässlichen Schwellenwert zu finden, analysierten wir die Regionen, von denen wir wussten, dass sie nicht überleben würden. Dadurch gewannen wir Werte, die postoperativ eine Nekrose vorhersagen, selbst wenn sie sich in der weiteren postoperativen Phase noch verändern sollten. In diesem Aufbau können wir keine Aussage über das Überleben von anderen Regionen stellen, aber wir können feststellen, dass im Tierversuch in allen Regionen, die zugrunde gingen, der Perfusionsindex unter 25% lag. Anders als die konventionelle Fluoreszein-Angiographie wurde die Durchblutung direkt in den Gefäßen gemessen. Fluoreszein diffundiert ins Interstitium, verteilt sich im Gewebe und ist damit in der postoperativen Phase vielen möglichen Messungenauigkeiten ausgesetzt. So werden – verstärkt noch in hypoxischem Gewebe – un-

terschiedliche Konzentrationen des Farbstoffs in Blut und Gewebe beobachtet.

Die ICG-Fluoreszenz-Angiographie ermöglicht kein kontinuierliches Monitoring, wohl aber gibt sie genauen Aufschluss über die Qualität der Lappendurchblutung und kann schon intraoperativ eingesetzt werden [8,12]. Im Tierversuch wurde die Messung unmittelbar nach Rückverlagerung des Lappens durchgeführt. Die klinischen Parameter waren dabei meist noch unauffällig. Schon zu diesem frühen Zeitpunkt brachte die Methode statistisch signifikante Unterschiede für überlebende und im Verlauf des Versuchs zugrunde gehende Regionen hervor. Bei der Verwendung dieser Methode können im Wesentlichen zwei Parameter bestimmt werden: die maximale Fluoreszenz und der Perfusionsindex in einem definierten Areal. Der Perfusionsindex repräsentiert die Geschwindigkeit der Anflutung des Farbstoffs und ist ein Maß für die Qualität der arteriellen Versorgung in einem Gebiet. In unseren Versuchen erwies sich der Perfusionsindex als aussagekräftigster Wert zur Vorhersage von Nekrose oder Lappenüberleben [8]. Im Tierversuch lag der Perfusionsindex in allen Regionen, die zugrunde gingen, unterhalb von 25%, in den Regionen, die überlebten, in allen Fällen über 40%. Wenn man einen Perfusionsindex von 25% als Schwellenwert festlegt, der, wenn er unterschritten wird, in Nekrose resultiert, so ist im Tierexperiment statistisch der Wert der prädiktiven Prognose 95%, ein Perfusionsindex von 25% hat eine Sensitivität und Spezifität von 100%. Diese Erkenntnisse aus dem Tierexperiment wurden im klinischen Einsatz auf ihre Gültigkeit hin überprüft. In 13 der untersuchten Fälle konnte ein Perfusionsindex von unter 25% festgestellt werden. In 12 dieser 13 Fälle entwickelte sich in diesem Areal eine Nekrose. Bei einer Messung wurde ein Wert von unter 25% festgestellt, ohne dass sich im Verlauf eine Nekrose entwickelte. Bei diesem Fall handelte es sich um die Replantation eines Fingerendglieds. Vermutlich kam es durch rasche Gefäßsprossung zu einer verbesserten Durchblutung des Replantates, denn in späteren Messungen wurde der Perfusionsindex über 25% gemessen.

Statistisch zeigte sich damit auch in der klinischen Anwendung ein Perfusionsindex von 25% als tauglicher Schwellenwert mit einem hohen prädiktiven Wert der positiven Prognose (81,3%).

Zusammenfassend lässt sich aus experimentellen und klinischen Ergebnissen schließen, dass bei einem Perfusionsindex unterhalb von 25% mit höchster Wahrscheinlichkeit von der Entwicklung einer Nekrose auszugehen ist. Unmittelbare Konsequenzen könnten eine operative Entlastung der Spannung der Haut, eine Revision der Anschlussgefäße oder eine frühzeitige Resektion der nekrotisierenden Areale mit entsprechenden Korrekturmaßnahmen sein.

Literatur

- 1 Bardach J, Panje WR: Fluorescein test in the prediction of viability of skin flaps on pigs. *Head Neck Surg* 1980; 2: 366–368
- 2 Bardach J, Voots RJ, McCabe BF, Hsu MM: Photoplethysmography in the prediction of experimental flap survival. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1979; 88: 637–641
- 3 Biller HF: Pedicled flaps – An experimental and clinical study. *Laryngoscope* 1972; 82: 1831–1852

- ⁴ Buncke HJ: Microsurgery: Transplantation – Replantation. Philadelphia, London: Lea & Febiger, 1991
- ⁵ Daniel RK, Kerrigan CL: The omnipotential pig buttock flap. *Plast Reconstr Surg* 1982; 70: 11 – 15
- ⁶ Flower RW: Injection technique for indocyanine green and sodium fluorescein dye angiography for the eye. *Invest Ophthalmol* 1973; 12: 881 – 895
- ⁷ Giunta R, Geisweid A, Feller A-M: Complications of free flap perfusion – A clinical classification. *J Rec Microsurg* 2001; 17: 341 – 345
- ⁸ Giunta RE, Holzbach T, Taskov C, Holm PS, Brill T, Busch R, Gänsbacher B, Biemer E: Prediction of flap necrosis with laser induced indocyanine green fluorescence in a rat model. *Br J Plast Surg* 2005; 58: 695 – 701
- ⁹ Giunta RE, Holzbach T, Taskov C, Holm PS, Konerding MA, Schams D, Biemer E, Gänsbacher B: AdVEGF165 gene transfer increases survival in overdimensioned skin flaps. *J Gene Med* 2005; 7: 297 – 306
- ¹⁰ Heden P, Jurell G, Arnander C: Prediction of skin flap necrosis – A comparative study between laser Doppler flowmetry and fluorescein test in a rat model. *Ann Plast Surg* 1986; 17: 485 – 488
- ¹¹ Hirigoyen MB, Blackwell KE, Zhang WX, Silver C, Weinberg H, Urken ML: Continuous tissue oxygen tension measurement as a monitor of free-flap viability. *Plast Reconstr Surg* 1997; 99: 763 – 773
- ¹² Holm C, Mayr M, Hofter E, Becker A, Pfeiffer UJ, Muhlbauer W: Intraoperative evaluation of skin-flap viability using laser-induced fluorescence of indocyanine green. *Br J Plast Surg* 2002; 55: 635 – 644
- ¹³ Holm C, Tegeler J, Mayr M, Becker A, Pfeiffer UJ, Muhlbauer W: Monitoring free flaps using laser-induced fluorescence of indocyanine green: A preliminary experience. *Microsurgery* 2002; 22: 278 – 287
- ¹⁴ Iijima T, Aoyagi T, Iwao Y, Masuda J, Fuse M, Kobayashi N, Sankawa H: Cardiac output and circulating blood volume analysis by pulse dye-densitometry. *J Clin Monit* 1997; 13: 81 – 89
- ¹⁵ Jones BM: Monitors for the cutaneous microcirculation. *Plast Reconstr Surg* 1984; 73: 843 – 850
- ¹⁶ Kamolz LP, Giovanoli P, Haslik W, Koller R, Frey M: Continuous free-flap monitoring with tissue-oxygen measurements: Three-year experience. *J Reconstr Microsurg* 2002; 18: 487 – 491
- ¹⁷ Kamolz LP, Schrogendorfer KF, Giovanoli P, Koller R, Frey M: Postoperative Lappen-Monitoring mittels Messung des Sauerstoffpartialdruckes im Lappengewebe: Erfahrungen der letzten Jahre. *Handchir Mikrochir Plast Chir* 2002; 34: 195 – 200
- ¹⁸ Khouri RK, Shaw WW: Monitoring of free flaps with surface recordings: Is it reliable? *Plast Reconstr Surg* 1992; 89: 495 – 502
- ¹⁹ Krishnan KG, Schackert G, Steinmeier R: The role of near-infrared angiography in the assessment of post-operative venous congestion in random pattern, pedicled island and free flaps. *Br J Plast Surg* 2005; 58: 330 – 338
- ²⁰ May JW, Chait LA, O'Brien BM, Hurley JV: The no-reflow phenomenon in experimental free flaps. *Plast Reconstr Surg* 1978; 61: 256 – 267
- ²¹ Muckle TJ: Plasma proteins binding of indocyanine green. *Biochem Med* 1976; 15: 17 – 21
- ²² Okochi O, Kaneko T, Sugimoto H, Inoue S, Takeda S, Nakao A: ICG pulse spectrophotometry for perioperative liver function in hepatectomy. *J Surg Res* 2002; 103: 109 – 113
- ²³ Pang CY, Neligan P, Nakatsuka T, Sasaki GH: Assessment of the fluorescein dye test for prediction of skin flap viability in pigs. *J Surg Research* 1986; 41: 173 – 181
- ²⁴ Rojdmarm J, Heden P, Ungerstedt U: Prediction of border necrosis in skin flaps of pigs with microdialysis. *J Reconstr Microsurg* 2000; 16: 129 – 134
- ²⁵ Sasaki GH, Pang CY: Hemodynamics and viability of acute neurovascular island skin flaps in rats. *Plast Reconstr Surg* 1980; 65: 152 – 158
- ²⁶ Silverman DG, LaRossa DD, Barlow CH, Bering TG, Popky LM, Smith TC: Quantification of tissue fluorescein delivery and prediction of flap viability with the fiberoptic dermo-fluorometer. *Plast Reconstr Surg* 1980; 66: 545 – 553
- ²⁷ Singer R, Lewis CM, Franklin JD, Lynch JB: Fluorescein test for prediction of flap viability during breast reconstructions. *Plast Reconstr Surg* 1978; 61: 371 – 375
- ²⁸ Strauß JM, Neukam FW, Krohn S, Schmelzeisen R, Borchard F: Postoperative Überwachung mikrovaskulärer Lappenplastiken mit der Pulsoxymetrie – Erste Erfahrungen. *Handchir Mikrochir Plast Chir* 1994; 26: 80 – 83
- ²⁹ Svenson H, Holmberg J, Svedman P: Interpreting laser Doppler recordings from free flaps. *Scand J Plast Reconstr Hand Surg* 1993; 27: 81 – 87
- ³⁰ Thomson JG, Kerrigan CL: Dermofluorometry: Thresholds for predicting flap survival. *Plast Reconstr Surg* 1989; 83: 859 – 864
- ³¹ Thorniley MS, Sinclair JS, Barnett NJ, Shurey CB, Green CJ: The use of near-infrared spectroscopy for assessing flap viability during reconstructive surgery. *Br J Plast Surg* 1998; 51: 218 – 226