

**KLINIK UND POLIKLINIK FÜR HALS-NASEN-OHRENHEILKUNDE,
KOPF- UND HALSCHIRURGIE "OTTO KÖRNER"**

Direktor: Prof. Dr. med. Robert Mlynski

Remote Photoplethysmographie (rPPG) zur perioperativen
Perfusionsüberwachung von freien mikrovaskulär anastomosierten
fasziokutanen Lappen

Dissertation

Zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin

Der Universitätsmedizin Rostock

Vorgelegt von

Lotte Marie Skopnik, geb. in Worms am 25.02.1999

Jahr der Einreichung: 2025

Verteidigung: 2026

DEKAN: Prof. Dr. Bernd Krause

1.Gutachter: Prof. Dr. med. Sebastian Schraven

Klinikum Fulda, Universitätsmedizin Marburg, HNO

2.Gutachter: Prof. Dr. med. Agmal Scherzad

Universitätsklinikum Würzburg, HNO

3.Gutachter: Priv.-Doz. Dr. med. Dr. med. dent. Michael Dau

Universitätsmedizin Rostock, MKG

TEILE DIESER ARBEIT WURDEN BEREITS VERÖFFENTLICHT IN:

Schraven SP, Kossack B, Strüder D, Jung M, Skopnik L, Gross J, Hilsmann A, Eisert P, Mlynski R, Wisotzky EL. Continuous intraoperative perfusion monitoring of free microvascular anastomosed fasciocutaneous flaps using remote photoplethysmography. Sci Rep. 2023 Jan 27;13(1):1532. doi: 10.1038/s41598-023-28277-w

Meiner Familie

INHALTSVERZEICHNIS

Abkürzungsverzeichnis.....	7
Einleitung	8
Karzinome des Kopfes und des Hals	8
Daten zu Überlebensraten von freien Lappen.....	8
Möglichkeiten zum Monitoring aktuell	10
Die Remote Photoplethysmographie (rPPG)	13
Ursprung des PPG Signals	16
Einsatzbereiche der Photoplethysmographie (PPG)	16
Zusammenfassung	18
Fragestellung.....	18
Methodik.....	19
Studienpopulation.....	19
TNM Klassifikation	20
UICC Klassifikation	21
Grading.....	22
Risikofaktoren für Malignome im Kopf und Halsbereich	22
Einschlusskriterien.....	23
Datenerhebung.....	23
Daten und Datenanalyse	28
Region Of Interest (ROI) Bestimmung	28
Remote Photoplethysmographie (rPPG) Signal Bestimmung	28
Bestimmung der Pulsrate.....	29
Analyse der Perfusion des Lappens	29
Statistische Analyse	32
Ergebnisse	33
Visuelle Darstellung des lokalen Verhaltens fasziokutaner Lappen	33
Baseline Perfusionsanalyse des Lappens an der Spenderregion	34
Perfusions Index (PI)	36

rPPG Korrelation ρ	40
Magnitude und Signal-To-Noise-Ratio	43
Diskussion	46
Diskussion der Vorgestellten Perfusionsparameter	46
Bewertung des Perfusionsindex	46
Bewertung der Korrelation ρ	48
Bewertung der Signal-To-Noise Ratio und der Magnitude	48
Limitationen der Studie	50
Anwendung der rPPG Analyse in der klinischen Praxis	51
Vergleich zu anderen Überwachungsmöglichkeiten	52
Zusammenfassung	57
Thesen	58
Anhang	59
Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	59
Literaturverzeichnis	60
Danksagung	71
Lebenslauf	72

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ACE: A. carotis externa

AC-Komponente: pulsatile Komponente des PPG Signals

BVP: Blutvolumen Puls

BVV: Blutvolumen Variationen

CBEM: Oxford Zentrum für evidenzbasierte Medizin

DC-Komponente: konstante Komponente des PPG Signals

FFKL: Freier fasziokutaner Lappen

FFT: Fast Fourier Transformation

GT: Grund Truth

HFV: Herzfrequenzvariation

HR-HPV: High Risk Humane Papillomaviren

LRR: Licht-Reflexions-Rheographie

MAT: modifizierter Allen Test

NIRS: Nahinfrarot Spektroskopie

Nm: Nanometer

PI: Perfusionsindex ($PI = \frac{AC\ Signal}{DC\ Signal}$)

POS Transformation: Plane-orthogonal-to-skin Transformation, Methode um aus einem RGB Signal ein rPPG Signal zu berechnen, bei dem eine Ebenen orthogonal zu den Hauttönen angelegt wird

PPG: Photoplethysmographie

PTT: Pulse-Transit-Time

PVI: Plethysmographie-Variabilitätsindex ($PVI = \frac{PI_{max} - PI_{min}}{PI_{max}}$)

RGB Signal: rot, grün, blau Signal, wird verwendet bei der chominanzbasierten Auswertung der remote Photoplethysmographie

ROI: Region of interest

rPPG: remote Photoplethysmographie

SDF Imaging: Side Stream Dark Field Imaging

SNR: Signal-To-Noise Ratio

I. EINLEITUNG

1.1 KARZINOME DES KOPFES UND DES HALS

Plattenepithelkarzinome des Kopfes und Halses, welche etwa 90% der Karzinome in dieser Region ausmachen (Sung *et al.*, 2021; Gormley *et al.*, 2022), stellen die sechst häufigste Tumorentität weltweit dar (Johnson *et al.*, 2020; Sung *et al.*, 2021; Gormley *et al.*, 2022). Die Inzidenz ist steigend und es wird ein Anstieg von 30% bis zum Jahr 2030 angenommen (Johnson *et al.*, 2020; Gormley *et al.*, 2022). Das weltweite 5 Jahres-Überleben liegt bei etwa 50% (Warnakulasuriya, 2009; Gormley *et al.*, 2022). Die verfügbaren Behandlungsmethoden sind die primäre Radiotherapie oder die komplette chirurgische Resektion. Oft werden diese Therapiemodalitäten mit einer adjuvanten Radio- oder Radiochemotherapie kombiniert (Johnson *et al.*, 2020). Nur in wenigen Lokalisationen, wie zum Beispiel dem Nasopharynx, spielt die chirurgische Therapie keine wesentliche Rolle (Strutz and Mann, 2010). Bei der chirurgischen Therapie entstehen Gewebedefekte, die durch Lappenplastiken gedeckt werden müssen. Dadurch werden insbesondere nasale Regurgitationen vermieden. Die chirurgische Therapie stellt die wichtigste Therapieoption im kurativen Stadium dar. Es ist wichtig Verfahren zu entwickeln, die neben einem verbesserten Überleben auch eine bessere Lebensqualität ermöglichen.

1.2 DATEN ZU ÜBERLEBENS RATEN VON FREIEN LAPPEN

Lappenplastiken zur Deckung von Tumordefekten im Kopf-Hals Bereich haben sich bewährt, führen zu guten kosmetischen Ergebnissen und erweisen sich als langlebig. Die Überlebensraten für freie Lappen im Hals und Kopfbereich liegen aktuell bei ca. 95% (Kroll SS *et al.*, 1996; Hidalgo DA *et al.*, 1998; Wolff *et al.*, 2008; Novakovic *et al.*, 2009). Der Großteil der Lappenverluste tritt innerhalb der ersten 48 Stunden infolge einer vaskulären Komplikation auf (Kroll SS *et al.*, 1996; Hidalgo DA *et al.*, 1998; Wolff *et al.*, 2008; Novakovic *et al.*, 2009). Während insbesondere thrombotische Ereignisse im Mikroanastomosengebiet zu Lappenverlusten beitragen (Dolan *et al.*, 2012), können auch Vasospasmen, Gefäßknickung, Hämatome und äußere Kompression die Perfusion beeinträchtigen (Dolan *et al.*, 2012; Chae *et al.*, 2015). Von den eingesetzten Lappen entwickeln dabei im Durchschnitt ca. 4% eine Durchblutungsstörung (Chang *et al.*, 2013; Yang *et al.*, 2014). Die Rettungsraten steigen je früher eine Perfusionsstörung erkannt und eine Revision durchgeführt wird (Kroll SS *et al.*, 1996; Brown *et al.*, 2003; Wolff *et al.*, 2008). In Studien werden Rettungsraten von 28-90% beschrieben (Kroll SS *et al.*, 1996; Hidalgo DA *et al.*, 1998; Brown *et al.*, 2003; Hyodo *et al.*, 2007; Okazaki *et al.*, 2007; Wolff *et al.*, 2008; Chang *et al.*, 2013). In diesen Studien wurde die

klinische Untersuchung und in manchen Fällen auch die Doppler Sonographie zur Verlaufsbeurteilung herangezogen. Die frühzeitige Erkennung vaskulärer Probleme trägt wesentlich zur Reduktion von Lappenverlusten bei (Novakovic *et al.*, 2009; Yang *et al.*, 2014). Mit zunehmendem Abstand zur Primäroperation nimmt der Revisionserfolg ab. So zeigten Yang *et al.* (2014), dass eine Revision in den ersten 16 Stunden post-OP zu einem Erfolg von 62,2% führte und eine Revision nach 16 Stunden nur eine Erfolgsrate von 21,4% aufwies. Eine wichtige Voraussetzung, um die Überlebensraten und vor allem die Rettungsraten an freien Lappen weiterhin zu verbessern, ist somit ein effektives Monitoring der Perfusion, das schnell, zuverlässig und reproduzierbar Durchblutungsdefizite der Lappen aufdeckt (Chang *et al.*, 2013; Yang *et al.*, 2014).

Wird ein Durchblutungsproblem des neu eingesetzten Lappens während der Operation festgestellt und eine Korrektur dessen vorgenommen, verringert sich die Wahrscheinlichkeit für Komplikationen infolge einer Minderdurchblutung nach der Operation (Lohman *et al.*, 2015).

Deshalb ist es wichtig eine möglichst sensitive, aber auch spezifische Methode für die Überwachung der Perfusion des Lappens zu etablieren.

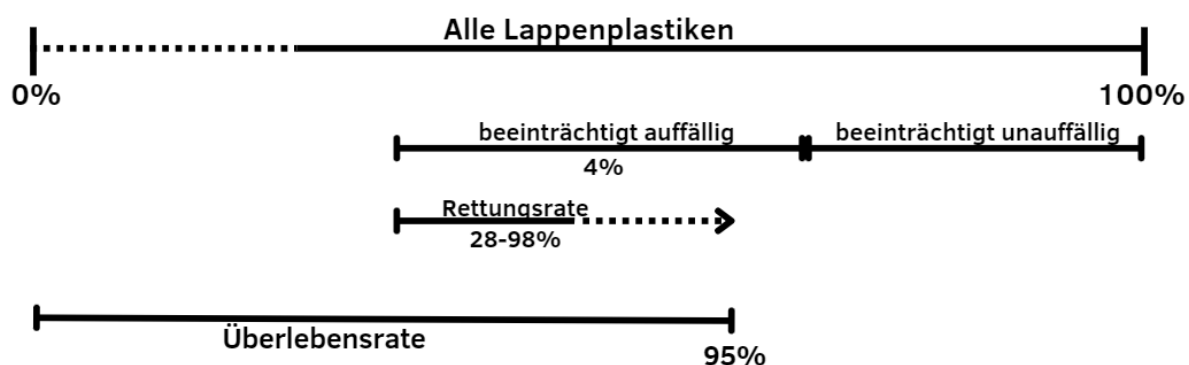


ABBILDUNG 1: ÜBERLEBENSRATE, RETTUNGSRATE UND KOMPLIKATIONS RATEN VON LAPPENPLASTIKEN:
 VON ALLEN LAPPENPLASTIKEN ZEIGEN ETWA 4% EIN EINGESCHRÄNKTES PERFUSIONSVERHALTEN IN DER ÜBERWACHUNG, VON DIESEN 4% WERDEN ABHÄNGIG VON DER EINRICHTUNG RETTUNGS RATEN VON 28-98% BESCHRIEBEN. DARAUS ERGIBT SICH EINE ÜBERLEBENS RATE VON ETWA 95% INSGESAMT. EIN TEIL DER LAPPEN STIRBT AB, OHNE DASS DER GRUND IN DER ÜBERWACHUNG BEOBACHTET WERDEN KANN.

1.3 MÖGLICHKEITEN ZUM MONITORING AKTUELL

Zurzeit wird am häufigsten die klinische Überwachung als Standardmethode verwendet (Jallali, Ridha and Butler, 2005; Whitaker *et al.*, 2007; Kansy *et al.*, 2014; Yang *et al.*, 2014; Chae *et al.*, 2015). Dabei werden Hautfarbe, -temperatur, -turgor und der kapilläre Refill untersucht. Ergänzend werden teilweise Prick Tests durchgeführt. Dafür wird durch eine Nadel eine kleine Blutung am gerade eingesetzten Lappen ausgelöst. Die Anwendung der klinischen Untersuchung setzt eine große Erfahrung des Untersuchers voraus. Zusätzlich sind die Methoden wenig objektiv, ungeeignet für die Beurteilung von vergrabenen Lappen und liefern keine kontinuierlichen Ergebnisse (Kwasnicki *et al.*, 2021).

Abgesehen vom klinischen Monitoring gibt es zahlreiche andere Möglichkeiten, die Vitalität und Durchblutung des Lappens zu überprüfen (Chae *et al.*, 2015):

1. **Laser Doppler Flowmetrie:** Sich bewegende Erythrozyten führen zu einer Dopplerverschiebung des Lasersignals, die registriert werden kann. Aus dieser Dopplerverschiebung lassen sich Volumen, Flow und Geschwindigkeit der Erythrozyten ableiten (Bonner and Nossal, 1990). Diese Methode ist nicht invasiv und kann kontinuierlich für die Überwachung von Lappen eingesetzt werden (Yuen and Feng, 2000). Goldberg *et al.* (1990) konnten durch die Laser Doppler Flowmetrie die Rettungsrate von 50% bei rein klinischem Monitoring auf 83% heben. Dabei wurde der Flow in den ersten 12 Stunden alle 30 Minuten bestimmt und anschließend für weitere 4,5 Tage jede Stunde. Der Nachteil dieser Methode ist, dass die Sonde mithilfe von Tape direkt an der Haut befestigt wird (Goldberg *et al.*, 1990). Diese Art der Befestigung ist bei Lappen welche in der Mundhöhle und dem Oropharynx eingesetzt werden, schlecht umsetzbar. Zusätzlich ist die Möglichkeit der kontinuierlichen Überwachung in diesem Fall hinfällig, da der Patient nicht über längere Zeit mit der über Kabel verbundenen Sonde im Mund überwacht werden kann.
2. **Nahinfrarot Spektroskopie (NIRS):** Diese liefert die Werte Gewebehämoglobinindex, mit Oxy- und Desoxyhämoglobingehalt und die Sauerstoffsättigung. Das auf die Haut gestrahlte Licht der nahinfraroten Wellenlängen erreicht dabei eine Penetrationstiefe von etwa 4 Millimetern und erlaubt dadurch Aussagen über die Durchblutung der oberen Hautschichten (Scheufler, Exner and Andresen, 2004). Die Studie von Lin *et al.* (2011) konnte mit dieser Methode die Rettungsraten ihrer Lappen von 57,7% mit rein klinischer Überwachung, auf 93,75% mit klinischem Monitoring in Kombination mit NIRS heben. Die Rate der Reexplorationen veränderte sich nicht. Vorteil dieser Methode ist daher das schnellere Erkennen eines Defizites in der Mikrozirkulation (Lin

et al., 2011). Das Problem dieser Methode ist ähnlich dem der Laser Doppler Flowmetrie. Der Sensor wird mit einem adhäsiven Pad am Lappen befestigt. Dieses Vorgehen ist ungünstig für Lappen im Oropharynx.

3. **Fluoreszenzspektroskopie:** Bei dieser Methode wird fluoreszierender Farbstoff, in der Regel Indocyanine-Green, injiziert. Indocyanine-Green bindet an Plasmaproteine. Mittels Bildgebung kann dadurch die Durchblutung dargestellt werden. Quantitativ lässt sich dabei der Einstrom und Ausstrom aus dem Gewebe messen (Mothes *et al.*, 2004). Die Fluoreszenzspektroskopie ist die einzige ergänzende Überwachungsmethode die ein CEBM (Oxford Zentrum für evidenzbasierte Medizin) Evidenzlevel 2 erreicht (Chae *et al.*, 2015). Mothes *et al.* (2004) konnten nachweisen, dass die Indocyanine-Green Fluoreszenz Angiografie einen signifikant höheren prognostischen Wert erreicht als das klinische Monitoring. Von Vorteil ist auch, dass bei der Fluoreszenzspektroskopie kein Kontakt zum Lappen hergestellt werden muss. Der Nachteil dieser Methode ist, dass Indocyanine-Green eine sehr flüchtige Substanz ist. Somit eignet sich diese Methode nicht für die kontinuierliche Überwachung (Rübben *et al.*, 1994; Eren *et al.*, 1995; Nagata *et al.*, 2014). Zusätzlich kann die Injektion des Farbstoffes zu Nebenwirkungen führen. Vor allem bei Erkrankung der Schilddrüse und bei Iod Allergie sollte von dieser Methode abgesehen werden (Mothes *et al.*, 2004; Nagata *et al.*, 2014).
4. **Cook Swartz implantierbare Doppler Sonde:** Hier wird eine Silikon Doppler Sonde mit einem 20 MHz piezoelektrischen Kristall distal der Anastomose am venösen oder arteriellen Pedikel befestigt (Swartz *et al.*, 1988). Mithilfe eines Kabels, das mit einem mobilen Monitor verbunden ist, können somit venöse und arterielle Durchblutungsprobleme dargestellt werden (Rozen *et al.*, 2010; Schmulder, Gur and Zaretski, 2011; Chae *et al.*, 2015). Rozen *et al.* (2010) konnten dadurch die Rettungsrate im Vergleich zur klinischen Kontrolle (66%) auf 80% bei alleiniger Kontrolle mittels Cook Swartz implantierbarer Sonde erhöhen. Vor allem bei der Überwachung von vergrabenen Lappen erreicht diese Methode signifikant höhere Rettungsraten als das klinische Monitoring (Schmulder, Gur and Zaretski, 2011). Ihr Nachteil ist, dass es eine invasive Methode ist und sie in Einzelfällen spezielle Komplikationen wie zum Beispiel die Ruptur des Pedikels beim Entfernen der Probe mit sich bringen kann. Außerdem hat die Methode eine hohe Rate an falsch positiven Ergebnissen von 12%, infolge von Druck auf den Lappen oder das Kabel, oder Deplatziierung der Doppler Sonde. Das spiegelt sich in einem geringen negativ prädiktiven Wert von 33,3% (Schmulder, Gur and Zaretski, 2011; Hayler *et al.*, 2021).

5. **Smartphone Applikationen und Telekommunikation:** Hwang und Mun (2012) konnten mit der Einbindung von Telekommunikation zwischen dem am Patientenbett tätigen pflegerischem und ärztlichem Personal und dem verantwortlichen Operateur via Smartphone eine signifikante Steigerung ihrer Rettungsraten von 50% auf 100% erreichen. Dieses Ergebnis ist am ehesten auf die signifikant verkürzte Zeit zwischen dem ersten Auftreten von Durchblutungsdefiziten und der Revision zurückzuführen. Die von ihnen benutzten Kontrollmethoden waren: klinisches Monitoring, handgeführter Doppler und Laser Doppler Flowmetrie. Eine weitere Verbesserung des Monitorings ist durch ergänzende Smartphone Applikationen vorstellbar. Ein Beispiel hierfür ist die computerbasierte Auswertung der Hautfarbe. Kiranantawat et al. (2014) konnten mithilfe ihrer Applikation arterielles und venöses Abdrücken der Gefäßversorgung der Hand detektieren. Das Hauptproblem mit dieser Überwachungsmöglichkeit sind Datenschutzprobleme und Fehleinschätzungen durch mangelnde Bildqualität (Gardiner and Hartzell, 2012).

6. **Hyperspektrale Bildgebung (HSI):** In den letzten Jahren wurden vermehrt Studien durchgeführt, die Hyperspektrale Kamerasysteme zur Überwachung von Lappen im Tierexperiment, aber auch klinisch getestet haben (Gioux *et al.*, 2011; Grambow *et al.*, 2018; Torsten Schulz *et al.*, 2020; D. G.E. Thiem *et al.*, 2021). Es konnte gezeigt werden, dass mithilfe von HSI die Detektion von Perfusionsstörungen und ihrer Ursache schneller möglich war, als es durch klinischen Untersuchungen ist (D. G.E. Thiem *et al.*, 2021). Von Vorteil ist, dass es sich um eine nicht-invasive, kontaktlose und nicht ionisierende Methode handelt. Allerdings sind diese Kamerasysteme teuer, und nur stationär anwendbar. Deshalb sind sie für die kontinuierliche Überwachung ungeeignet.

Es gibt zahlreiche weitere Methoden, die für die Überwachung von Lappen genutzt werden können. Diese Methoden sind noch nicht hinreichend validiert.

Zu nennen sind (Chae *et al.*, 2015):

- Mikrodialyse (Udesen, Løntoft and Kristensen, 2000)
- Oxymetrie (Hirigoyen *et al.*, 1997)
- CO₂ Messungen (Hashimoto *et al.*, 2007)
- Temperatur Messungen (May *et al.*, 1983)
- Glucose und Lactatmessungen (Henault *et al.*, 2014)
- Nuklearmedizin (Schrey *et al.*, 2008)
- pH Messungen (Issing and Naumann, 1996)
- Wasserstoff Clearance (Machens *et al.*, 1997)

Zusammenfassend ist festzustellen, dass es sehr viele Möglichkeiten gibt, den aktuellen Standard -die klinische Evaluation- durch weitere Methoden zu ergänzen, um das Outcome zu verbessern. Allerdings hat sich bis jetzt keine dieser Methoden als besonders überlegen und anwendungsfreundlich erwiesen (Chae *et al.*, 2015).

Das optimale Verfahren zur Überwachung von Lappen sollte nicht invasiv und kontaktlos sein. Es sollte skalierbar sein und zu reproduzierbaren Ergebnissen führen. Zusätzlich sollte es von angeleitetem Personal schnell durchführbar sein, leicht dokumentierbar und kostengünstig sein.

1.4 DIE REMOTE PHOTOPLETHYSMOGRAPHIE (RPPG)

Die Photoplethysmografie (PPG) ist eine nicht invasive Methode, mit der Vitalparameter wie Herzfrequenz, die Atemfrequenz und Sauerstoffsättigung des Blutes gemessen werden können.

Das erste Mal beschrieben wurde sie 1930 (Hertzman, 1937). Damals musste der Photoplethysmograph noch Kontakt zur Haut haben und wurde hauptsächlich im Transmissionsmodus verwendet. Das bedeutet, dass die Lichtquelle und der Strahlendetektor um das zu untersuchende Gewebe herum platziert wurden. Heute ist es durch die Weiterentwicklung der Technik möglich geworden, das Signal der Photoplethysmographie aus Distanz im Reflektionsmodus aufzunehmen. Das heißt Strahlendetektor und Lichtquelle können kontaktlos und von der gleichen Seite aus angewendet werden (Hülsbusch and Blažek, 2002). Diese Methode bezeichnet man als remote Photoplethysmographie (rPPG).

Zusätzlich ist die Aufnahme mit einer einfachen Videokamera möglich (Verkruysse, Svaasand and Nelson, 2008; Lewandowska *et al.*, 2011). Auch die genaue Wellenlänge des beleuchtenden Lichts spielt heute keine Rolle mehr. Während früher noch explizit grünes, rotes und Nahinfrarotlicht zur Beleuchtung genutzt werden mussten, ist heute Umgebungslicht für die Beleuchtung und spätere Auswertung ausreichend (Verkruysse, Svaasand and Nelson, 2008; Lewandowska *et al.*, 2011).

Durch die chrominanz basierte Auswertung der verschiedenen Lichtkanäle rot, grün und blau (RGB) mithilfe von Computerprogrammen wird hier das rPPG Signal errechnet (Poh, McDuff and Picard, 2010; Lewandowska and Ruminski, 2013; Tsouri and Li, 2015; Kossack *et al.*, 2019).

Dafür wird innerhalb der Videoaufnahme eine ROI (Region of interest) festgelegt. In dieser ROI wird das rPPG Signal über die Auswertung des roten, grünen und blauen Farbkanals ausgewertet. Da grünes Licht von Hämoglobin am stärksten absorbiert wird, zeigen sich im

grünen Farbkanal die größten pulsatilen Reaktionen auf die Herzfrequenz (Verkruysse, Svaasand and Nelson, 2008; Tsouri and Li, 2015). Trotzdem hat sich erwiesen, dass sich die höchste Genauigkeit für die Extraktion der Herzfrequenz ergibt, wenn alle 3 Kanäle in der Auswertung berücksichtigt werden (Tsouri and Li, 2015). Es werden deep-learning basierte Methoden wie Deepphys, rPPGNet und Physnet von traditionellen Modell-basierten Methoden wie CHROM, GREEN, ICA und POS unterschieden, um das rPPG Signal aus dem RGB Signal zu generieren (Wang *et al.*, 2017; Kossack *et al.*, 2021; Yang, Wang and Lu, 2022). Dabei übertreffen die deep-learning basierten Methoden die traditionellen Methoden in der Ergebnissicherheit. Allerdings konnte gezeigt werden, dass die Modell-basierten Methoden robuster gegenüber Belichtungsveränderungen sind. Das ist besonders wichtig in der klinischen Anwendung (Kossack *et al.*, 2021; Yang, Wang and Lu, 2022). Von den traditionellen Methoden fand sich bei der POS Transformation die geringste Fehlerquote (Wang *et al.*, 2017; Kossack *et al.*, 2021).

Wenn Licht auf Haut trifft, wird ein Teil direkt reflektiert. Der Rest tritt abhängig von der Wellenlänge unterschiedlich tief in die Haut ein und wird dort an Gewebe- und Blutbestandteilen gestreut. Somit nimmt der Detektor immer Streulicht und reflektiertes Licht wahr (Vgl. Abbildung 2). Das reflektierte Licht ist abhängig von Körperbewegungen und der Oberfläche, an der es reflektiert wird, und von der Lichtintensität und spektralen Zusammensetzung der Lichtquelle (Jacques, 2013; Wang *et al.*, 2017). Deswegen sind die reflektierten Lichtanteile für die Berechnung des rPPG Signals zu vernachlässigen. Das Streulicht dagegen, welches in der Haut und in den Arteriolen abhängig von der Gewebestruktur und der Durchblutung gestreut wird, erlaubt Aussagen über die Perfusion des Gewebes (Wang *et al.*, 2017). Ziel der verschiedenen Methoden zur Berechnung des rPPG Signals ist es, die auf die Herzfrequenz zurückzuführenden pulsatilen Anteile des Streulichtes auszuwerten. Dabei soll das reflektierte Licht möglichst wenig in der Berechnung berücksichtigt werden (Wang *et al.*, 2017). Die POS Transformation nutzt dabei die Farbtonänderungen, die in der Haut durch den Herzschlag und den durch ihn ausgelösten Blutfluss entstehen. Es wird eine Ebene erstellt, die orthogonal zu dem zeitlich normierten RGB-Signal und damit zu den Hauttönen ist. Dadurch werden Intensitätsunterschiede, die auf Körperbewegungen zurückzuführen sind, verringert. Innerhalb dieser Ebene werden wiederum 2 Projektionsachsen bestimmt. Diese enthalten die am stärksten pulsatilen Anteile des Streulichtes. Mithilfe dieser Achsen kann das rPPG Signal berechnet werden (Wang *et al.*, 2017; Zaunseder, Trumpp, Wedekind, *et al.*, 2018). Aus dem bei der POS Transformation erhaltenen rPPG Signal kann dann mithilfe der Fast-Fourier Transformation (FFT) die Herzfrequenz für jede ROI bestimmt werden (Schulz *et al.*, 2019; Kossack *et al.*, 2021). Durch räumliche Trennung des Signals innerhalb der ROIs, können außerdem lokal aufgelöste Informationen über die Ausbreitung des Blutflusses erlangt werden. Das funktioniert über

Signal-To-Noise-Ratio (SNR) Karten, die das Signal weiter bereinigen, bzw. einen Vergleich der Signalstärken in der ROI erlauben (Schulz *et al.*, 2019). Der Rauschanteil wird dabei verringert, indem ein Schwellenwert der SNR festgelegt wird. Wird dieser unterschritten, wird das Signal aus diesem Bereich ignoriert oder Regionen verminderter Perfusion zugeordnet. Über die Pulse-Transit-Time (PTT) kann anschließend die Ausbreitung des Blutvolumen Pulses (BVP) in der ROI bildlich dargestellt werden. Kossack *et al.* (2019) und Schulz *et al.* (2019) konnten dabei die Durchblutung des Gesichtes anatomisch und physiologisch korrekt darstellen.

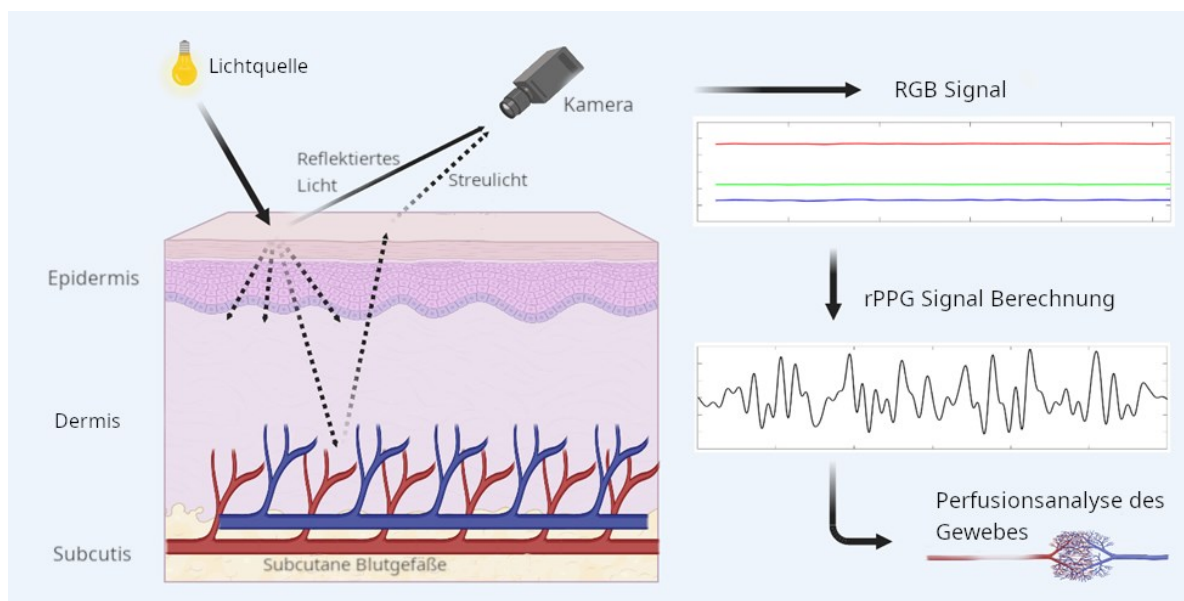


ABBILDUNG 2: BILDICHE DARSTELLUNG DER METHODE DER REMOTE PHOTOPLETHYSMOGRAPHIE (rPPG):
DIE ZU ANALYSIERENDE HAUTREGION WIRD KONTINUIERLICH GEFILMT, DIE KAMERA NIMMT DABEI REFLEKTIERTES LICHT UND STREULICHT AUF, DAS RGB SIGNAL WIRD AUS DER AUFNAHME EXTRAHIERT UND IN EIN RPPG SIGNAL UMGEWANDELT, DIESES RPPG SIGNAL WIRD ZUR ANALYSE DER GEWEBEPERFUSION GENUTZT

Diese Fortschritte in der Weiterentwicklung der PPG zur rPPG, sowie die vielen Möglichkeiten der computerbasierten Auswertung des rPPG Signals, ermöglichen einen deutlich breiteren Einsatz in der Medizin und haben der Photoplethysmographie neue Bedeutung geschenkt. Sie ist nun eine leichte, günstige, portable, nicht invasive und kontaktlose Möglichkeit, um die Mikrozirkulation von Gewebe zu beurteilen.

1.4.1 URSPRUNG DES PPG SIGNALS

Der Ursprung des PPG Signals ist bis heute nicht vollkommen verstanden (Allen, 2007; Moço, Stuijk and de Haan, 2018). Es wird allerdings davon ausgegangen, dass das Signal die vom Herzen generierten Blutvolumenvariationen (BVV) darstellt (Moço, Stuijk and de Haan, 2018). Deswegen wird es als Methode, die Informationen über das kardiovaskuläre System bietet, verwendet (Kamal *et al.*, 1989).

Licht, welches auf Haut trifft, wird durch die verschiedenen Bestandteile des Gewebes absorbiert und reflektiert. Einen besonderen Einfluss haben dabei Blut, Melanin, Wasser, Fett und gelbes Pigment (Jacques, 2013). Während sich die Einflüsse auf das Licht durch Melanin, Wasser, Fett und gelbes Pigment vergleichsweise konstant über die Zeit verhalten, verändert sich der Einfluss des Blutes auf das Licht pulsatil über die Zeit. Deswegen setzt sich das PPG Signal aus 2 Komponenten zusammen. Die konstante DC Komponente ist abhängig von Gewebe, Blutvolumen, dem Zustand des vegetativen Nervensystems, Thermoregulation, dem Körperbau und vielem mehr (Allen, 2007). Die AC Komponente dagegen hat einen pulsatilen Charakter, deren Frequenz mit der der Herzfrequenz korreliert (Allen, 2007). Aus diesen beiden Komponenten lassen sich ein Perfusionsindex ($PI = \frac{AC\ Signal}{DC\ Signal}$) und ein

Plethysmographie- Variabilitätsindex ($PVI = \frac{PI_{max} - PI_{min}}{PI_{max}}$) berechnen. Diese werden genutzt, um Aussagen über die Mikrozirkulation zu treffen (Sahni, 2012; Rasmussen *et al.*, 2021).

Abhängig von der Wellenlänge des bestrahlenden Lichts ist die Penetrationstiefe ins Gewebe, bzw. in die untersuchte Haut. Grünes Licht mit einer Wellenlänge von 490-575nm stellt die BVV Peaks am deutlichsten dar (Moço, Stuijk and de Haan, 2018). Rotes Licht mit einer Wellenlänge von 650-750nm penetriert das Gewebe tiefer, hat dafür aber eine kleinere Amplitude im pulsatilen Ausschlag (Moço, Stuijk and de Haan, 2018).

1.4.2 EINSATZBEREICHE DER PHOTOPLETHYSMOGRAPHIE (PPG)

1.4.2.1 PHYSIOLOGISCHES MONITORING

1990 wurde die Pulsoxymetrie, welche über PPG funktioniert, zum Standard der Überwachung von Herzfrequenz und Sauerstoffsättigung während der Anästhesie (Allen, 2007).

Auch in anderen Bereichen ist das Pulsoxymeter weit verbreitet.

Abgesehen von Herzfrequenz und Sauerstoffsättigung ist es außerdem möglich den Blutdruck (Imholz *et al.*, 1998), das Herzzeitvolumen (Azabji Kenfack *et al.*, 2004) und die Atemfrequenz (Johansson, 2003; Nilsson, Johansson and Kalman, 2005) über PPG zu bestimmen.

1.4.2.2 DIAGNOSTIK

Periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK) und Karotisstenose: Durch die krankheitsbezogenen Veränderungen an den Gefäßwänden, ändert sich das Aussehen des peripheren Blutvolumenpulses. Er wird flacher und tritt verzögert auf. Diese Veränderungen sind mittels PPG darstellbar (Allen, 2007; Allen *et al.*, 2008).

Arterielle Compliance und Alterung: Auch die arterielle Compliance und das Alter der Gefäße haben Einfluss auf das Aussehen der Pulswelle. Hier verändert sich die Pulslaufzeit, Pulswellengeschwindigkeit und die Steigung der Pulswelle. Diese Charakteristika sind mittels PPG darstellbar (Allen and Murray, 2003).

Endotheliale Funktion: Zum Beispiel durch die Auslösung einer reaktiven Hyperämie können vasodilatatorische Effekte aus der Form der Pulswelle abgelesen und verglichen werden (Allen, 2007; Si *et al.*, 2018).

Bewertung der venösen Funktion: Untersuchungen der DC Komponente im Rahmen der Licht-Reflexions-Rheographie (LRR) können Rückschlüsse auf venöse Insuffizienzen ermöglichen (Mosti *et al.*, 2000). Bei der LRR wird die Wiederauffüllzeit der Venen nach betätigen der Muskelpumpe mittels Photoplethysmographie gemessen.

Krankheiten mit Vasospastischer Komponente, z.B. Morbus Raynaud: Die Puls Amplitude eignet sich, um Patienten mit vasospastischen Erkrankungen von gesunden Patienten zu differenzieren (Davidson Cooke *et al.*, 1985).

Mikrovaskulärer Blutfluss und Gewebevitalität: Während einer Radialislappen Operation konnte, sowohl das arterielle Abklemmen und das venöse Abklemmen des gehobenen Lappens, als auch die intakte Durchblutung mittels PPG dargestellt werden (Stack *et al.*, 1998). Außerdem kann mittels PPG gesundes Gewebe von Wundgewebe, Ulcera und verbranntem Gewebe unterschieden werden. Dies kann bei der Entscheidung über die Exzisionstiefe bei Entfernung von avitalem Gewebe genutzt werden (Hülsbusch and Blažek, 2002; Thatcher *et al.*, 2016). Auch das Potential des Gewebes zu heilen, kann durch PPG getestet werden (Lee *et al.*, 1979)

1.5 ZUSAMMENFASSUNG

Wie oben beschrieben gibt es kein einheitliches Verlaufsmonitoring nach Implantation freier Lappen. Vergleiche von Patientenkollektiven sind schwierig, weil die Behandlungszentren unterschiedliche Überwachungsmethoden einsetzen. Oft verlässt man sich nur auf klinische Verlaufsbeobachtungen. Diese sind stark untersucherabhängig und nur von erfahrenem Personal durchführbar.

Es fehlt ein gutes System, mit dem diese Schwachstellen behoben werden können. Durch Verbesserung kamerabasierter Untersuchungstechniken stehen schon heute kostengünstige Systeme zur Verfügung, mit denen qualitative und quantitative Aussagen über die Mikrozirkulation getroffen werden können. Es gibt einige Studien die HSI zur kamerabasierten Überwachung der Mikrozirkulation in transplantierten Lappen genutzt haben (Kulcke *et al.*, 2018; D. G.E. Thiem *et al.*, 2021). Hyperspektralkameras sind allerdings teuer, rechenaufwendig und durch ihre Größe in der Mobilität eingeschränkt.

Die rPPG ist ebenso wie die Bildgebung durch hyperspektrale Systeme dazu geeignet die Durchblutung darzustellen. Sie funktioniert allerdings mit multispektralen einfachen Kamerasystemen, die deutlich günstiger und kleiner sind. Dadurch ist sie mobil einsetzbar. Der Verfügbarkeit für den routinemäßigen Einsatz in der Klinik sind keine Grenzen gesetzt.

1.6 FRAGESTELLUNG

In dieser deskriptiven Studie soll geprüft werden, ob rPPG dafür geeignet ist objektive, reproduzierbare Aussagen über die Durchblutung von freien mikrovaskulär anastomisierten fasziokutanen Lappen (FFKL) während der Operation zu machen.

II. METHODIK

2.1 STUDIENPOPULATION

Innerhalb des Zeitraums von 05/2021 bis 03/2022 wurden 15 Patienten (10 männlich, 4 weiblich), die in der Otto Körner Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf und Halschirurgie zur Behandlung eines Plattenepithelkarzinoms und ein Patient der zur Behandlung eines Adenoid-zystischen Karzinoms (männlich) im Kopf und Halsbereich vorstellig wurden, eingeschlossen. Alle Patienten erhielten eine Tumorresektion und Defektrekonstruktion mittels freiem fasziokutanem Lappen (FFKL). Die für die Studie durchgeführten Untersuchungen und die Bildaufnahmen wurde innerhalb der regulär durchgeführten Tumoroperation aufgenommen.

Für diese Studien liegt ein Ethikvotum (A2021-0187) der Medizinischen Fakultät Rostock vor. Der Altersdurchschnitt lag bei 63,4 Jahren (männlich 63,45, weiblich 63,25) mit einer Spannweite von 38 bis 78 Jahren. In 13 Fällen war der Tumor im Oropharynx lokalisiert, der Tumor eines Patienten befand sich in der Mundhöhle und der Tumor eines weiteren Patienten innerhalb der Nasennebenhöhlen. Bei 14 Tumoren handelte es sich histologisch um Plattenepithelkarzinome, ein Tumor war ein Adenoid-zystisches Karzinom. Von den Tumoren wurden 8 mit dem Grad G2 und 7 mit dem Grad G3 klassifiziert. Innerhalb der UICC Klassifikation wurden 8 Tumore dem Grad I, 3 Tumore dem Grad II, ein Tumor dem Grad IVA und 3 Tumore dem Grad IVB zugeordnet. Der p16 Status war bei 6 Patienten positiv, bei 8 Patienten negativ und bei einem Patienten nicht bekannt.

13 der Patienten litten unter Alkohol Missbrauch. 14 der Patienten waren Raucher mit einer durchschnittlichen Anzahl von 26,8 Packungsjahren (PY) und einer Spannweite von 10-50 PY. Die Lappen hatten eine durchschnittliche Ischämiezeit von 111,53 Minuten, mit der längsten Ischämiezeit von 161 Minuten und der kürzesten Ischämiezeit von 77 Minuten.

Neun der Tumore wurden enoral reseziert, bei vier Tumoren wurde eine Kombination aus enoralem Zugangsweg und lateraler Pharyngotomie zur Resektion angewendet. Bei einem Patienten wurde die Resektion mittels Spaltung der Mandibula erreicht und bei einem Patienten mittels Mittelgesichtsresektion.

Nr.	Geschlecht	Alter	Lokalisation	TNM Stadium	Grad	UICC Stadium	Histologie	P16-Status	Resektion	C2 Abusus	PY	Ischämie Zeit
1	m	51	Oropharynx	rpT3 pN0 L0 V0 Pn0 R0	G2	II	PEK	Pos.	MS	Nein	15	94
2	m	57	Oropharynx	pT2 pN0 L0 V0 Pn0 R0	G3	II	PEK	Neg	EO	Ja	30	115
3	m	74	Oropharynx	pT2 pN1 L0 V0 Pn0 R0	G3	I	PEK	Pos.	EO, LP	Ja	30	175
4	w	75	Oropharynx	pT2 pN1 L0 V0 Pn0 R0	G3	I	PEK	Pos.	EO	nein	0	80
5	w	53	Oropharynx	pT1 pN1 L1 V0 Pn0 R0	G3	I	PEK	Pos.	EO, LP	Ja	35	115
6	m	69	Oropharynx	pT1 pN0 L0 V0 Pn0 R0	G2	I	PEK	Neg.	EO	Ja	20	77
7	m	68	Oropharynx	pT1 pN0 L0 V0 Pn0 R0	G2	I	PEK	Neg.	EO, LP	Ja	30	92
8	w	70	Oropharynx	rpT1 pN0 L0 V0 Pn0 R0	G3	I	PEK	Neg.	EO	Ja	20	105
9	m	78	Oropharynx	pT2 pN3b L1 V1 Pn0 R1	G3	IVB	PEK	Neg.	EO	Ja	50	106
10	w	55	Oropharynx	pT2 pN1 L0 V0 Pn0 R0	G2	I	PEK	Pos.	EO	Ja	25	96
11	m	70	Oropharynx	pT3 pN1 L1 V0 Pn0 R0	G3	II	PEK	Pos.	EO	Ja	10	80
12	m	63	Oropharynx	pT2 pN3b L1 V1 Pn1 R0	G2	IVB	PEK	Neg.	EO	Ja	30	97
13	m	73	Nasen- nebenhöhle	pT4a pN0 L0 V0 Pn1 R1	G2	IVA	AZK	/	MGR	Ja	15	161
14	m	57	Mundhöhle	pT1 pN0 L1 V0 Pn0 R0	G2	I	PEK	Neg.	EO	Ja	35	161
15	m	38	Oropharynx	pT4a pN3b L0 V0 Pn0 R1	G2	IVB	PEK	Neg.	EO, LP	Ja	30	119

TABELLE 1: STUDIENPOPULATION: ABKÜRZUNGEN: GESCHLECHT: M- MÄNNLICH, W- WEIBLICH, HISTOLOGIE: PEK - PLATTENEPITHELKARZINOM, AZK – ADENOID-ZYSTISCHES KARZINOM, METHODE DER TUMORRESEKTION: MS - MANDIBULÄRE SPALTUNG, EO - ENORAL, LP - LATERALE PHARYNGOTOMIE, MGR - MITTELGESICHTSRESEKTION, PY - PACK YEARS

2.1.1 TNM KLASSEIFIKATION

Die TNM Klassifikation dient zusammen mit der UICC Klassifikation zur Stadieneinteilung der Karzinome. Das zugewiesene Stadium sollte dabei die Therapieentscheidung erleichtern und einen Rückschluss auf die zu erwartende Prognose des Patienten geben. Bei den Pharynxkarzinomen unterscheidet man 3 Gruppen, die separate Grenzwerte für die einzelnen Kategorien haben (Lydiatt *et al.*, 2017):

1. Nasopharynxkarzinome
2. HR-HPV (high Risk Humane Papilloma Viren) positive Tumore des Oropharynx
3. Nicht HR- HPV positive Oropharynxkarzinome und Hypopharynxkarzinome

Diese Einteilung ergibt sich aus den unterschiedlichen Prognosen der Tumore bei unterschiedlicher Tumorausbreitung. Die einzelnen Kategorien können jeweils klinisch und pathologisch untersucht werden (Wittekind, 2017). Da alle Patienten in dieser Studie operiert wurden, liegt bei allen die pathologische Sicherung der Stadieneinteilung vor, was durch ein kleines p gekennzeichnet ist.

p16 Status: Insbesondere der p16 Status, das heißt der Immunhistochemische Nachweis von High Risk HPV (am häufigsten die Typen 16 und 18), hat einen Einfluss auf das Überleben der Patienten (Chaturvedi *et al.*, 2011). Die Anzahl der an einem Oropharynxkarzinom Erkrankten mit positivem p16 Status nimmt zu, während die Inzidenz für nicht HR-HPV positive Oropharynxkarzinome abnimmt (Chaturvedi *et al.*, 2011). Die HR-HPV positiven Patienten sind im Allgemeinen gesünder, jünger und anamnestisch liegt kein oder nur geringer Tabakkonsum vor (Chaturvedi *et al.*, 2016; Lydiatt *et al.*, 2017). Zusätzlich stehen für diese Patienten andere Therapien zur Verfügung und sie zeigen ein besseres Ansprechen auf die Therapien im Vergleich zu denen mit negativem p16 Status. Das führt zu einer besseren Prognose und rechtfertigt eine eigene Einteilung in der TNM Klassifikation (Ang *et al.*, 2010; Lydiatt *et al.*, 2017; Taberna *et al.*, 2017).

T Kategorie: Die T Kategorie gibt die Ausbreitung des Tumors an. Dabei fließt abgesehen von der Größe des Tumors auch die Invasionstiefe in die Zuteilung zu den Kategorien ein.

N Kategorie: Die N Kategorie beschreibt den Lymphknotenstatus des Patienten. Hierbei spielt insbesondere auch die Kapselüberschreitung eine Rolle bei der Einteilung in die Kategorien.

M Kategorie: Der M Kategorie entnimmt man, ob Fernmetastasen vorliegen.
(Lydiatt *et al.*, 2017; Wittekind, 2017)

Weitere Abkürzungen (Wittekind, 2017):

V: Veneninvasion

L: Lymphgefäßinvasion

Pn: perineurale Invasion

R: Residualtumor

r: Rezidiv

c: klinisch festgelegtes Stadium

p: pathologisch festgelegtes Stadium

2.1.2 UICC KLASSIFIKATION

Das UICC Stadium leitet sich aus dem TNM Stadium ab. Dabei unterscheidet die Klassifikation in 4 Stadien zwischen lokalen auf das Ursprungsorgan begrenzten malignen Befunden, lokal fortgeschrittenen malignen Befunden und metastasierten Befunden (Wittekind, 2017):

I und II: Auf das Ursprungsorgan begrenzter Tumor

III: Lokal fortgeschrittener Tumor, der die lokalen Lymphknoten befällt

IV: Tumor mit Fernmetastasen, die entweder pathologisch oder klinisch festgestellt wurden.

Die Patienten innerhalb einer Gruppe ähneln sich hinsichtlich ihrer Prognose, der durchschnittlichen Überlebensdauer und den möglichen Therapieoptionen (Wittekind, 2017).

2.1.3 GRADING

Das Grading des Tumors gibt Auskunft über den histopathologischen Differenzierungsgrad des Tumors. Es werden die Grade GX und G1-G4 unterschieden, wobei G1 und G2 als „low grade“ und G3 und G4 als „high Grade“ zusammengefasst werden können (Wittekind, 2017):

GX: Bestimmung des Differenzierungsgrads nicht möglich

G1: Gut differenzierter Tumor

G2: Mäßig differenzierter Tumor

G3: Schlecht differenzierter Tumor

G4: Undifferenzierter Tumor

2.1.4 RISIKOFAKTOREN FÜR MALIGNOME IM KOPF UND HALSBEREICH

Bei der Entstehung von Oropharyngealen Tumoren spielen abgesehen vom Alter und Geschlecht des Patienten insbesondere der Tabakkonsum, Alkoholkonsum und HPV Infektionen eine Rolle (Ram *et al.*, 2011; Taberna *et al.*, 2017; Rock *et al.*, 2018; Irani, 2020; Gormley *et al.*, 2022).

Alter und Geschlecht: Malignome im Kopf und Halsbereich zeigen eine deutliche Altersabhängigkeit. Die meisten Diagnosen betreffen Patienten, die älter als 50 Jahre alt sind (Gormley *et al.*, 2022). Männer sind deutlich häufiger betroffen. Abhängig von der genauen Lokalisation des Tumors werden 2 bis 4 fach erhöhte Inzidenzen beschrieben (Gormley *et al.*, 2022). Es wird davon ausgegangen, dass dieser Geschlechtsunterschied durch erhöhtes Risikoverhalten der Männer, insbesondere in Bezug auf Alkohol und Tabakkonsum, hervorgerufen wird (Ram *et al.*, 2011).

Tabakkonsum: Tabakkonsum gilt als der Stärkste Risikofaktor für Plattenepithelkarzinome des Oropharynx (Hashibe *et al.*, 2007; Warnakulasuriya, 2010). Das spiegelt sich darin wider, dass der Großteil der Patienten mit oropharyngealen Dysplasien und Karzinomen rauchen, oder in der Vergangenheit geraucht haben (Rock *et al.*, 2018).

Alkoholkonsum: Auch Alkoholkonsum scheint die Entwicklung von oropharyngealen Tumoren zu beeinflussen. Ob dabei Alkoholkonsum als eigenständiger Risikofaktor gilt oder nur in Zusammenhang mit Tabakkonsum die Entstehung von Oropharynxkarzinomen begünstigt, ist nicht vollständig geklärt (Hashibe *et al.*, 2007; Ram *et al.*, 2011; Rock *et al.*, 2018). Einerseits gilt Acetaldehyd, das Abbauprodukt von Ethanol, als karzinogen und

alkoholisch Getränke enthalten häufig karzinogene Stoffe, wie polyzyklische Amine und Nitrosamine (Hashibe *et al.*, 2007; Khan and Bisen, 2013). Andererseits wird in anderen Studien kein erhöhtes Auftreten von Karzinomen unter Alkoholkonsum nachgewiesen, sobald der Raucherstatus rausgerechnet wird (Rock *et al.*, 2018). Ein synergistisches Zusammenwirken von Alkohol und Tabakkonsum in der Entstehung von oropharyngealen Tumoren dagegen ist sehr wahrscheinlich und durch die durch Alkohol erhöhte Permeabilität des Epithels für Karzinogene erklärbar (Hashibe *et al.*, 2007; Khan and Bisen, 2013; Rock *et al.*, 2018).

HPV: Eine Infektion mit High Risk HPV erhöht die Wahrscheinlichkeit an einem Oropharynxkarzinom zu erkranken und gilt als eine Hauptursache für die steigende Inzidenz von Oropharynxtumoren, obwohl der Tabak- und Alkoholkonsum weltweit sinkt (Chaturvedi *et al.*, 2011; Taberna *et al.*, 2017). Das spiegelt sich darin wider, dass insbesondere Oropharynxkarzinom Patienten ohne erhöhten Tabak- und Alkoholkonsum einen positiven p16 Status vorweisen (Chaturvedi *et al.*, 2016; Gormley *et al.*, 2022). Erklärt wird der Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Karzinomen und HPV Infektion durch die Beeinflussung der Tumorsuppressorgene p53 und dem Retinoblastom Protein (McLaughlin-Drubin, Park and Munger, 2013). Bei den Pharynxkarzinomen besteht nur ein Zusammenhang zwischen Oropharynxkarzinomen und HPV (Lydiatt *et al.*, 2017; Wittekind, 2017).

2.1.5 EINSCHLUSSKRITERIEN

Alle Patienten waren über 18 Jahre alt und hatten die Indikation zur Resektion eines Tumors im Kopf-Hals-Bereich und anschließender Rekonstruktion mit einem freien mikrovaskulär anastomosierten fasziokutanen Lappen. Eine Zustimmung zur Datenerhebung, sowie pseudonymisierten und anonymisierten Speicherung und Datenübertragung, liegt bei allen Patienten vor.

2.2 DATENERHEBUNG

Bei allen Patienten wurden 4 Videoaufnahmen während der Operation zur Tumorsektion und Rekonstruktion des Defekts mittels FFKL erhoben. Dabei wurde bei jedem Patienten ein Radialislappen für die Rekonstruktion verwendet. Für die Aufnahmen wurde ein hochauflösendes voll digitales Operationsmikroskop (ARRIscope Evo2 ENT, MSI, München, Deutschland) genutzt und es wurde für jede Aufnahme eine Framerate von 60 Frames pro Sekunde (fps) festgelegt. Zur Validierung der Ergebnisse aus den Aufnahmen des Operationsmikroskops wurden zeitgleich die Vitalparameter des Patienten, die über ein EKG,

ein Oxymeter und eine invasive Blutdruckmessung erfasst wurden, aufgenommen und später mit den Videoaufnahmen synchronisiert.

Aufnahme 1: Vor Beginn der Operation wurde eine 60s lange **Baseline Aufnahme**, des durch den Chirurgen auf dem Unterarm vorskizzierten Lappens, aufgenommen. Zur Orientierung wurde sowohl die Region des zu entnehmenden Lappens gekennzeichnet als auch der grobe Verlauf der V. cephalica und der A. radialis markiert (Vgl. Abbildung 3 A).

Danach folgte eine Neck Dissektion der Level 2-5, zur chirurgischen Resektion der Halslymphknoten. Anschließend fand die Tumorsektion lokalisationsabhängig im Oropharynx, der Mundhöhle, oder in den Nasennebenhöhlen statt. Die Entnahme erfolgt mittels einer Radiofrequenzdissektionselektrode unter Einhaltung eines makroskopischen Sicherheitsabstands von einem Zentimeter. Die Patienten wurden über ein Tracheostoma, welches zu Beginn der Operation angelegt wurde beatmet. Zeitgleich erfolgte die Präparation des Radialislappens mit Freilegung der A. radialis, ihrer begleitenden Venen und der oberflächlichen V. cephalica, die als Pedikel die Versorgung des FFKL sicherstellen (Vgl. Abbildung 3B, C). Am Ende der Operation wurde der Entnahmedefekt am Unterarm durch ein Spalthautmesh vom kontralateralen Oberschenkel gedeckt (Vgl. Abbildung 3D).

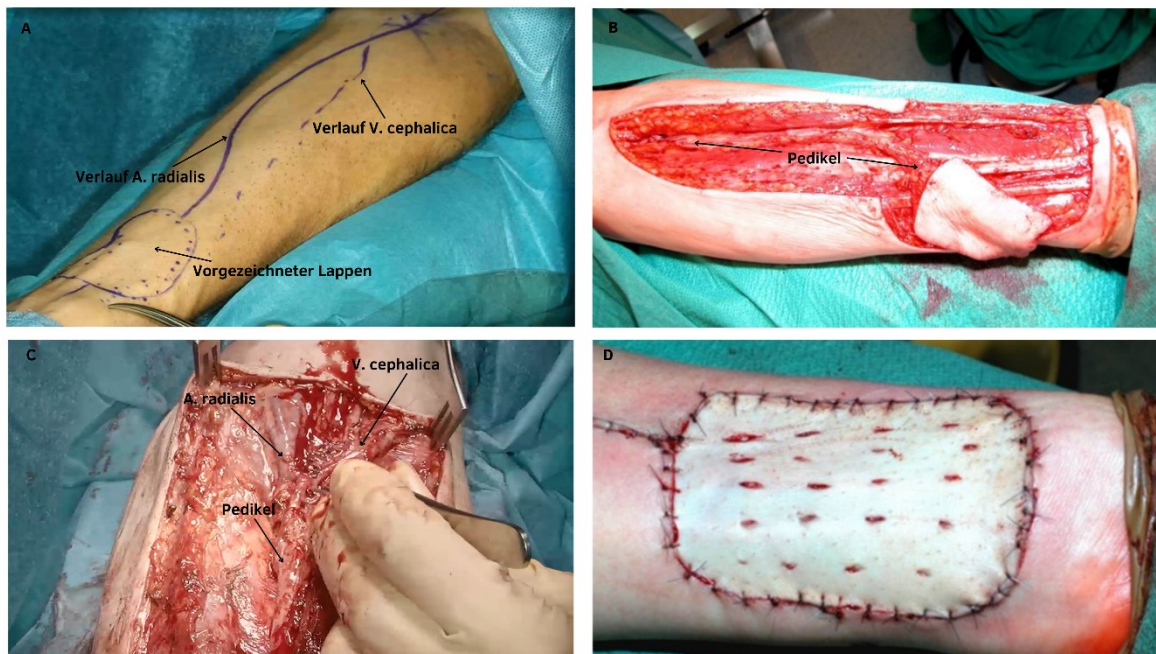


ABBILDUNG 3: OP SITUS ARM: A: UNTERARM VOR PRÄPARATION DES RADIALISLAPPENS, VORSKIZZIERT SIND DER LAPPEN DIE A. RADIALIS UND DIE V. CEPHALICA; B: UNTERARM NACH PRÄPARATION DES LAPPENS, DARGESTELLT IST DER PEDIKEL UND DER LAPPEN NACH ABTRENnung DER A. RADIALIS DISTAL; C: UNTERARM NACH PRÄPARATION DES LAPPENS, DARGESTELLT SIND DER PRÄPARIERTE PEDIKEL, DIE V. CEPHALICA UND DIE A. RADIALIS PROXIMAL; D: MIT EINEM SPALTHAUTMESH GEDECKTER ENTNAHMEDEFECT DES RADIALISLAPPENS

Aufnahme 2: Die Zweite Aufnahme stellt die **Ischämie Aufnahme** des Lappens dar. Der gehobene Lappen wurde auf einer weißen Kompresse 30s lang zunächst noch bei freigegebener Durchblutung gefilmt, dann wurde die Vene abgeklemmt und nach weiteren 30s die Arterie. Die Aufnahme wurde 30s nach Abklemmen der Arterie beendet (Vgl. Abbildung 6). Bei einem Patienten wurde zuerst die A. radialis und anschließend nach 22s die Vene abgeklemmt.

Aufnahme 3: Die dritte Aufnahme stellt die **Reperfusion Aufnahme** des Lappens dar. Nach der Rekonstruktion des Defektes mittels FFKL wurde eine End-zu-Seit Anastomose der A. radialis mit der A. carotis externa (ACE) und eine End-zu-End Anastomose der begleitenden Vene an den Stumpf der V. facialis angelegt (Vgl. Abbildung 4 C, D). Dabei wurde eine fortlaufende evertierende Nahttechnik angewendet. Arteriell wurde ein doppelt armierter monofiler 7-0 Prolene Faden verwendet. Während venös ein doppelt armierter monofiler 6-0 Prolene Faden genutzt wurde.

Bevor die Anastomose gesetzt werden kann, müssen die Gefäßstraßen des Halses dargestellt werden. Venös erfolgte die Präparation des Jugulo- Fazialen Venenwinkels (Vgl. Abbildung 4A). Arteriell wurde die A. carotis externa und ihr erster Hauptast die A. thyroidea superior präpariert (Vgl. Abbildung 4B). Die venöse Anastomose wurde an den Stumpf der V. facialis genäht. Die arterielle Anastomose wurde cranial des Abgangs der A. thyroidea gesetzt (Vgl. Abbildung 4C, D).

Die Reperfusionsaufnahme besteht aus einer 30s langen Aufnahme des ischämischen Lappens und der Reperfusion des Lappens nach Öffnen der Klemmen an der A. carotis externa (Vgl. Abbildung 6). Wie in Abbildung 5 dargestellt, wurde die Anastomose zwischen einer distalen Satinsky Klemme und einer proximalen bulbunahen 120° Gefäßklemme nach Cooley an die A. carotis externa genäht (Abbildung 5A). Nachdem die Anastomose fertiggestellt wurde, wurde zunächst die distale Klemme geöffnet (Abbildung 5B) und 5-10s später die proximale Klemme (Abbildung 5C). Zwei Minuten später wurde die Aufnahme beendet, um die Entwicklung der Reperfusion beurteilen zu können. Die venöse Anastomose wurde anschließend unter freigegebener Durchblutung des Lappens gesetzt. Das hat den Vorteil, dass die Ischämiezeit des Lappens verkürzt wird. Außerdem kann durch das rückfließende Blut die Suffizienz der arteriellen Anastomose beurteilt werden. Zur besseren Sicht wurde die Vene intermittierend mit einer Pinzette abgeklemmt.

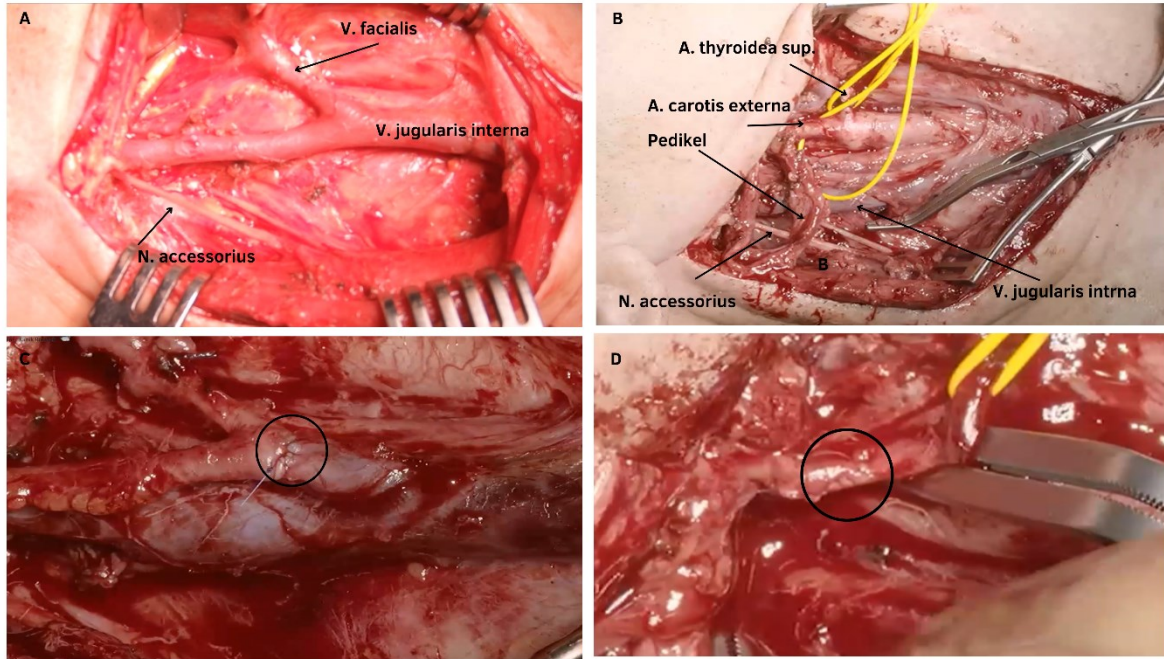


ABBILDUNG 4: OP SITUS HALS: A: DARGESTELLT IST DER JUGULO-FAZIALE VENENWINKEL NACH NECK DISSEKTION UND VOR DER VENÖSEN ANASTOMOSE, WEITERE ANATOMISCHE LANDMARKEN SIND BESCHRIFTET; B: DARGESTELLT SIND DIE ANATOMISCHEN STRUKTUREN AM HALS NACH DER NECK DISSEKTION UND PRÄPARATION DER ARTERIELLEN UND VENÖSEN GEFÄßE FÜR DIE ANASTOMOSIERUNG MIT DEM BEREITS ZUM OP GEBIET GEFÜHRTEN PEDIKEL DES LAPPENS, WEITERE ANATOMISCHE LANDMARKEN SIND BESCHRIFTET; C: VENÖSE END-ZU-END ANASTOMOSE DER BEGLEITENDEN VENE AN DIE V. FACIALIS; D: ARTERIELLE END-ZU-SEIT ANASTOMOSE DER A. RADIALIS AN DIE A. CAROTIS EXTERNA



ABBILDUNG 5: BILDSEQUENZ ÖFFNUNG DER ANASTOMOSE AM HALS: A: AUFNAHME WÄHREND DEM SETZEN DER ARTERIELLEN ANASTOMOSE, DER ZUFLUSS ZUM LAPPEN IST MIT HILFE EINER DISTALEN UND PROXIMALEN KLEMME UNTERBUNDEN, WEITERE ANATOMISCHE LANDMARKEN SIND GEKENNZEICHNET; B: ÖFFNUNG ZUNÄCHST DER DISTALEN KLEMME AN DER A. CAROTIS EXTERNA UM DIE PERFUSION DES LAPPENS SCHRITTWEISE WIEDERHERZUSTELLEN; C: ÖFFNUNG DER PROXIMALEN KLEMME AN DER A. CAROTIS EXTERNA, DIE ZUR VOLLSTÄNDIGEN PERFUSION DES LAPPENS FÜHRT.

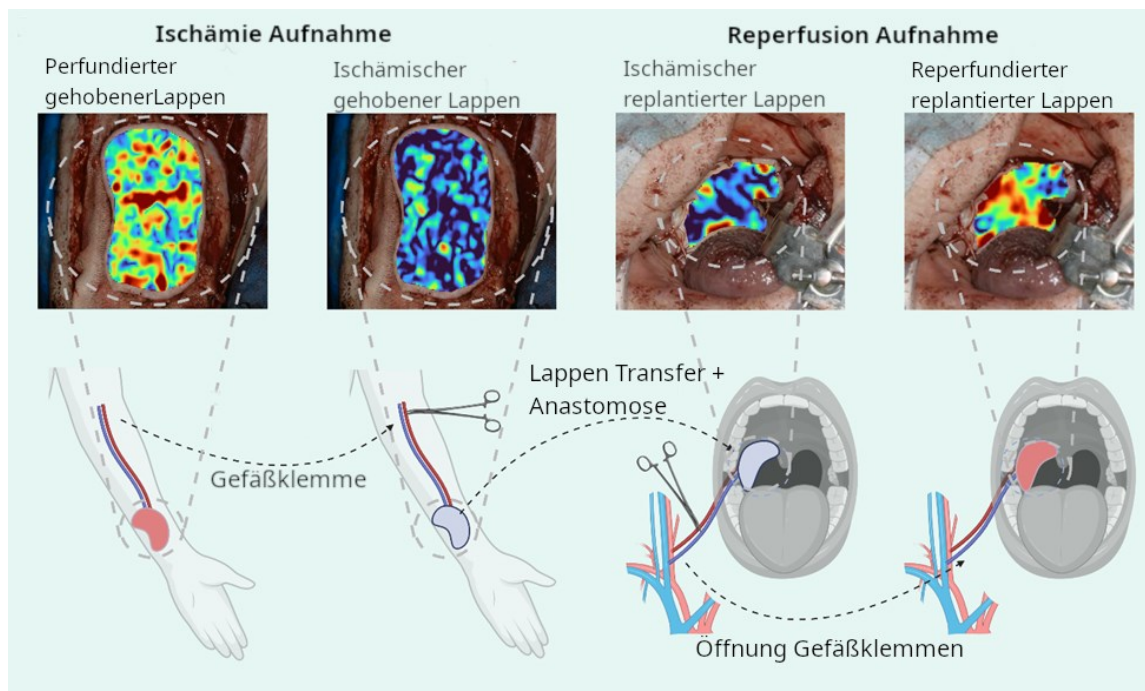


ABBILDUNG 6: DARSTELLUNG DER ISCHÄMIE AUFNAHME UND DER REPERFUSIONSAUFNAHME: 1. ERSTER TEIL DER ISCHÄMIEAUFNAHME DES NOCH PERFUNDIERTEN GEHOBELEN LAPPENS AM UNTERARM, 2. ZWEITER TEIL DER ISCHÄMIEAUFNAHME NACH UNTERBINDUNG DER DURCHBLUTUNG DES GEHOBELEN LAPPENS AM UNTERARM, 3. ERSTER TEIL DER REPERFUSIONSAUFNAHME BEI DER DER ISCHÄMISCHE LAPPEN IM PHARYNX DARGESTELLT WIRD, 4. ZWEITER TEIL DER REPERFUSIONSAUFNAHME MIT DARSTELLUNG DES REPERFUNDIERTEN LAPPENS NACH ÖFFNUNG DER DISTALEN UND PROXIMALEN KLEMME DER ACE

2.3 DATEN UND DATENANALYSE

Die 3 Videoaufnahmen eines Patienten wurden einzeln ausgewertet.

2.3.1 REGION OF INTEREST (ROI) BESTIMMUNG

In der Baseline Aufnahme stellt der intraoperativ, durch den Operateur vorskizzierte Lappen, die ROI dar. Bei der Ischämie Aufnahme ist die ROI der präparierte Lappen auf einer weißen Kompresse. Bei der Reperfusion Aufnahme werden zwei ROIs bestimmt. Sowohl der implantierte Lappen als auch eine kontralateral zur Seite des eingesetzten Lappens liegende Hautregion im Gesicht, werden als unabhängige ROIs festgelegt. Dabei dient die ROI der Gesichtshaut als Referenzaufnahme zum implantierten Lappen.

2.3.2 REMOTE PHOTOPLETHYSMOGRAPHIE (RPPG) SIGNAL BESTIMMUNG

Geringe Bewegungen innerhalb der Videoaufnahmen, die durch die Atmung, den Herzschlag des Patienten und äußeren Körperkontakt entstanden sind, werden mittels Starrkörper Kompensation, die auf jeden Video Frame angewendet wird, kompensiert.

Das rPPG Signal wird, wie durch Kossack et al. (2021) vorgestellt, für jede ROI berechnet. Dabei wird die POS Transformation verwendet, um das rPPG Signal zu generieren. Sie hat sich als robusteste Methode zur Extraktion des rPPG Signals unter sich ändernden Belichtungsverhältnissen bewiesen (Wang *et al.*, 2017; Yang, Wang and Lu, 2022). Für jedes Bild werden die Farbwerte des jeweils roten, grünen und blauen Farbkanals einzeln gemittelt und mit den gemittelten Farbwerten des vorherigen Bildes innerhalb der ROIs verkettet. Dadurch entsteht ein dreidimensionales normiertes Zeitsignal ($r(t), g(t), b(t)$) für die ROI. Das rPPG Signal v wird daraus wie folgt ermittelt (Wang *et al.*, 2017):

$$v = X_s + \frac{\sigma(X_s)}{\sigma(Y_s)} Y_s \quad [1]$$

$$\text{Mit } X_s = g(t) - b(t) \quad [2]$$

$$\text{Und } Y_s = -2r(t) + g(t) + b(t) \quad [3]$$

σ stellt dabei die Standardabweichung (SD) dar. Bei der POS Transformation wird eine Projektionsebene erstellt, die orthogonal zu den zeitlich normierten Hauttönen ist (Plane-Orthogonal-To-Skin). Das verringert Intensitätsunterschiede, die durch Bewegungen verursacht werden. Innerhalb dieser Ebene bilden die beiden Projektionsachsen X_s und Y_s die Regionen mit dem größten pulsatilem Streulichtanteil und dem kleinsten

Reflektionsbestandteil. Durch α -tuning wird aus X_s und Y_s die genaue Projektionsrichtung gefunden. Dabei ist $\alpha = \frac{\sigma(X_s)}{\sigma(Y_s)}$.

2.3.3 BESTIMMUNG DER PULSRATE

Anschließend wird die Puls Rate, die der Herzfrequenz entsprechen sollte, über eine Fast-Fourier-Transformation des rPPG Signals und die Berechnung der Magnitude M bestimmt. Dabei repräsentiert die Frequenzkomponente mit der größten Magnitude die globale Pulsrate. Die Pulsrate wird immer über einen Zeitraum $t_{win} = 10s$ berechnet, weil sich 10s als Zeitraum für die Bestimmung der Pulsrate als am robustesten erwiesen haben (Rapczynski, Werner and Al-Hamadi, 2016; Zaunseder, Trumpp, Ernst, *et al.*, 2018; Schulz *et al.*, 2019). Nach der Berechnung wird das Zeitfenster um $t_{step} = 1s$ nach vorne verschoben und die Berechnung über den Zeitraum von t_{win} wiederholt. Die final bestimmte Pulsrate wird anhand der zeitgleich über das EKG und Oxymeter aufgenommenen Vitalparametern validiert. In dieser Arbeit werden 3 Pulsraten voneinander unterschieden:

1. f_{GT} : Das ist die Pulsrate die mithilfe des EKGs und Oxymeters beim Patienten bestimmt wurde. Sie ist also unabhängig von der Auswertung der Videos und stellt somit die Herzfrequenz dar.
2. f_{FFKL} : Das ist die Pulsrate, die vom rPPG Signal des Lappens errechnet wurde
3. f_{Ref} : Das ist die Pulsrate die über das rPPG Signal der Referenzregion bestimmt wurde. Diese wurde folglich nur für die letzte Aufnahme bestimmt.

2.3.4 ANALYSE DER PERFUSION DES LAPPENS

Es werden 3 Werte genutzt, um kontinuierlich die Perfusion des Lappens zu beurteilen.

1. Der Perfusionsindex (PI)

Der PI wird wie durch Rasmussen et al. (2021) beschrieben berechnet:

$$S_{PI} = \frac{S_{AC}}{S_{DC}}$$

Dabei wird innerhalb eines bestimmten Zeitfensters der Spitzenwert S_{AC} des rPPG Signals durch den Mittelwert S_{DC} des rPPG Signals geteilt. In dieser Arbeit wird der normierte Wert des Grünen Farbkanals G_n für die Berechnung genutzt (Rapczynski, Werner and Al-Hamadi, 2016; Schulz *et al.*, 2019).

$$G_n = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \frac{g_i}{r_i + g_i + b_i} \quad [7]$$

Dabei sind r_i , g_i und b_i die Intensitäten der RGB Werte jedes Pixels i innerhalb eines Frames der Videoaufnahme. N ist die Anzahl aller ausgewerteten Pixel. Auf G_n wird ein Tiefpassfilter angewendet, um Frequenzanteile die nicht die Herzfrequenz darstellen können herauszurechnen.

2. Die Korrelation zwischen dem rPPG Signal des Lappens und dem der Referenzregion:

Die analysierte ROI und die Referenzregion für die 15 Patienten sind in Abbildung 7 dargestellt. Für #3 konnte aufgrund des Aufnahmewinkels keine Referenzregion ausgewertet werden und bei #1 ist die Aufnahme einer kontinuierlich durchbluteten Referenzregion gescheitert.

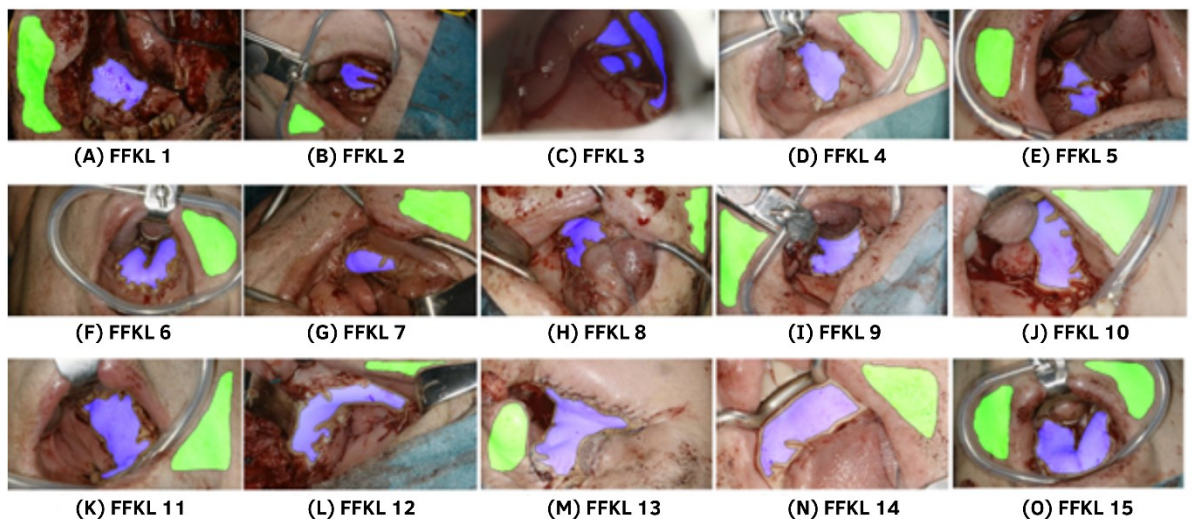


ABBILDUNG 7: ROI UND REFERENZREGIONEN WÄHREND DER REPERFUSIONS AUFNAHME FÜR ALLE PATIENTEN: DIE VIOLETTEN FARBBEREICHE KENNZEICHNEN DIE GEWÄHLTEN ROIS DER PATIENTEN, DIE GRÜNEN FARBBEREICHE KENNZEICHNEN DIE GEWÄHLTEN REFERENZREGIONEN ZUR ERHEBUNG DES REFERENZ RPPG SIGNALS FÜR DIE KORRELATIONSANALYSE, FÜR FFKL 3 KONNTE KEINE PASSENDE REFERENZREGION IM BILDAUSSCHNITT FESTGELEGT WERDEN.

Die Korrelation kann auch berechnet werden, indem ein Referenz PPG Signal aus der externen Pulsratenmessung, durch Erstellung einer Sinuskurve, generiert wird. Dieses kann dann mit dem rPPG Signal des Lappens verglichen werden. Für #1 und #3 wurde diese Methode angewendet und ein Referenz PPG Signal in Form einer Sinuswelle mit der Frequenz f_{GT} erstellt. Bei den restlichen Patienten wird die Berechnung der Korrelation mithilfe eines rPPG Signals von einer Referenzregion bevorzugt. Das ist zuverlässiger und rechnerisch weniger aufwendig.

Die Korrelation ρ wird dann wie folgt berechnet:

$$\rho(v_j, v_k) = \frac{1}{N-1} \sum_{i=1}^N \left(\frac{v_{j,i} - \mu(v_j)}{\sigma(v_j)} \right) \left(\frac{v_{k,i} - \mu(v_k)}{\sigma(v_k)} \right) \quad [4]$$

Dabei entsprechen v_j und v_k den beiden zu korrelierenden rPPG Signalen, i stellt die Indizes der Zeitindexmenge dar, μ ist der Mittelwert und σ ist die Standardabweichung.

3. Die Signal-To-Noise-Ratio bzw. die Magnitude M der Frequenzkomponente von f_{GT}

Die SNR stellt die Stärke des gesuchten Signals im Vergleich zum Hintergrundrauschen dar. Sie wird wie folgt berechnet (de Haan and Jeanne, 2013):

$$SNR = 10 \log_{10} \left(\frac{\sum_{k=f_1}^{f_2} (U_m(k) M(k))^2}{\sum_{k=f_1}^{f_2} ((1 - U_m(k)) M(k))^2} \right) \quad [5]$$

Dabei handelt es sich bei $U_m(k)$ um eine binäre Maske, die sicherstellt, dass nur Frequenzen berücksichtigt werden, die physiologisch auch möglich sind.

$$U_m(k) = \begin{cases} 1, & \text{for } |f \pm 0,05 \text{ Hz}| \\ 1, & \text{for } |2f \pm 0,05 \text{ Hz}| \\ 0, & \text{otherwise} \end{cases} \quad [6]$$

Bei dieser binären Maske wird von einer physiologischen Variation der Herzfrequenz (HFV) von $\pm 0,05 \text{ Hz}$, das heißt von $\pm 3 \text{ BPM}$ während des Zeitfensters $t_{win} = 10 \text{ s}$ ausgegangen (Shaffer and Ginsberg, 2017). Deswegen wird in Gleichung 6 $\pm 0,05 \text{ Hz}$ zur Grundpulsfrequenz addiert. Außerdem wird die zweite Harmonie der Pulsfrequenz berücksichtigt. Höhere Harmonien der Pulsfrequenz und Frequenzen außerhalb der angenommenen HFV werden somit nicht als Signal beachtet. Für die Grundpulsfrequenz f kann, sowohl die extern bestimmte Puls Rate f_{GT} , als auch die Puls Rate der Referenzregion f_{Ref} eingesetzt werden.

Die erhaltene Linienbreite wird als Signal definiert, das heißt $U_m = 1$, während die verbleibenden Frequenzkomponenten als Rauschen klassifiziert werden ($1 - U_m$), (Vgl. Gleichung 5).

Zusätzlich wird die Magnitude M des Signals, in dieser Arbeit $M(f_{GT})$, für die weitere Verarbeitung genutzt. Für die Bestimmung der Magnitude M des Signals wurde in der

Baseline Aufnahme, also der Aufnahme des gut durchbluteten Lappens vor seiner Präparation, die Magnitude für f_{GT} bestimmt. Über die gesamte Baseline Aufnahmezeit von allen Patienten wurde so eine mittlere Magnitude von $\bar{M}_{baseline}(f_{GT}) = 5472,2$ ermittelt. $\bar{M}_{baseline}(f_{GT})$ wurde daraufhin genutzt, um die in der Ischämie Aufnahme erhaltenen Magnituden $M(f_{GT})$ zu normieren.

Alle entnommenen Werte der Magnitude M wurden zum Zeitpunkt $t_{ischämie} = 0s$ ausgerichtet, an dem die A. radialis abgeklemmt wurde. Davor wurden die Venen in einem Zeitfenster von $t_{vene} = -(56,2 \pm 34,4)s$ abgeklemmt.

Nachdem der FFKL im Defekt eingesetzt wurde und die mikrovaskuläre Anastomose der A. radialis mit der A. carotis externa gesetzt wurde, wurde die Reperfusion des Lappens eingeleitet, indem erst die distale und dann die proximale Klemme an der A. carotis externa geöffnet wurde. Die Zeit der Reperfusion wurde als $t = 0s$ festgelegt.

Postoperativ können die analysierten Informationen visualisiert werden, indem jeder Parameter mithilfe einer pseudo-Farbkodierung von blau (niedrige Perfusion) bis rot (hohe Perfusion) lokal aufgelöst in das Bild eingefügt wird. Dann wird mithilfe von Interpolation das geschätzte Signal jedem Bild innerhalb der Zeitverschiebung von einer Sekunde zugeordnet.

2.4 STATISTISCHE ANALYSE

Alle Daten wurden mithilfe eines elektronischen Datenbanksystems (Microsoft Excel, Microsoft Corp., WA, USA) gesammelt. Für die statistische Auswertung der Werte jedes Patienten zu bestimmten Zeitpunkten, in bestimmten anatomischen Regionen wurde MATLAB R2020b (MathWorks, Inc., MA, USA) verwendet. Es wurden deskriptive Statistiken für den gesamten Datensatz angewandt. Mittelwert, Standardabweichung, Minimum, Median und Maximum wurden für die kontinuierlichen Variablen und die 3 Vorgestellten Werte berechnet. Darüber hinaus wird die relative und absolute Häufigkeit kategorischer Variablen angegeben. Normierung mit ermittelten Baseline Werten fand statt. Zur Ermittlung spezifischer Trends wurden Polynom- und Gauß Anpassungen durchgeführt. Veränderungen im Verlauf der Zeit wurden mit dem Friedmanntest bewertet, während spezifische Werte mittels Mann-Whitney U Test verglichen wurden. Die Ergebnisse der statistischen Tests sind als deskriptiv zu betrachten.

III. **ERGEBNISSE**

Für die Auswertung wurden, wie in der Methodik beschrieben, abgesehen von der Pulsrate drei Parameter aus dem rPPG Signal berechnet:

1. Der Perfusionsindex *PI*
2. Die rPPG Korrelation zwischen dem Lappen und einer Referenzregion
3. Die Magnitude *M* des Frequenzbereichs und die Signal-To-Noise-Ratio (SNR)

Diese Parameter haben sich als hilfreich erwiesen, um die Perfusion der Lappen zu bewerten. Sie erlauben eine signifikante Differenzierung zwischen erfolgreich transplantierten Lappen hinreichender Perfusion und kritisch durchbluteten Lappen. Mittels lokalem rPPG Signal und den drei Parametern war es möglich, für alle 15 Patienten (11 männlich, 4 weiblich, Alter 63 ± 11 Jahre) den Perfusionsprozess nach der Replantation des FFKL quantitativ darzustellen. Die Ischämiezeit der Lappen betrug 111 ± 31 Minuten. Bis auf einen Lappen wurden alle FFKLs erfolgreich eingesetzt und sind gesund. Lappen #8 stellte sich postoperativ in der klinischen Untersuchung als avital dar. Fünf Wochen nach der Operation wurde der nekrotische Lappen entfernt. Während der Videoaufnahmen zeigten von den 14 gesunden Lappen, 7 Lappen kurze (über Sekunden) bis längere (bis zu einer Minute) Abweichungen von der normalen Reperfusion.

3.1 **VISUELLE DARSTELLUNG DES LOKALEN VERHALTENS FASZIOKUTANER LAPPEN**

Das lokale Perfusionsverhalten des Lappens über die Zeit kann dargestellt werden, indem die drei Parameter (PI, rPPG Korrelation, Magnitude/SNR) für jeden Pixel und jedes Bild innerhalb der ROIs berechnet werden. Diese Ergebnisse können dann ihren jeweiligen Positionen innerhalb der Videoaufnahme zugeordnet werden.

In Abbildung 8 wird für den Patienten #7 die Visualisierung der Reperfusion Aufnahme mittels rPPG (D-F) im Vergleich zu dem nicht verarbeiteten Standard RGB Video (A-C) dargestellt. D-F zeigt dabei die bildliche Darstellung der lokalen Korrelationsanalyse des rPPG Signals zwischen dem Lappen und dem der Referenzregion. Die Referenzregion ist im Bild grau hervorgehoben. Die Stärke der Korrelation ist, wie im Bildrand gezeigt, farbcodiert. Blau steht für eine geringe Korrelation und rot für eine Hohe. Für die Darstellung wurden drei bestimmte Zeitpunkte während der Reperfusion gewählt: Ischämie ($t=53s$), Perfusionspeak ($t=78s$) und Reperfusion ($t=137s$). Das zeigt, dass mithilfe der Methode kritische Durchblutung des Lappens lokal und kontinuierlich aufgenommen werden kann.

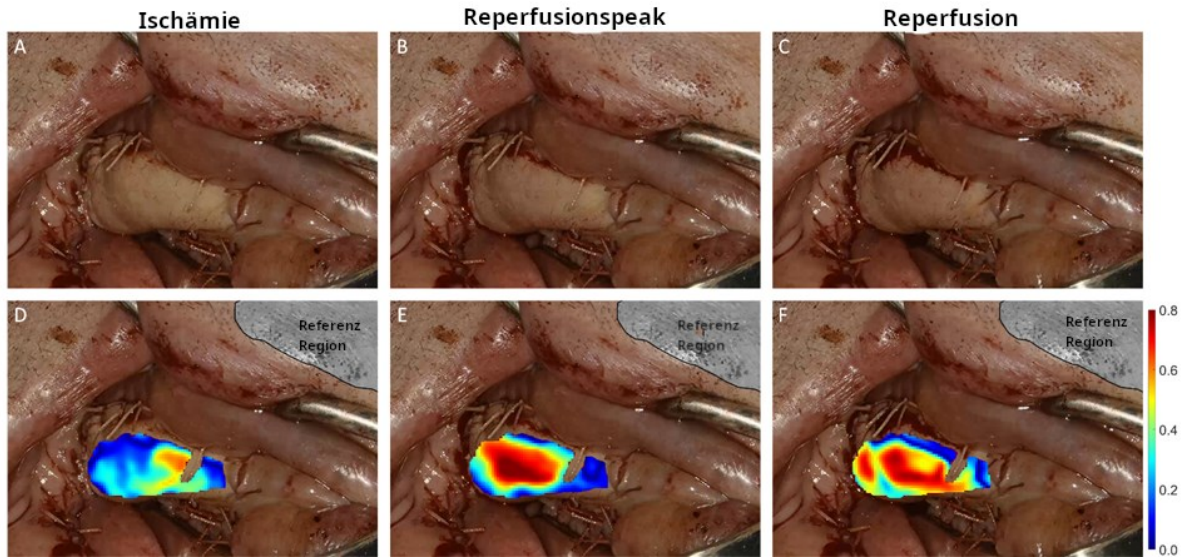


ABBILDUNG 8: VISUALISIERUNG DER REPERFUSIONSAUFNAHME FÜR PATIENTE #7: ES WERDEN 3 VERSCHIEDENE ZEITPUNKTE DARGESTELLT (ISCHÄMIE, REPERFUSIONSPeAK UND REPERFUSION) A-C ZEIGEN DIE UNVERARBEITETEN RGB VIDEOAUFNAHMEN, D-F ZEIGEN DAS ERGEBNIS DER KORRELATIONSANALYSE ZWISCHEN DEM EINGESETZTEN LAPPEN UND DER GRAU HERVORGEHOBENEN REFERENZREGION. DAS ERGEBNIS IST FARBKODIERT DARGESTELLT WOBEI ROT EINER HOHEN KORRELATION UND BLAU EINER GERINGEN KORRELATION ENTSPRICHT

Kurze und kleine Veränderungen des Signals, die von einem zum nächsten Bild auftreten, können Rauschen zugeordnet werden. Dagegen können Entwicklungen über längere Zeit -im Sekundenbereich- dem Chirurgen sichtbar gemacht werden.

Es ist möglich alle drei Parameter, die in dieser Arbeit für die Beurteilung der Durchblutung des Lappens vorgestellt werden, visuell darzustellen.

3.2 BASELINE PERFUSIONSANALYSE DES LAPPENS AN DER SPENDERREGION

In Abbildung 9 wird der Mittelwert der normierten Magnitude $\bar{M}_{norm}(f_{GT})$ aller erfolgreich eingesetzten Lappen in der Ischämie Aufnahme durch die blaue Linie repräsentiert. Ihr grauer Schatten stellt die Standardabweichung ($n=14$) dar. Die Normierung fand dabei mithilfe der gemittelten Magnitude der gesunden unpräparierten Lappen statt ($\bar{M}_{baseline}(f_{GT})$).

Bei $t = -100$ zeigen sich Ausgangswerte der Magnitude von $\bar{M}_{perf}(f_{GT}) = 0,7063$ mit einem 95% Konfidenzintervall (KI) von $[0,4388; 0,9737]$. Ab dem Abklemmen der Venen zum Zeitpunkt $t = -56,2s \pm 34,4s$ verringern sich die Werte von $\bar{M}_{norm}(f_{GT})$ kontinuierlich bis zum Abklemmen der Arterie zum Zeitpunkt $t_{ischämie} = 0s$. Ab dann fallen die Werte von $\bar{M}_{norm}(f_{GT})$ über 10 Sekunden bis auf den Wert $\bar{M}_{ischämie}(f_{GT}) = 0,1538$, der ein 95% Konfidenzintervall von $[0,1353; 0,1723]$ aufweist. Das Zeitfenster von 10s ergibt sich aus der Auswertung des Videomaterials in Zeitfenstern von $t_{win} = 10s$, was bedeutet, dass 10s nach dem Abklemmen

der Arterie nur noch Zeitfenster analysiert werden, die komplett in der Ischämie aufgenommen wurden. Die horizontale schwarze Linie kennzeichnet die Ischämiegrundlinie.

Zusätzlich sind in Abbildung 9 auch die normierten Werte der Magnitude des gescheiterten Lappens #8 als rote Linie aufgezeigt. Schon bevor die Venen und die Arterie abgeklemmt wurden ergaben sich Magnitudenwerte, die mit denen der Ischämiegrundlinie der erfolgreich eingesetzten Lappen vergleichbar waren. Die Werte zeigten sich konstant auf dem Level von $\bar{M}_{failed}(f_{GT}) = 0,171$ mit einem 95% KI von [0,159; 0,1911]. Die horizontale rote Linie stellt den Mittelwert der Magnitudenwerte des gescheiterten Lappens dar.

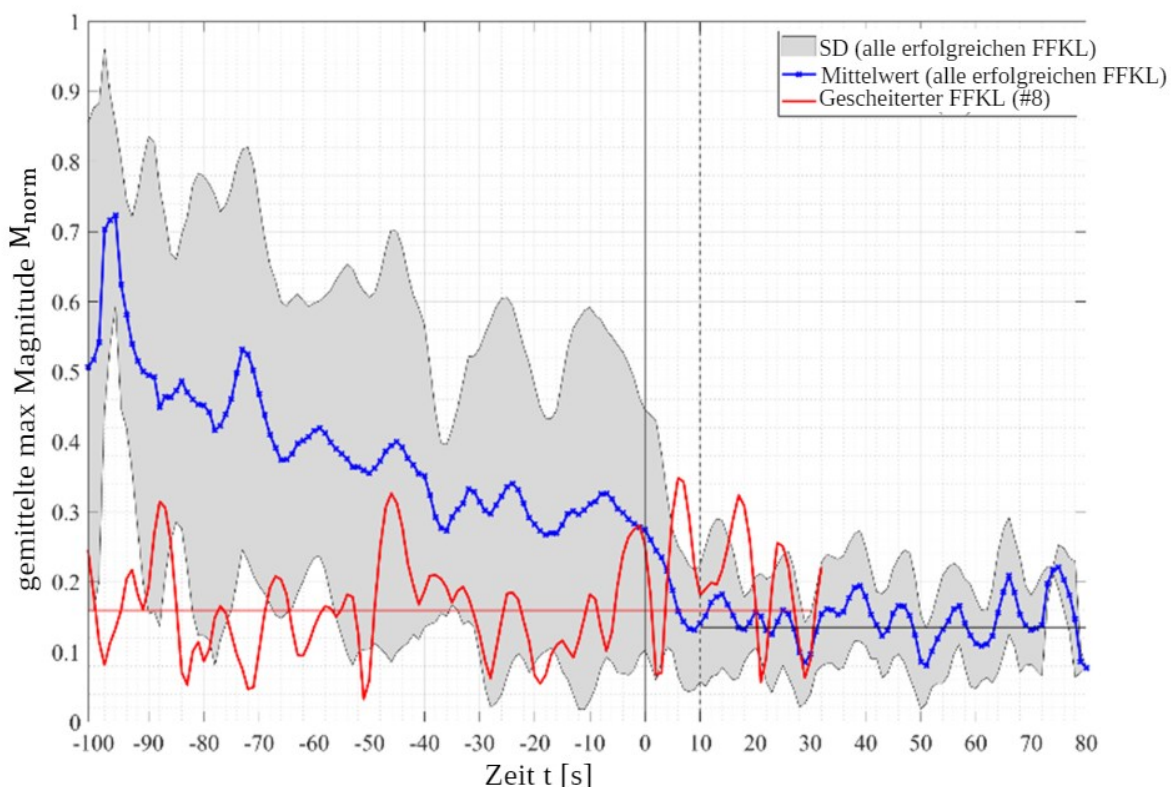


ABBILDUNG 9: DARSTELLUNG DER GEMITTELTEN NORMIERTEN MAGNITUDE ALLER ERFOLGREICH PRÄPARIERTEN LAPPEN WÄHREND DER ISCHÄMIEAUFNABME: BLAUE LINIE: GEMITTELTE UND NORMIERTE MAGNITUDE ALLER ERFOLGREICH EINGESETZTEN LAPPEN WÄHREND DER ISCHÄMIEAUFNABME, GRAUER SCHATTEN: SD, ROTE LINIE: MAGNITUDE DES GESCHEITERTEN LAPPENS (#8) WÄHREND DER ISCHÄMIEAUFNABME, $t=0$ MARKIERT DAS ABKLEMMEN DER ARTERIELLEN VERSORGUNG DES GEHOBBENEN LAPPENS, ABKLEMMEN DER VENEN IM ZEITRAUM $t=-56,2s \pm 34,4s$, SCHWARZE HORIZONTALE LINIE: ISCHÄMIE BASELINE, ROTE HORIZONTALE LINIE: MITTELWERT DAS GESCHEITERTEN LAPPENS

Im Folgenden werden die Verläufe der 3 analysierten Parameter durch die Mittelwerte aller erfolgreich eingesetzten Lappen dargestellt. Außerdem werden repräsentativ die Verläufe von 2 störungsfrei eingesetzten FFKLs (#10 und #11), der Verlauf des gescheiterten Lappens (#8), der Verlauf eines FFKLs mit einem kurzzeitigen Vorfall über ca. 1s (#6) und der Verlauf eines Lappens mit einem längerfristigen Vorfall über etwa eine Minute (#14) vorgestellt. Als

Reperfusionseignis wird dabei das Öffnen der distalen Klemme an der A. carotis externa festgelegt.

3.3 PERFUSIONS INDEX (PI)

Mithilfe des Perfusionsindex konnte die Reperfusion der erfolgreich eingesetzten Lappen dargestellt werden, während beim gescheiterten Lappen keine Reperfusion nachgewiesen werden konnte. Dabei ist die Reperfusion der Lappen erstmals zum Zeitpunkt $t_{PI} = (18,083 \pm 9,414)s$ nach dem Reperfusionseignis detektierbar.

In Abbildung 10 wird der gemittelte und normierte PI aller erfolgreich eingesetzten FFKLs anhand der blauen Linie gezeigt. Die Normierung fand dabei mit dem höchsten PI aller entnommenen Werte $PI_{max} = 1,072$ statt. Der graue Schatten ist die Standardabweichung. In der Abbildung repräsentiert $t_{PI} = 0s$ den dokumentierten Zeitpunkt des Reperfusionseignisses, also die Öffnung der distalen Klemme an der A. carotis externa. Die Öffnung der proximalen Klemme fand durchschnittlich 9s nach der Öffnung der distalen Klemme statt.

Innerhalb der PI Werte sind 2 Spitzenwerte erkennbar. Der erste Peak, wird zu $t_{PI} = 15,33s$ mit einem 95% KI von [14,47; 16,2] erreicht. Dieser Peak korreliert zeitlich mit dem ersten detektierbaren Puls. Der Zweite wird durchschnittlich zu $t_{PI} = 25,72s$ mit einem 95% KI von [24,92; 26,52] erreicht. Damit liegt er innerhalb eines Zeitfensters von 20s bis 30s nach dem Reperfusionseignis, bzw. 5s bis 10s nach dem ersten Peak und korreliert deswegen zeitlich mit der Öffnung der proximalen Klemme an der A. carotis externa. Der Reperusionsprozess ist nach 30s bis 40s beendet, was durch ein Abfallen der PI Werte auf eine Grundlinie bei $PI_{perf} = 0,080$ mit einem 95% KI von [0,068; 0,092] gekennzeichnet ist.

Für den gescheiterten FFKL konnte kein Peak nach dem Reperfusionseignis nachgewiesen werden. Zusätzlich befanden sich die normierten Signale des gescheiterten Lappens mit $PI_{gescheitert} = 0,024$ mit einem 95% KI von [0,0216; 0,0267] immer unterhalb der gemittelten PI Werte der erfolgreich eingesetzten Lappen, $PI_{perf} = 0,080$ mit einem 95% KI von [0,068; 0,092]. Außerdem konnte für den gescheiterten FFKL kein robustes Pulssignal und somit auch keine Pulsrate festgestellt werden.

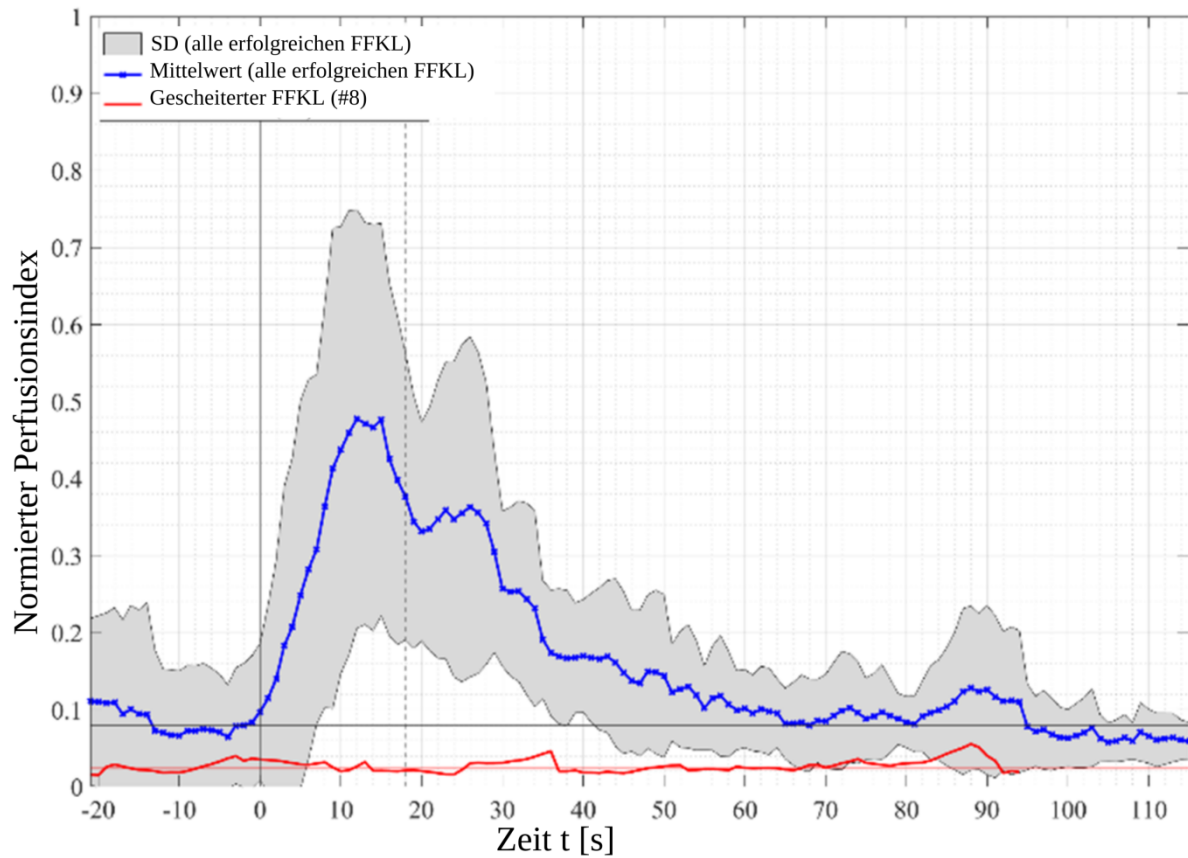


ABBILDUNG 10: GEMITTELTEN UND NORMIERTEN PERFUSIONSINDEX (PI) WÄHREND DER REPERFUSIONSAUFNAHME: BLAUE LINIE: NORMIERTER GEMITTELTEN PERFUSIONSINDEX ALLER ERFOLGREICH EINGESETZTEN FFKLS, GRAUER SCHATTEN: SD, ROTE LINIE: PI WERTE DES GESCHEITERTEN LAPPENS (#8) WÄHREND DER REPERFUSIONSAUFNAHME

In Abbildung 11 sind die Verläufe der PI Werte für die erfolgreich eingesetzten FFKLs ohne Vorfälle (#10, #11), für den gescheiterten FFKL (#8) und für die erfolgreich eingesetzten FFKLs mit Kurzzeit- (#6) oder Langzeit- (#14) Vorfällen dargestellt.

Für #10 wurde die Öffnung der proximalen Klemme der A. carotis externa zum Zeitpunkt $t = 22s$ dokumentiert. Auch eine robuste Pulsrate, die mit der extern aufgenommenen Pulsrate f_{GT} zusammenpasste, konnte ab der 22. Sekunde nachgewiesen werden. Die beiden Spitzenwerte wurden in einem Abstand von 22s aufgenommen, wobei der erste Peak nach 11s einen Wert von $PI(t = 11s) = 1,010$ erreichte und der zweite Peak nach 33s einen Wert von $PI(t = 33s) = 1,014$ annahm. Diese Peaks korrelieren mit den dokumentierten Öffnungszeiten der arteriellen Äste. Die Grundlinie der PI Werte des nicht perfundierten Lappens lag bei $PI_{ischämie} = 1,001$, während die Grundlinie der PI Werte des perfundierten Lappens die nach $t = 42s$ analysiert werden konnte, bei $PI_{perf} = 1,002$ lag.

Für #11 fand die Öffnung der proximalen Klemme der A. carotis externa bereits nach 2s statt. Eine robuste Pulsrate, die zu der extern bestimmten f_{GT} passte, konnte ab der 13. Sekunde bestimmt werden. Da die Öffnungen der beiden Klemmen an der A. carotis externa bei diesem Patienten zeitlich so nah beieinander lagen, konnte nur ein Spitzenwert zu dem Zeitpunkt $t = 15s$ aufgezeichnet werden, in dem sich die beiden Peaks überlappen. Das wird durch den größeren PI Wert von $PI(t = 15s) = 1,052$ deutlich. Die Grundlinie der PI Werte des nicht perfundierten Lappen lag bei $PI_{ischämie} = 1,003$. Die Grundlinie der PI Werte des perfundierten Lappen die nach $t = 26s$ analysiert werden konnte lag bei $PI_{perf} = 1,008$.

Für den gescheiterten FFKL #8 konnten keine PI Peaks nachgewiesen werden.

Bei dem Lappen mit kürzerem Vorfall (#6), der etwa eine Sekunde anhielt, und dem Lappen mit längerem Vorfall (#14), der über eine Minute anhielt, wurden ähnliche PI Verläufe zu denen bei den vorfallsfreien FFKLs nachgewiesen. Trotzdem ist der Vasospasmus im Graphen der PI Werte nachweisbar und quantifizierbar.

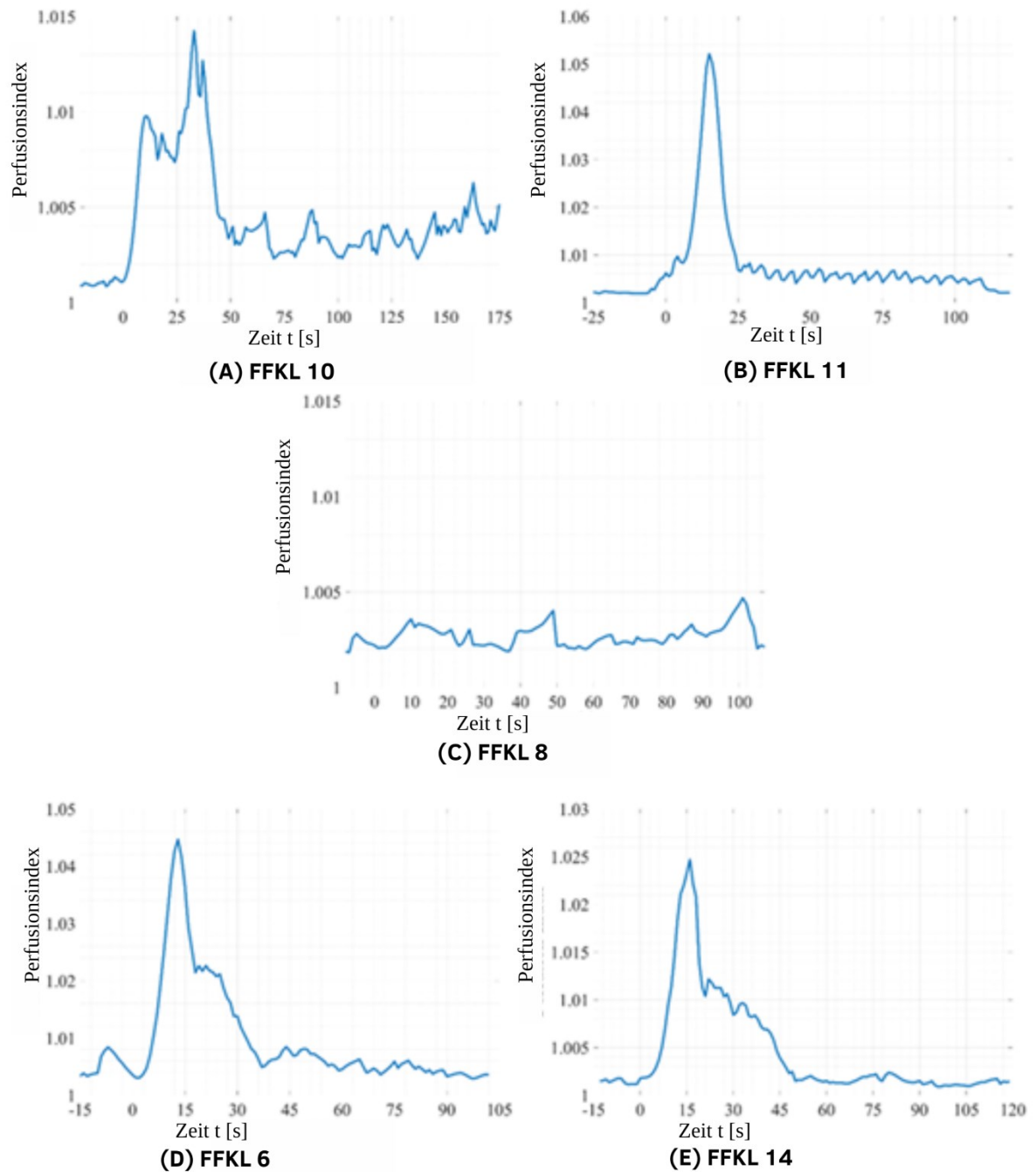


ABBILDUNG 11: PI WÄHREND DER REPERFUSIONSAUFNAHME FÜR AUSGEWÄHLTE FÄLLE: 2
ERFOLGREICH EINGESetzte LAPPEN (A UND B), DEN GESCHEITERTEN LAPPEN (C), EINEN LAPPEN MIT
KURZFRISTIGEN DURCHBLUTUNGSVORFÄLLEN (D) UND LÄNGERFRISTIGEN DURCHBLUTUNGSVORFÄLLEN (E),
DIE REPERFUSION WURDE JEWEILS BEI T=0 EINGELEITET

3.4 RPPG KORRELATION ρ

In Abbildung 12 wird der Verlauf der Korrelation ρ der ROIs des eingesetzten Lappens mit einer Referenzregion auf der kontralateralen Gesichtsseite dargestellt. Der blaue Graph bildet die gemittelten Werte aller erfolgreich eingesetzten FFKLs ab und der rote Graph stellt die Werte des gescheiterten Lappens dar. Der graue Bereich zeigt die SD der Korrelation der erfolgreich eingesetzten Lappen.

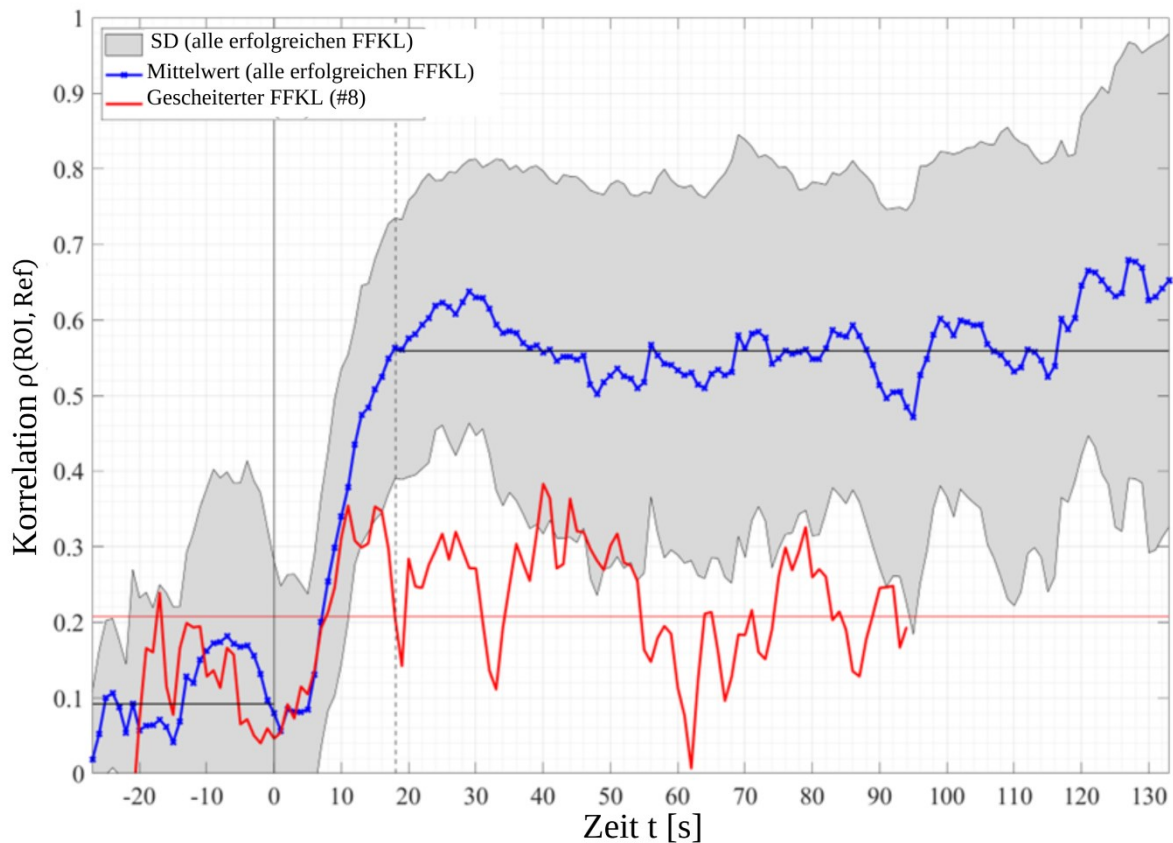


ABBILDUNG 12: GEMITTELTE KORRELATION ALLER ERFOLGREICH EINGESETZTEN FFKLS UND KORRELATION DES GESCHEITERTEN LAPPENS: BLAUE LINIE: GEMITTELTE KORRELATION ALLER ERFOLGREICH EINGESETZTEN FFKLS ZU EINER REFERENZREGION, GRAUER SCHATTEN: SD, ROTE LINIE: KORRELATION DES GESCHEITERTEN LAPPENS ZU EINER REFERENZREGION, UNTERE SCHWARZE HORIZONTALE LINIE: NICHT DURCHBLUTETE GRUNDLINIE, OBERE SCHWARZE HORIZONTALE LINIE: DURCHBLUTETE GRUNDLINIE, ROTE HORIZONTALE LINIE: MITTELWERT DER KORRELATION DES GESCHEITERTEN LAPPENS, $t=0$ ENTSPRICHT DEM REPERFUSIONSEREIGNIS

Es ist sichtbar, dass die Korrelation von einer nicht durchbluteten Grundlinie von $\bar{\rho}_{ischämie} = 0,092 \pm 0,060$ auf eine durchblutete Grundlinie von $\bar{\rho}_{perf} = 0,559 \pm 0,034$ ansteigt. Dabei korreliert der Zeitpunkt, zu dem die durchblutete Grundlinie $\bar{\rho}_{perf}$ erreicht wird, mit dem Zeitpunkt $t_{PI} = 18,08s$, zu dem die Reperfusion auch erstmals mittels PI nachgewiesen werden konnte (Vgl. Abschnitt Perfusionsindex). Mit einer Differenz von $\Delta\bar{\rho} = 0,467$ zwischen der durchbluteten und nicht-durchbluteten Grundlinie wird ein signifikanter Unterschied

($p < 0,001$) erreicht und das obwohl bis zum Zeitpunkt $t = 110s$ bei einigen Lappen Vasospasmen auftraten, die die Korrelation dieser Lappen während des Spasmus verringert haben.

In Abbildung 13 sind die Verläufe der Korrelation für die Lappen #10 und #11, die ohne Vorfälle waren, den gescheiterten Lappen #8 und die Lappen mit Vorfällen #6 und #14 dargestellt. Das Öffnen der distalen Klemme an der A. carotis externa, welches das Reperfusionseignis darstellt, wurde wieder für $t = 0s$ festgelegt.

Für #10 und #11 konnte ein Anstieg der Korrelation innerhalb der Reperusionszeit nachgewiesen werden. Dabei stiegen die Werte von $\rho_{ischämie} \approx 0$ auf $\rho_{perf} = 0,707$ mit einem 95% KI von $[0,677; 0,736]$ für FFKL #10 und $\rho_{perf} = 0,728$ mit einem 95% KI von $[0,684; 0,772]$ für FFKL #11 an. Nach der Reperfusion verblieben die Korrelationswerte kontinuierlich hoch. Für den gescheiterten Lappen #8 konnte kein Anstieg der Korrelation oberhalb von $\rho_{ischämie}$ nachgewiesen werden.

Bei den FFKLs mit Reperusionsvorfällen (#6, #14) zeigten sich zunächst ansteigende Korrelationswerte, die im Verlauf mit denen der optimalen Lappen vergleichbar waren. Allerdings konnte bei FFKL #6 für $t = 27s, t = 56 - 57s$ und $t = 67s$ und bei FFKL #14 für $t = 62 - 74s$ und $t = 78 - 106s$ keine Pulsrate nachgewiesen werden. Beim Lappen #14, bei dem diese pulsslosen Zeitspannen länger anhielten, fiel auch die Korrelation währenddessen auf die nicht durchblutete Grundlinie $\rho_{ischämie}$. Am Ende der Aufnahme konnte die Pulsrate wieder nachgewiesen werden, was das Ende der Vorfälle anzeigt.

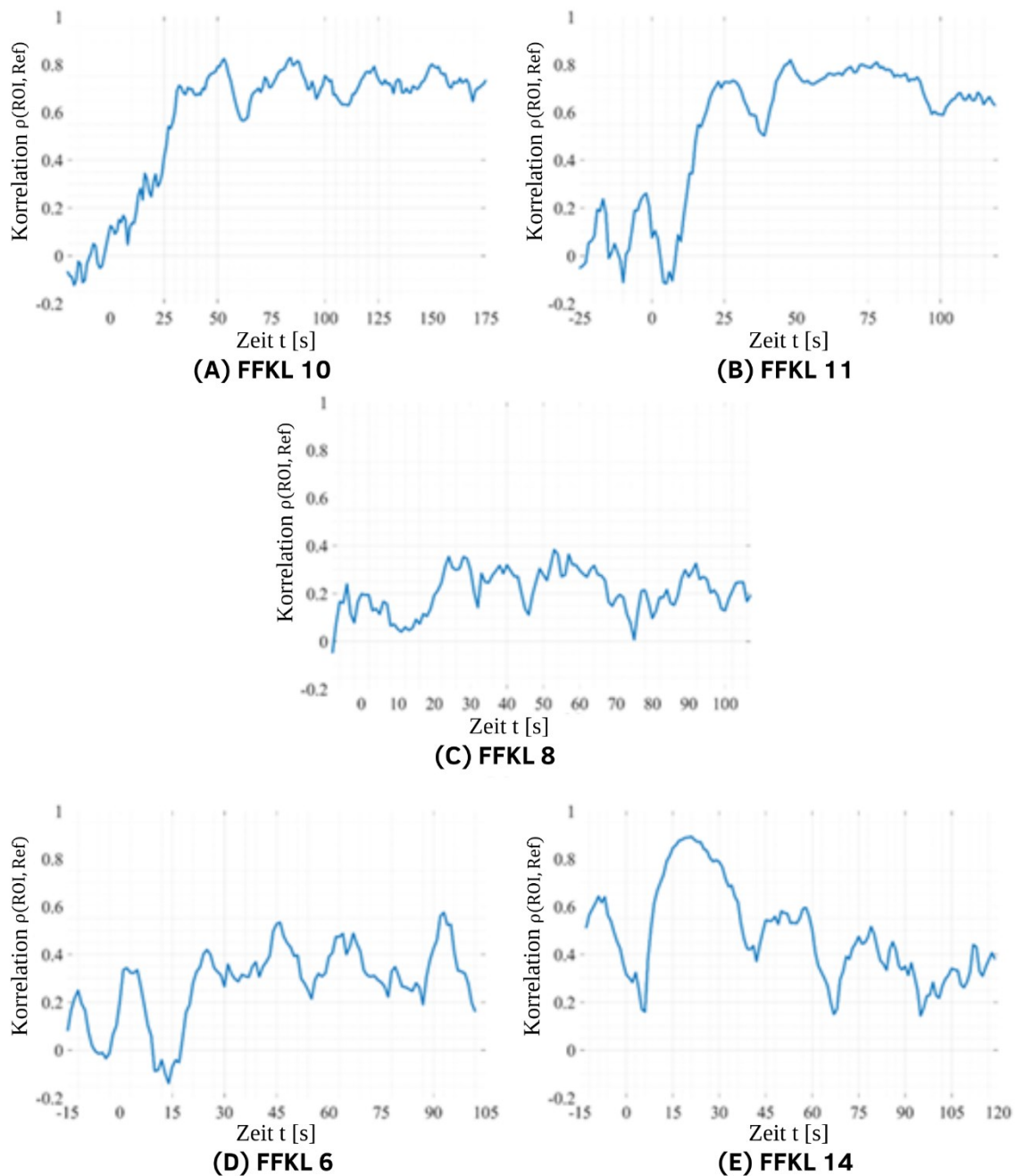


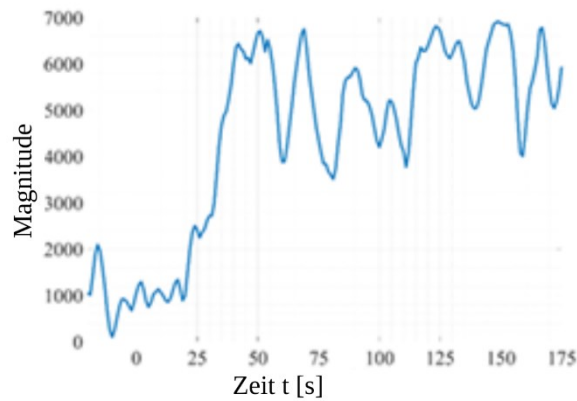
ABBILDUNG 13: RPPG KORRELATION ZWISCHEN FFKL UND BESTIMMTER REFERENZREGION WÄHREND DER REPERFUSIONSAUFNAHME FÜR AUSGEWÄHLTE FÄLLE: 2 VORFALLSFREIE ERFOLGREICH EINGESetzte LAPPEN (A UND B), FÜR DEN GESCHEITERTEN LAPPEN (C) UND FÜR EINEN LAPPEN MIT KURZFRISTIGEN DURCHBLUTUNGSVORFÄLLEN (D) UND EINEN LAPPEN MIT LÄNGERFRISTIGEN DURCHBLUTUNGSVORFÄLLEN (E), $t=0$ ENTSPRICHT DEM REPERFUSIONSEREIGNIS

3.5 MAGNITUDE UND SIGNAL-TO-NOISE-RATIO

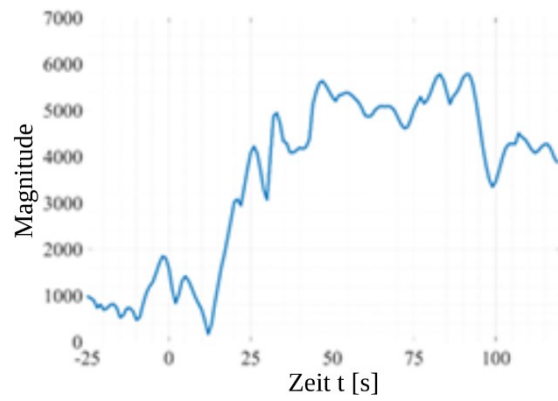
Magnitude und SNR zeigen ähnliche Verläufe während der Reperfusion. Ihre Verläufe sind auch mit denen der Korrelation vergleichbar. Wie in Abbildung 14 dargestellt, steigen, nachdem das erste robuste Pulssignal aufgenommen werden kann, die Werte der SNR und der Magnitude an, bis für FFKL #10 eine Grundlinie von $M_{perf} = 5562,4$ und für FFKL #11 eine Grundlinie von $M_{perf} = 4788,9$ erreicht wird. Diese Magnitudenwerte liegen im Bereich der gemittelten Magnitude der Baseline Aufnahme $\bar{M}_{baseline} = 5472,2$, die vor der Präparation des Lappens angefertigt wurde (Vgl. Methodik). Die SNR fluktuiert für die erfolgreich eingesetzten Lappen ohne Vorfälle nach der Reperfusion um $0dB$.

Bei Lappen mit kurzen #6 und längeren #14 Vorfällen, kann ein Abfall der Magnitude und der SNR nachgewiesen werden.

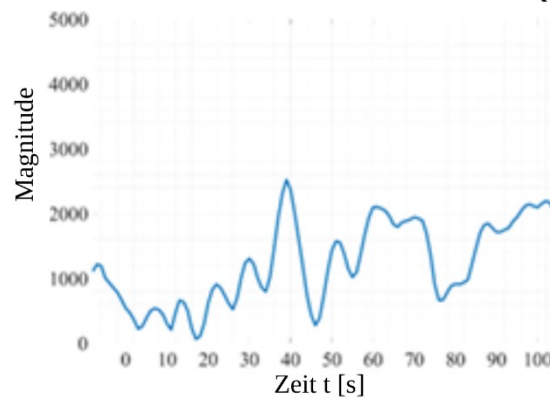
Für den gescheiterten Lappen #8 verbleiben die Werte der SNR und der Magnitude auf dem Niveau der nicht perfundierten Grundlinie. Für ihn wurde während der Reperfusionsaufnahme also keinerlei Perfusion nachgewiesen.



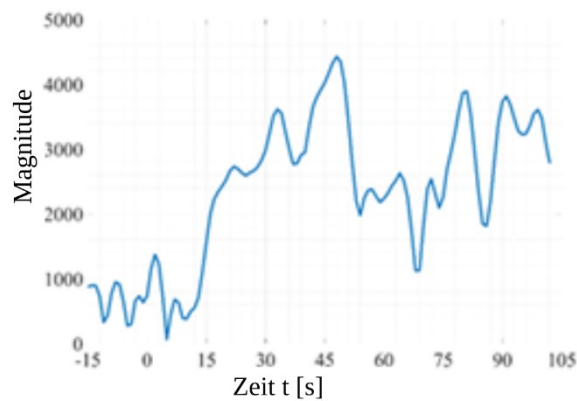
(A) FFKL 10



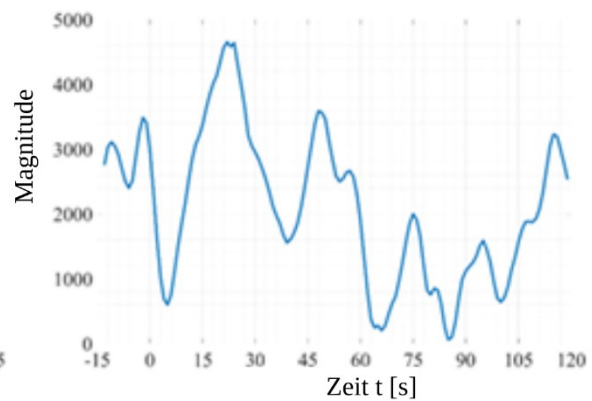
(B) FFKL 11



(C) FFKL 8



(D) FFKL 6



(E) FFKL 14

ABBILDUNG 14: MAGNITUDE AUSGEWÄHLTER FÄLLE WÄHREND DER REPERFUSIONSAUFNAHME: A UND B ZEIGEN DEN VERLAUF DER MAGNITUDE ZWEIER ERFOLGREICH EINGESETZTER FFKLS OHNE VORFÄLLE, C ZEIGT DEN VERLAUF DER MAGNITUDE DES GESCHEITERTEN LAPPENS, D UND E ZEIGEN DEN VERLAUF DER MAGNITUDE EINEM LAPPENS MIT KURZFRISTIGEN VORFÄLLEN (D) UND LÄNGERFRISTIGEN VORFÄLLEN (E), $t=0$ ENTSPRICHT DEM REPERFUSIONSEREIGNIS

Für den gescheiterten Lappen und die Lappen mit Vorfällen ist es von Interesse, wie sich die Perfusion nach einer Stunde verhalten hat. Wie in Abbildung 15 dargestellt, zeigte FFKL #14, der eine längere Phase mit Vasospasmen hatte, nach einer Stunde ein gut durchblutetes Verhalten mit mittleren SNR Werten von $SNR = 0,263dB$. Der gescheiterte Lappen dagegen wies ein eingeschränktes Perfusionsverhalten mit einem mittleren SNR Wert von $SNR = -3,512dB$ auf. In beiden Fällen, auch bei dem gescheiterten Lappen konnte nach einer Stunde eine Puls Rate mittels rPPG detektiert werden.

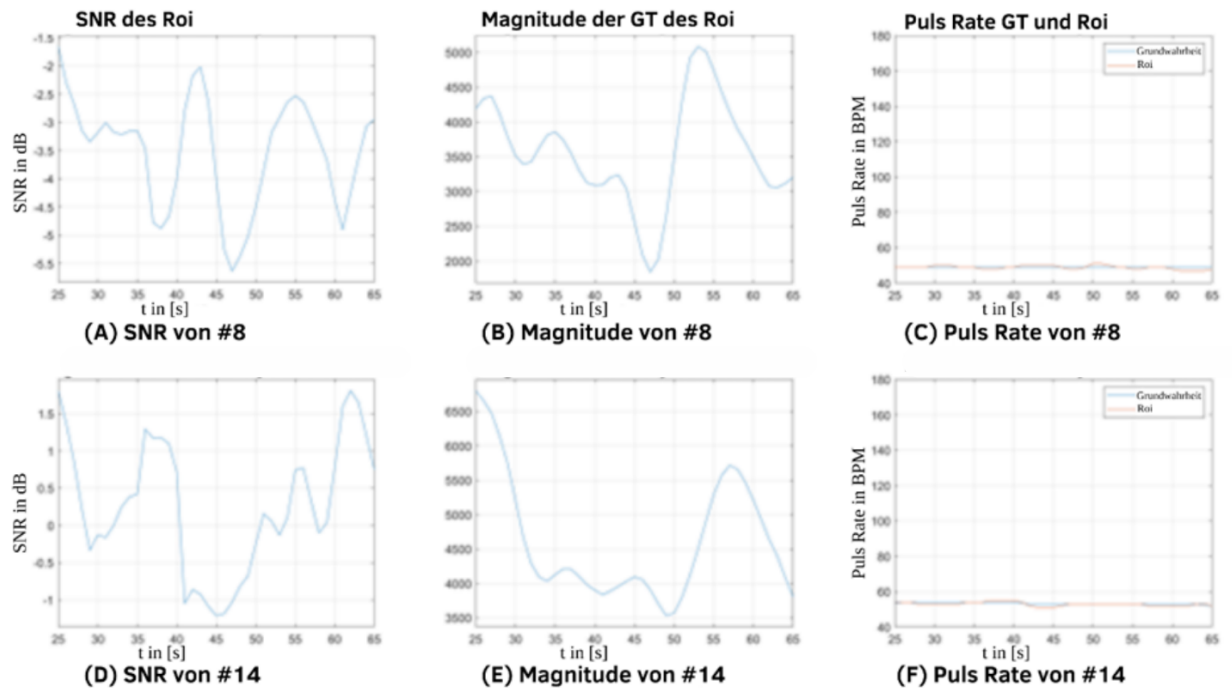


ABBILDUNG 15: MAGNITUDE, SNR UND PULSRATE EINE STUNDE NACH REPERFUSIONEREIGNIS: ALLE GRAPHEN ZEIGEN DIE VERLÄUFE DER PARAMETER EINE STUNDE NACH DEM REPERFUSIONEREIGNIS ÜBER 10 SEKUNDEN. BEI #8 HANDELT ES SICH UM DEN GESCHEITERTEN LAPPEN, BEI #14 HANDELT ES SICH UM EINEN LAPPEN MIT LÄNGERFRISTIGEN (ÜBER EINE MINUTE) AUFFÄLLIGKEITEN IN DER PERFUSION DES LAPPENS, A UND D ZEIGEN DIE SNR, B UND E ZEIGEN DIE MAGNITUDE UND C UND F ZEIGEN DIE PULSRATE

IV. DISKUSSION

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass die remote Photoplethysmographie (rPPG) zur kontinuierlichen Überwachung und Bewertung der Durchblutung von freien mikrovaskulär anastomosierten Lappen genutzt werden kann. Die Videoaufnahmen wurden mit einem Standard Operationsmikroskop durchgeführt. Die Auswertung der Messungen fand postoperativ statt. Dies ist die erste Studie, die die rPPG nutzt, um eine Bewertung der Durchblutung von FFKLs über intraoperativ aufgenommene Videos vorzunehmen. Die Ergebnisse zeigen, dass mit dieser Methode der Nachweis einer suffizienten Durchblutung nach Öffnung der A. carotis externa möglich ist. Zusätzlich gelang die Unterscheidung kurzfristiger Durchblutungsstörungen, ausgelöst zum Beispiel durch Vasospasmen, von einer insuffizienten Perfusion des Lappens, die zu einem Lappenverlust führte.

4.1 DISKUSSION DER VORGESTELLTEN PERFUSIONSPARAMETER

Es wurden 3 Parameter genutzt, mithilfe derer die Analyse der Durchblutung des Lappens vorgenommen wurde.

1. Der Perfusionsindex (PI)
2. Die Korrelation ρ des analysierten Puls Signals mit einem Referenz Pulssignal
3. Die Signal-to-noise Ratio (SNR) oder Magnitude des lokalen Puls Signals des Lappens

Diese drei Parameter haben sich als hilfreich erwiesen, um sowohl die Reperfusion des Lappens als auch die kontinuierliche Durchblutung des Lappens darzustellen.

Die Detektion eines Pulses mithilfe der rPPG dagegen, erwies sich nicht als ein hilfreiches Merkmal für eine suffizienten Durchblutung. Denn auch beim nicht hinreichend durchbluteten Lappen, konnte über längere Zeit eine Pulsrate detektiert werden (Vgl. Abbildung 15). Das liegt daran, dass ein Blutaustausch zwischen Arterien und Venen stattfinden kann, ohne dass das gesamte Lappengewebe ausreichend mit Sauerstoff versorgt wird und Abbauprodukte abtransportiert werden (Tsuji *et al.*, 1993).

4.1.1 BEWERTUNG DES PERFUSIONSINDEX

Der Perfusionsindex zeigt bei intaktem Lappen und durchgängiger Anastomose ein bis zwei Perfusionspeaks, sobald die Anastomose gesetzt wurde und die Gefäßklemmen gelöst werden. Ob dabei ein oder zwei Perfusionspeaks nachweisbar sind, hängt davon ab, mit welcher Zeitdifferenz die distale und proximale Gefäßklemme geöffnet werden. Anschließend sinken die Werte des Perfusionsindex wieder auf ein geringeres Niveau, welches das des

perfundierten Lappens darstellt. Wegen des Auftretens der charakteristischen Peaks eignet sich der PI um die initiale Reperfusion zu bewerten.

Die beobachteten Peaks werden vermutlich durch das Phänomen der reaktiven Hyperämie ausgelöst.

4.1.1.1 REAKTIVE HYPERÄMIE

Durch die Ischämie, welcher der Lappen während der Implantation in den Defekt und dem Setzen der Anastomose ausgesetzt ist, kumulieren vasoaktive Substanzen in den Gefäßen des Lappens. NO, Prostacyclin, Adenosin und ATP abhängige Kaliumkanäle vermitteln über Signalkaskaden eine Hyperpolarisation der Endothelzellen, die über Gap Junctions auf die glatten Muskelzellen übertragen wird (Rosenberry and Nelson, 2020). Die Hyperpolarisation der glatten Muskelzellen und der Abfall der intrazellulären Calciumkonzentration führen zur Inaktivierung der Myosin-leichte-Ketten-Kinase und einer Aktivierung der Myosin-leichte Ketten-Phosphatase. Dadurch reduzieren sich die Aktin-Myosin Verbindungen und die Gefäßmuskulatur relaxiert (Rosenberry and Nelson, 2020). Deswegen ist die Perfusion des Lappens nach längerer Ischämie besonders hoch. Sobald das Gewebe wieder ausreichend mit Sauerstoff versorgt ist, werden die vasoaktiven Substanzen abgebaut und die Durchblutung fällt auf einen konstanten Wert ab (Rosenberry and Nelson, 2020).

Dass mithilfe von Photoplethysmographie reaktive Hyperämie dargestellt werden kann, ist bekannt und wird in der venösen Okklusionsplethysmographie zur Diagnostik von vaskulären Dysfunktionen verwendet (Rosenberry and Nelson, 2020). Auch mit kontaktlosen bildgebenden Verfahren, wie der hyperspektralen Bildgebung, wurde Hyperämie als Folge einer venösen und arteriellen Okklusion detektiert (Zuzak *et al.*, 2002; Heimes *et al.*, 2021). Heimes *et al.* (2021) wies während der Durchführung von Allen Tests eine kurzzeitig erhöhte Gewebeoxygenierung während der Reperfusion nach, die sich schnell normalisierte. Auch Zuzak *et al.* (2002) konnte nach der Okklusion, der die Hand versorgenden Arterien, für 2 Minuten erhöhte Werte von oxygeniertem Hämoglobin nachweisen.

Im Zuge der Reperfusion von Lappen während einer Operation wurde die reaktive Hyperämie mit anderen bildgebenden Verfahren noch nicht nachgewiesen. Allerdings wurde in den bisher durchgeführten Studien auch nicht die Reperfusion selbst aufgenommen und analysiert, sondern erst mehrere Minuten nach der Reperfusion mit der Kontrolle der Durchblutung begonnen (Grambow *et al.*, 2018; Thiem *et al.*, 2021; Torsten Schulz *et al.*, 2020).

4.1.2 BEWERTUNG DER KORRELATION ρ

Die Korrelation ρ zwischen dem Lappen und einer Referenzregion hat sich als hilfreich erwiesen, um die intakte Perfusion des Lappens darzustellen. Vor der Reperfusion ergeben sich für die Ischämie typische Werte, die nach dem Reperfusionseignis auf signifikant höhere perfusionstypische Werte ansteigen. Bei dem gescheiterten Lappen wurde kein solcher Anstieg nachgewiesen. Die Korrelationswerte verblieben auf dem Niveau der ischämischen Werte. Das zeigt, dass mithilfe der Korrelation ρ eine Differenzierung zwischen Lappen mit intakter Durchblutung und Lappen mit eingeschränkter Durchblutung getroffen werden kann. Auch Vasospasmen spiegeln sich in den Korrelationswerten durch ein Fallen der Werte wider. Das Ende der Ereignisse wird durch eine Normalisierung der Korrelationswerte um die perfundierte Grundlinie deutlich.

Eine Einschränkung der Korrelation ρ ist die Notwendigkeit eines Referenzsignals zur Berechnung der Werte. Um aussagekräftige Korrelationswerte durch Vergleich mit einer Referenzregion innerhalb des Bildrahmens zu erlangen, muss sichergestellt sein, dass in dieser Referenzregion kein Durchblutungsdefizit besteht. In dieser Studie wurde deswegen eine Referenzregion kontralateral zu der Seite gewählt, an der der Lappen an die versorgenden Gefäße anastomosiert wurde. Es ist allerdings nicht immer möglich gleichzeitig den Lappen und eine adäquat positionierte Referenzregion zu filmen (Lappen #3, vgl. Abbildung 7). In diesem Fall besteht zwar die Möglichkeit ein Referenz PPG Signal aus der extern bestimmten Pulsrate in Form einer Sinuskurve zu generieren. Dies ist allerdings rechenaufwendig und die Sinuskurve kann nicht uneingeschränkt als Ersatz für eine durch die rPPG Analyse berechnete Kurve verwendet werden. Sie gleicht nicht der physiologischen, durch den Herzschlag ausgelösten Durchblutungskurve. Zusätzlich ist die Berechnung der Korrelation mithilfe des Referenzsignals aus der extern aufgenommenen Pulsrate anfällig für Synchronisierungsfehler. Die Parametereinstellungen, insbesondere die Phasenverschiebung müssen hier besonders fein eingestellt werden, um falsche Ergebnisse zu vermeiden.

4.1.3 BEWERTUNG DER SIGNAL-TO-NOISE RATIO UND DER MAGNITUDE

Die Magnitude und Signal-To-Noise Ratio (SNR) zeigen ähnliche Verläufe wie die Korrelation ρ . Nach dem Reperfusionereignis steigen die Werte beider Parameter deutlich an. Die Lappen, bei denen mithilfe der anderen Parameter Vasospasmen nachgewiesen wurden, zeigt sich auch bei der Magnitude und der SNR ein uneindeutiges Verhalten. Am Ende der Vasospasmen normalisieren sich auch die SNR und Magnitude auf Werte, die um die Werte der Baseline Aufnahme liegen. Die Magnitude und SNR eignen sich insbesondere für die Langzeitüberwachung, weil sie weniger störanfällig sind als die Korrelation und weniger durch lokale vaskuläre Phänomene wie der Reaktiven Hyperämie beeinflusst werden als der

Perfusionsindex (PI). Wie in Abbildung 10 dargestellt, stellen sich hinreichend perfundierte Lappen auch nach einer Stunde durch andere Werte da, als der Lappen mit unzureichender Durchblutung. Das zeigt die Überlegenheit dieser Parameter über die reine Detektion der Pulsrate. Denn die Pulsrate ist zwar direkt nach dem Reperfusionereignis bei den FFKLs mit Vasospasmen und dem gescheiterten Lappen zeitweise nicht nachweisbar, in der Kontrolle des gescheiterten Lappens nach einer Stunde allerdings wieder detektierbar. Hätte man hier nur die Detektion einer Pulsrate als Überwachungsparameter gewählt, wäre der gescheiterte Lappen als intakt erschienen.

4.1.3.1 VASOSPASMEN

In 7 von 15 mikrovasuklär anastomosierten Lappen (FFKLs) konnten Abweichungen vom optimalen Verlauf bis zu maximal einer Minute nachgewiesen werden. Allerdings kam es in keinem dieser Fälle zu einem Lappenverlust. Deswegen wurde die Aufnahmezeit der Videos ab dem dritten Patienten auf mindestens 150 Sekunden erhöht. Diese Durchblutungsdefizite können durch Vasospasmen erklärt werden. In früheren Studien wurde das Auftreten von Vasospasmen mit einer Rate von 5-10% beschrieben (Zhang *et al.*, 2000; Yu, Patel and Malata, 2011). Der genaue Mechanismus hinter Vasospasmen ist dabei nicht bekannt (Evans *et al.*, 1997; Zhang *et al.*, 2000; Yu, Patel and Malata, 2011). Es wird vermutet, dass es sich um einen multifaktoriellen Vorgang handelt. Durch mechanische Dehnung des Gefäßes, Endothelschädigung während der Präparation des Lappens und Anlegen der Anastomose sowie neurogene, lokale und systemische Faktoren wird die Ausbildung von Vasospasmen beeinflusst. Zusätzlichen Einfluss auf die Ausbildung von Vasospasmen hat die Umgebungstemperatur, der pH Wert im Gewebe sowie die anatomische Lokalisation der Anastomose (Evans *et al.*, 1997; Gurlek *et al.*, 1997; Yu, Patel and Malata, 2011). Wenn Vasospasmen auftreten, wird außerdem von einer erhöhten Rate an Thrombosen ausgegangen (MAY *et al.*, 1978; Weinzeig and Gonzalez, 1995; Yu, Patel and Malata, 2011; Rajendran *et al.*, 2013). Die mit der Operation verbundenen Vasospasmen treten insbesondere direkt nach dem Setzen der Anastomose und Öffnen der Gefäßklemmen auf, aber auch ein verzögertes Auftreten 48-72h nach der Operation wurde beschrieben (Zhang *et al.*, 2000). Vasospasmen führen also zu einem erhöhten Risiko für Lappenverluste durch Ischämie und Nekrose des Lappens und sollten deswegen durch die jeweils verwendete Überwachungsmethode aufgezeigt werden, um eine frühzeitige Intervention einleiten zu können (MAY *et al.*, 1978; Weinzeig and Gonzalez, 1995). Um auch verzögert auftretende Vasospasmen zu detektieren, ist die Möglichkeit des kontinuierlichen Monitorings, welches durch die remote Photoplethysmographie gegeben ist, essenziell. Geeignete Substanzgruppen für die Behandlung von Vasospasmen sind Vasodilatoren. Man

unterscheidet hier 5 Substanzgruppen: Phosphodiesterase Hemmer (zB. Papaverin), Calcium Kanal Blocker (zB. Nircadipin, Verapamil, Nifedipin), Lokalanästhetika (zB. Lidocain), Alpha Rezeptor Blocker (zB. Phentolamin, Chlorpromazin) und direkte Vasodilatoren (zB. NO, Hydralazin) (Vargas, Iorio and Lee, 2015). Klinisch verwendet werden dabei insbesondere topisch angewendetes Papaverin, Calcium Kanal Blocker und Lokalanästhetika, aber auch eine intraluminale Applikation wird vereinzelt intraoperativ durchgeführt (Yu, Patel and Malata, 2011). Es bestehen also hinreichend Möglichkeiten nicht invasiv auf Vasospasmen zu reagieren, sofern sie frühzeitig detektiert werden. Lappenischämien, Nekrosen und chirurgische Revisionen können somit vermieden werden. Allerdings führten in dieser Patientenpopulation die nachgewiesenen Perfusionsdefizite nicht zu Lappendefekten. In weiteren Studien müssen Schwellenwerte festgelegt werden, um eine Übertherapie reversibler Perfusionsstörungen zu vermeiden.

4.2 LIMITATIONEN DER STUDIE

Eine Limitation der Studie ist das kleine Patientenkollektiv von 15 Patienten, das in die Studie eingeschlossen wurde. Aufgrund dessen können die beschriebenen Ergebnisse nur als rein deskriptiv gedeutet werden. Aus den Ergebnissen lassen sich deswegen keine Schwellenwerte für die klinische Praxis ableiten.

Eine weitere Limitation ist die postoperative Auswertung der Videoaufnahmen. So konnte zwar nachgewiesen werden, dass die Auswertung mittels rPPG hilfreiche Parameter für die Bewertung der Perfusion von freien mikrovaskulär anastomosierten Lappen bieten kann, allerdings konnten, die durch die Auswertung erlangten Informationen über den Perfusionszustand, nicht in der Behandlung der Patienten berücksichtigt werden. Es war so unmöglich eine Interventionsgruppe zu untersuchen, in der die Ergebnisse der rPPG Analyse zu einer Anpassung der Behandlung von Patienten geführt hätte. Ohne ein zweites Interventions-Patientenkollektiv können keine Aussagen darüber getroffen werden, ob der Einsatz der hier vorgestellten Methode zu einer Verbesserung des Outcomes für den Patienten führt. Weiterhin wurden neben der klinischen Kontrolle keine weiteren Überwachungsmethoden eingesetzt, die die Ergebnisse dieser Studie validieren könnten. Auch Aussagen über die Sensitivität und Spezifität sind bei der kleinen Studienpopulation nicht möglich.

Da die meisten Lappenverluste in einem Zeitraum von 48 Stunden nach der Operation auftreten, sollte eine Perfusionskontrolle mittels rPPG über diesen Zeitraum angestrebt werden (Kroll SS *et al.*, 1996; Novakovic *et al.*, 2009). Da später als eine Stunde nach dem Reperfusionereignis keine Aufnahmen mehr durchgeführt wurden, können keine Aussagen

darüber gemacht werden, ob sich die hier vorgestellten Parameter auch für die längerfristige Kontrolle der Durchblutung eignen.

Ob rPPG für andere freie Lappen geeignet ist, muss in weiteren Untersuchungen geprüft werden.

4.3 ANWENDUNG DER rPPG ANALYSE IN DER KLINISCHEN PRAXIS

Die Anwendung der rPPG Analyse im intra-operativen Setting erlaubt eine sofortige Reaktion auf Durchblutungsdefizite noch am Unterarm oder direkt nach der Reperfusion. Da laut Wolff et al. (2008) die meisten Thrombosen in den ersten 15-45 Minuten nach Öffnung der Gefäßklemmen auftreten, ist eine bereits intraoperativ anwendbare Überwachungsmethode essenziell, um das Outcome von Lappendeckungen zu verbessern. Deshalb ist die Anwendung der Methode über ein Operationsmikroskop besonders günstig. Änderungen der Parameter Korrelation ρ , Perfusionsindex oder SNR und Magnitude unter einen kritischen Wert, können eine frühzeitige Indikation für die Revision der Anastomose oder den Einsatz von Medikamenten wie Vasodilatoren sein. Auch auf lokale Perfusionsprobleme wie zum Beispiel Gefäßknickung, kann unmittelbar reagiert werden. Diese Komplikationen würden mit rein klinischer Überwachung erst postoperativ auffallen und dadurch zu einer operativen Revision führen, die kostenintensiv und risikoreich für den Patienten sein kann. Novakovic et al. (2009) und Q. Yang et al (2014) haben gezeigt, dass eine frühzeitige Detektion eines Durchblutungsdefizites und folgende schnelle Intervention zu deutlich verbessertem Lappenüberleben führt. Deswegen ist das Feststellen von Defiziten in der Perfusion des FFKL bereits während der Operation wichtig, um das Outcome von Lappendeckungen weiterhin zu verbessern. Der Lappen, der in dieser Studie gescheitert ist zeigte bereits in der ersten Aufnahme nach der Präparation noch vor dem Setzen der Anastomose und Implantation in den Defekt ein pathologisches Perfusionsverhalten. Dieses beruhte am ehesten auf einer Schädigung der von dem vaskulären Pedikel abgehenden Perforator Venen, die die Hautregion des Lappens versorgen. Hätte der Operateur bereits während des Eingriffs die Information über den beeinträchtigten Lappen erhalten, hätte er direkt reagieren können und dadurch das Lappenüberleben positiv beeinflussen können.

Die farbkodierte Visualisierung der Parameter ist eine leicht interpretierbare Darstellung der Durchblutung und kann in existierende bildgebende Systeme integriert werden. Es wird kein zusätzliches Gerät für die rPPG Analyse benötigt. Denn die rPPG Analyse kann auch mit Videoaufnahmen von einfachen Kameras durchgeführt werden (Verkruysse, Svaasand and Nelson, 2008; Lewandowska et al., 2011). Auch bei anderen Operationen insbesondere im Felsenbein am Mittel- und Innenohr haben sich ähnliche Analysetechniken und Darstellungen

als hilfreich für den Operateur erwiesen. Sie können bei der Differenzierung von anatomischen Strukturen, die mit dem menschlichen Auge nicht eindeutig identifizierbar sind und Gewebe wie Cholesteatomgewebe nützlich sein (Wisotzky *et al.*, 2019, 2020, 2021).

4.4 VERGLEICH ZU ANDEREN ÜBERWACHUNGSMÖGLICHKEITEN

Dauer der Messung:

Die Dauer der rPPG Analyse mit der hier vorgestellten Methode ist nach Optimierung der Methode und Integration der Auswertung in das Video aufnehmende Gerät ohne Zeitverzögerung möglich und entspricht der Dauer der Videoaufnahme. Dies ist vergleichbar zur Laser Doppler Flowmetrie (Yuen and Feng, 2000), der NIRS (Lin *et al.*, 2011) und der implantierbaren Doppler Sonde, bei denen lediglich die Werte abgelesen und durch erfahrenes Personal interpretiert werden müssen. Bei der Hyperspektralen Bildgebung (HSI) beschränkt sich die Dauer der Messung auf die Dauer der Videoaufnahme. Da es sich bei dem System um ein nicht portables Gerät handelt, ist die Kontrolle nicht am Patientenbett durchführbar und deswegen zeitaufwendiger (Thiem *et al.*, 2021; Torsten Schulz *et al.*, 2020). Bei der Fluoreszenzspektroskopie muss ein venöser Zugang etabliert und der Farbstoff injiziert werden. 30 bis 60 Sekunden nach der Injektion können Aussagen über die Durchblutung des Lappens gemacht werden (Mothes *et al.*, 2004; Nagata *et al.*, 2014)

Anwendungszeitraum:

Bei der rPPG Analyse besteht die Möglichkeit während der Operation und postoperativ zu jedem Zeitpunkt Kontrollen durchzuführen. Die Überwachung ist also kontinuierlich möglich, bedarf dabei allerdings immer einer gesonderten Videoaufnahme. Ebenso zu jedem Zeitpunkt einsetzbar sind die HSI (D. G.E. Thiem *et al.*, 2021) und die Fluoreszenzspektroskopie. Letztere ist nur intermittierend einsetzbar, da der Farbstoff innerhalb von 20 bis 30 Minuten durch die Leber abgebaut wird und eine erneute Kontrolle einer erneuten Injektion bedarf (Mothes *et al.*, 2004). Die Laser Doppler Flowmetrie, NIRS und implantierbare Dopplersonde sind jeweils kontinuierlich ablesbar, können allerdings erst nach Einsetzen des Lappens im Defekt, bzw. nach setzen der Anastomose genutzt werden (Yuen and Feng, 2000; Lin *et al.*, 2011; Hayler *et al.*, 2021). Dies ist ungünstig, da sich gezeigt hat, dass bereits die Darstellung des präparierten Lappens Durchblutungsdefizite aufdecken kann.

Invasivität:

Die rPPG Analyse ist wie die HSI nicht invasiv, kontaktlos und nicht ionisierend. Das ist optimal für eine geringe Komplikationsrate. Ebenso nicht invasiv, allerdings auch nicht kontaktlos, sind die Laser Doppler Flowmetrie und die NIRS (Yuen and Feng, 2000; Lin *et al.*, 2011). Bei der Fluoreszenzspektroskopie und der implantierbaren Doppler Sonde handelt es sich um invasive Methoden. Die Fluoreszenzspektroskopie ist dabei kontaktlos während die implantierbare Dopplersonde nicht kontaktlos ist (Mothes *et al.*, 2004; Lin *et al.*, 2011).

Komplikationen:

Die rPPG Analyse und HSI bringen keine Komplikationen für den Patienten mit sich. Lediglich die Auswertung kann durch verschiedene Lichtzusammensetzungen und -intensitäten während der Videoaufnahme negativ beeinflusst werden (Kulcke *et al.*, 2018). Dabei ist die rPPG Analyse weniger störanfällig, da sie unter Umgebungslicht durchgeführt werden kann (Verkruysse, Svaasand and Nelson, 2008). Die Laser Doppler Flowmetrie und NIRS, die über eine Probe an dem Lappen befestigt werden, sind ungünstig für die Beurteilung nässender Defekte und können durch schlechte Lokalisation der Probe zu Messungenauigkeiten führen, bringen aber auch keine Komplikationen für den Patienten mit sich (Yuen and Feng, 2000; Lin *et al.*, 2011). Bei der Fluoreszenzspektroskopie muss wegen des Einsatzes von iodhaltigem Farbstoff, vorsichtig bei Iodallergie oder Schilddrüsenerkrankheiten vorgegangen werden (Mothes *et al.*, 2004). Obana *et al.* (1994) beschrieben in 0,3% der Fälle ein Auftreten von unerwünschten Wirkungen, wie Hitzewallungen, Schwindel, Urtikaria und Kopfschmerzen, aber auch Blutdruckabfall und venöser Schmerz, die eine Behandlung benötigten. Bei der implantierbaren Dopplersonde ergeben sich hohe falsch positive Werte, durch Verrutschen oder Druck auf die Sonde. Das kann zu vermeidbaren Revisionen führen, die risikoreich für den Patienten sind (Schmulder, Gur and Zaretski, 2011). Außerdem kann bei der Entfernung der Probe das Gefäß verletzt werden, an dem sie befestigt war (Hayler *et al.*, 2021).

Eignung für Lappen im Oropharynx:

Die rPPG Analyse ist so wie die Fluoreszenzspektroskopie und die implantierbare Dopplersonde geeignet, um Lappen im Oropharynx darzustellen (Mothes *et al.*, 2004; Hayler *et al.*, 2021). Die HSI wäre wegen ihrer kontaktlosen Anwendung auch für Lappen in der Mundhöhle und im Pharynx geeignet, allerdings ist das System so groß und die gute Beleuchtung des untersuchten Gewebes so essenziell, dass sie sich nicht für die Darstellung im Oropharynx eignet (D. G.E. Thiem *et al.*, 2021). Die Laser Doppler Flowmetrie und NIRS sind, wegen der Notwendigkeit der Befestigung der Sonde, ungeeignet zur Beurteilung von Lappen, die nicht an der Körperoberfläche implantiert sind (Yuen and Feng, 2000; Lin *et al.*, 2011).

Dargestellte Hautschicht:

Mittels rPPG werden, wie bei der Fluoreszenzspektroskopie, der HSI und der NIRS nur obere Hautschichten dargestellt. Die Fluoreszenzspektroskopie, die HSI und NIRS nutzen Licht der nahinfraroten Wellenlängen. Dieses penetriert tiefer als sichtbares Licht, welches für die rPPG Analyse angewendet wird. Bei der NIRS werden Hautschichten bis zu 4mm tief dargestellt (Scheufler, Exner und Andresen, 2004) und bei der HSI und Fluoreszenzspektroskopie bis zu 5mm (Holm *et al.*, 2002; Kulcke *et al.*, 2018). Die Laser Doppler Flowmetrie stellt direkt die Bewegung der Erythrozyten in den Blutgefäßen dar (Yuen and Feng, 2000) und bei der implantierbaren Dopplersonde wird ebenfalls direkt der venöse und arterielle Fluss am Gefäßstiel gemessen (Hayler *et al.*, 2021). Hier wird allerdings nicht das Gewebe des Lappens untersucht.

Kosten:

Da die rPPG Analyse mit einfachen Kamerasystemen möglich ist, werden keine zusätzlichen Geräte benötigt. Deshalb handelt es sich um eine kostengünstige Methode (Lewandowska *et al.*, 2011). Bei der Laser Doppler Flowmetrie ist neben dem Gerät auch eine kostspielige wiederverwertbare Messsonde erforderlich (Yuen and Feng, 2000). Auch bei der NIRS handelt es sich um ein aufwendiges und kostspieliges Verfahren. Ein zusätzlicher Monitor ist erforderlich. Bei der fiberoptischen Messsonde handelt es sich um Einmalmaterial (Lin *et al.*, 2011). Genauso werden für die implantierbare Dopplersonde und die HSI kostenintensive Überwachungsgeräte benötigt (Rozen *et al.*, 2010; Schmulder, Gur and Zaretski, 2011).

Durchführendes Personal:

Die rPPG Analyse kann durch geschultes Personal durchgeführt werden, da sie einfach interpretierbare Visualisierungen bietet. Auch die Laser Doppler Flowmetrie, NIRS, HSI und implantierbare Doppler Sonde können durch eingearbeitetes Personal bedient werden. Eine Festlegung von Schwellenwerten ist erforderlich. Bei Unterschreitung muss ein erfahrener Arzt hinzugezogen werden. (Yuen and Feng, 2000; Lin *et al.*, 2011; D. G.E. Thiem *et al.*, 2021; Hayler *et al.*, 2021). Für die Durchführung und Bewertung der Durchblutung des Lappens mittels Fluoreszenzspektroskopie muss ein Arzt anwesend sein (Mothes *et al.*, 2004).

	Laser Doppler Flowmetrie	NIRS	Fluoreszenz-spektroskopie	Implantierbare Doppler Sonde	HSI	rPPG
Dauer	Kein zusätzlicher Zeitaufwand	Kein zusätzlicher Zeitaufwand	Venöser Zugang Injektion Farbstoff Aufnahme ab 30-60 s nach Injektion	Kein zusätzlicher Zeitaufwand	Dauer der Videoaufnahme	Dauer der Videoaufnahme
Aufnahmezeitpunkt	Kontinuierlich Sobald Lappen eingesetzt ist	Kontinuierlich Sobald Lappen eingesetzt ist	Intermittierend zu jedem Zeitpunkt	Kontinuierlich Nach setzen der Anastomose	Kontinuierlich Zu jedem Zeitpunkt	Kontinuierlich Zu jedem Zeitpunkt
Invasivität	Nicht invasiv Nicht kontaktlos	Nicht invasiv Nicht kontaktlos	Invasiv kontaktlos	Invasiv kontaktlos	Nicht invasiv kontaktlos	Nicht invasiv kontaktlos
Komplikationen	Technische Messungenauigkeiten zB. durch Schlechte Lokalisation der Probe	Technische Messungenauigkeiten zB. durch schlechte Lokalisation der Probe/ Nässenden Lappen	Allergische Reaktion auf den Farbstoff: Kopfschmerzen, Hitzewallungen, Urtikaria, Schwindel Ungünstig bei Iod Allergie, Schilddrüsenerkrankheit	Hohe falsche positive Rate, Ruptur des Pedikels bei Entfernung der Probe	Ungenauere Messungen bei verschiedenen Lichtkonditionen	Messungenauigkeiten bei schlechter Beleuchtung
Lappen im Oropharynx	ungünstig	ungünstig	günstig	günstig	günstig	günstig
Hautschicht	Direkte Darstellung des Blutflusses in den Gefäßen	4mm	3-5mm	Stellt Blutfluss an der Anastomose da	5mm	<4mm
Kosten	Sonde + Gerät ca. 10.500 Dollar Sonde 1200 Dollar, wiederverwertbar	Monitor und fiberoptische Sonde (Wegwerfartikel)		Sonde: 250-300 Dollar Monitor: 2000-3000 Dollar	Eigenes Kamerasystem muss angeschafft werden	Kann in vorhandene Kamerasysteme integriert werden
Durchführendes Personal	Pflegepersonal in Absprache mit erfahrenen Ärzten	Pflegepersonal in Absprache mit erfahrenen Ärzten	Arzt muss anwesend sein	Pflegepersonal in Absprache mit erfahrenen Ärzten	Pflegepersonal in Absprache mit erfahrenen Ärzten	Pflegepersonal in Absprache mit erfahrenen Ärzten

TABELLE 2: VERGLEICH DER ETABLIERTEN ÜBERWACHUNGSMETHODEN FÜR LAPPENPLASTIKEN: DAUER DER ANWENDUNG, DEM AUFNAHMEZEITPUNKT, DER INVASIVITÄT, DEN TYPISCHEN KOMPLIKATIONEN, DER DARGESTELLTEN HAUTSCHICHT, DEM INFORMATIONSGEWINN ZUR URSACHE VON PERFUSIONSDEFIZITEN UND DEN KOSTEN; QUELLEN: (YUEN AND FENG, 2000; MOTHES ET AL., 2004; SCHEUFLER, EXNER AND ANDRESEN, 2004; LIN ET AL., 2011; SCHMULDER, GUR AND ZARETSKI, 2011; D. G.E. THIEM ET AL., 2021; HAYLER ET AL., 2021)

v. ZUSAMMENFASSUNG

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass die remote Photoplethysmographie eine geeignete Methode zur Überwachung der Perfusion von freien mikrovaskulär anastomisierten Lappen ist. Es wurden 3 Parameter (Perfusionsindex, Korrelation, Magnitude und SNR) vorgestellt, die sich dafür eignen, einerseits das Reperfusionseignis, als auch die längerfristige Durchblutung zu bewerten. In dieser Studie konnte retrospektiv ein insuffizient durchbluteter Lappen frühzeitig, deutlich vor Auffälligkeiten in der klinischen Überwachung, von den hinreichend durchbluteten Lappen unterschieden werden. Zusätzlich konnten kurzfristige Durchblutungsdefizite, die zum Beispiel durch Vasospasmen ausgelöst werden, detektiert werden. Das übersteigt die Ergebnisse, die bis jetzt mit der vergleichbaren Überwachungsmethode HSI erreicht werden konnten, insbesondere weil die rPPG kontinuierlich und nicht nur zu bestimmten Zeitpunkten eingesetzt werden kann (Daniel G. E. Thiem *et al.*, 2021; D. G.E. Thiem *et al.*, 2021; Kohler *et al.*, 2021).

Zusätzlich überzeugt die remote Photoplethysmografie durch ihr breites Einsatzgebiet, nicht-Invasivität, kontaktlose Anwendung und Kostengünstigkeit. Das System kann in bestehende Kamerasysteme wie Operationsmikroskope, Endoskope aber auch kommerzielle Kameras, wie sie in Smartphones verarbeitet sind, integriert werden (Verkruysse, Svaasand and Nelson, 2008; Lewandowska *et al.*, 2011). Deswegen sind der klinischen Anwendung intraoperativ und postoperativ keine Grenzen gesetzt. In der Zukunft müssen noch weitere Studien durchgeführt werden, um die hier erlangten Erkenntnisse zu validieren, Schwellenwerte festzulegen und die Eignung für die Überwachung anderer Lappenplastiken zu prüfen.

VI. THESEN

1. Zur Überwachung von freien Lappen im Mund- Rachenbereich stehen aktuell nicht ausreichend objektivierbare und anwendungsfreundliche (objektive, nicht invasive, kontaktlose, nicht ionisierende) Methoden zur Verfügung
2. Die remote Photoplethysmografie besitzt gute Eigenschaften (nicht invasiv, kontaktlos, kostengünstig), um in der Überwachung von freien mikrovaskulär anastomosierten Lappen eingesetzt zu werden
3. Der Perfusionsindex PI , die Korrelation ρ und die Signal-To-Noise Ratio SNR, im Zusammenhang mit der Magnitude eignen sich zur kontinuierlichen Überwachung und Bewertung der Perfusion von freien mikrovaskulär anastomosierten Lappen
4. Die drei Parameter (Perfusionsindex PI , Korrelation ρ , Magnitude/SNR) erlauben eine Differenzierung zwischen erfolgreich transplantierten Lappen hinreichender Perfusion und kritisch durchbluteter Lappen
5. Der Perfusionsindex eignet sich insbesondere um das Reperfusionseignis von Lappen quantifizierbar darzustellen
6. Die Korrelation ρ und die Magnitude sowie auch die SNR eignen sich insbesondere, um die Perfusion von Lappen längerfristig und kontinuierlich zu beurteilen
7. Die Detektion eines Pulses mittels rPPG eignet sich nicht für die Beurteilung der suffizienten Perfusion
8. Mithilfe der Korrelation können Vasospasmen dargestellt werden

VII. ANHANG

7.1 ABBILDUNGS- UND TABELLENVERZEICHNIS

ABBILDUNG 1: ÜBERLEBENSRATE, RETTUNGSRATE UND KOMPLIKATIONS RATEN VON LAPPENPLASTIKEN	9
ABBILDUNG 2: BILDLICHE DARSTELLUNG DER METHODE DER REMOTE PHOTOPLETHYSMOGRAPHIE (RPPG)	15
TABELLE 1: STUDIENPOPULATION	20
ABBILDUNG 3: OP SITUS ARM	24
ABBILDUNG 4: OP SITUS HALS	26
ABBILDUNG 5: BILDSEQUENZ ÖFFNUNG DER ANASTOMOSE AM HALS	26
ABBILDUNG 6: DARSTELLUNG DER ISCHÄMIE AUFNAHME UND DER REPERFUSIONSAUFNAHME	27
ABBILDUNG 7: ROI UND REFERENZREGIONEN WÄHREND DER REPERFUSIONSAUFNAHME FÜR ALLE PATIENTEN	30
Abbildung 8: Visualisierung der Reperfusionsaufnahme für Patient #7	34
ABBILDUNG 9: DARSTELLUNG DER GEMITTELTEN NORMIERTEN MAGNITUDE ALLER ERFOLGREICH PRÄPARIERTEN LAPPEN WÄHREND DER ISCHÄMIEAUFNAHME	35
ABBILDUNG 10: GEMITTELTER UND NORMIERTER PERFUSIONSINDEX (PI) WÄHREND DER REPERFUSIONSAUFNAHME	37
ABBILDUNG 11: PI WERTE WÄHREND DER REPERFUSIONSAUFNAHME FÜR AUSGEWÄHLTE FÄLLE	39
ABBILDUNG 12: GEMITTELTE KORRELATION ALLER ERFOLGREICH EINGESETZTEN FFKLS UND KORRELATION ρ DES GESCHEITERTEN LAPPENS	40
ABBILDUNG 13: RPPG KORRELATION ρ ZWISCHEN FFKL UND BESTIMMTER REFERENZREGION WÄHREND DER REPERFUSIONSAUFNAHME FÜR AUSGEWÄHLTE FÄLLE	42
ABBILDUNG 14: MAGNITUDE AUSGEWÄHLTER FÄLLE WÄHREND DER REPERFUSIONSAUFNAHME	44
ABBILDUNG 15: MAGNITUDE, SNR UND PULSRATE EINE STUNDE NACH DEM REPERFUSIONSEREIGNIS	45
TABELLE 2: VERGLEICH DER ETABLIERTEN ÜBERWACHUNGSMETHODEN FÜR LAPPENPLASTIKEN	55

7.2 LITERATURVERZEICHNIS

- Allen, J. (2007). Photoplethysmography and its application in clinical physiological measurement. In *Physiological Measurement* (Vol. 28, Issue 3). <https://doi.org/10.1088/0967-3334/28/3/R01>
- Allen, J., & Murray, A. (2003). Age-related changes in the characteristics of the photoplethysmographic pulse shape at various body sites. In *Physiol. Meas* (Vol. 24). <http://iopscience.iop.org/0967-3334/24/2/306>
- Allen, J., Overbeck, K., Nath, A. F., Murray, A., & Stansby, G. (2008). A prospective comparison of bilateral photoplethysmography versus the ankle-brachial pressure index for detecting and quantifying lower limb peripheral arterial disease. *Journal of Vascular Surgery*, 47(4), 794–802. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2007.11.057>
- Ang, K. K., Harris, J., Wheeler, R., Weber, R., Rosenthal, D. I., Nguyen-Tân, P. F., Westra, W. H., Chung, C. H., Jordan, R. C., Lu, C., Kim, H., Axelrod, R., Silverman, C. C., Redmond, K. P., & Gillison, M. L. (2010). Human Papillomavirus and Survival of Patients with Oropharyngeal Cancer. *New England Journal of Medicine*, 363(1), 24–35. <https://doi.org/10.1056/nejmoa0912217>
- Azabji Kenfack, M., Lador, F., Licker, M., Moia, C., Tam, E., Capelli, C., Morel, D., Ferretti, G., & Training, A. (2004). Cardiac output by Modelflow ® method from intra-arterial and fingertip pulse pressure profiles. In *Clinical Science* (Vol. 106).
- Bonner, R. F., & Nossal, R. (1990). 2. Principles of laser doppler flowmetrie. https://doi.org/10.1007/978-1-4757-2083-9_2
- Brown, J. S., Devine, J. C., Magennis, P., Sillifant, P., Rogers, S. N., & Vaughan, E. D. (2003). Factors that influence the outcome of salvage in free tissue transfer. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 41(1), 16–20. [https://doi.org/10.1016/S0266-4356\(02\)00260-7](https://doi.org/10.1016/S0266-4356(02)00260-7)
- Chae, M. P., Rozen, W. M., Whitaker, I. S., Chubb, D., Grinsell, D., Ashton, M. W., Hunter-Smith, D. J., & Lineaweaver, W. C. (2015). Current Evidence for Postoperative Monitoring of Microvascular Free Flaps: A Systematic Review. In *Annals of Plastic Surgery* (Vol. 74, Issue 5, pp. 621–632). Lippincott Williams and Wilkins. <https://doi.org/10.1097/SAP.0b013e3181f8cb32>
- Chang, E. I., Carlsen, B. T., Festekjian, J. H., da Lio, A. L., & Crisera, C. A. (2013). Salvage rates of compromised free flap breast reconstruction after recurrent thrombosis. In *Annals of Plastic Surgery* (Vol. 71, Issue 1, pp. 68–71). <https://doi.org/10.1097/SAP.0b013e31824680c8>
- Chaturvedi, A. K., D'Souza, G., Gillison, M. L., & Katki, H. A. (2016). Burden of HPV-positive oropharynx cancers among ever and never smokers in the U.S. population. *Oral Oncology*, 60, 61–67. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2016.06.006>

- Chaturvedi, A. K., Engels, E. A., Pfeiffer, R. M., Hernandez, B. Y., Xiao, W., Kim, E., Jiang, B., Goodman, M. T., Sibug-Saber, M., Cozen, W., Liu, L., Lynch, C. F., Wentzensen, N., Jordan, R. C., Altekruse, S., Anderson, W. F., Rosenberg, P. S., & Gillison, M. L. (2011). Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. *Journal of Clinical Oncology*, 29(32), 4294–4301. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.36.4596>
- Davidson Cooke, E., Sally Ann Bowcock, F., & Trevor Smith, A. (n.d.). Photoplethysmography of the Distal Pulp in the Assessment of the Vasospastic Hand.
- de Haan, G., & Jeanne, V. (2013). Robust pulse rate from chrominance-based rPPG. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 60(10), 2878–2886. <https://doi.org/10.1109/TBME.2013.2266196>
- Dolan, R. T., Butler, J. S., Murphy, S. M., & Cronin, K. J. (2012). Health-related quality of life, surgical and aesthetic outcomes following microvascular free flap reconstructions: An 8-year institutional review. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*, 94(1), 43–51. <https://doi.org/10.1308/003588412X13171221498749>
- Eren, S., Rübber, A., Krein, R., Larkin, G., & Hettich, R. (1995). Assessment of Microcirculation of an Axial Skin Flap Using Indocyanine Green Fluorescence Angiography. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 96(7), 1636–1649. <https://doi.org/10.1097/00006534-199512000-00018>
- Evans, G. R. D., Gherardini, G., Gürlek, A., Langstein, H., Joly, G. A., Cromeens, D. M., Sukumaran, A. v., Williams, J., Kilbourn, R. G., Wang, B., & Lundberg, T. (1997). Drug-Induced Vasodilation in an in Vitro and in Vivo Study: The Effects of Nicardipine, Papaverine, and Lidocaine on the Rabbit Carotid Artery. *Plastic & Reconstructive Surgery*, 100(6), 1475–1481. <https://doi.org/10.1097/00006534-199711000-00015>
- Gardiner, S., & Hartzell, T. L. (2012). Telemedicine and plastic surgery: A review of its applications, limitations and legal pitfalls. In *Journal of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery* (Vol. 65, Issue 3). <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2011.11.048>
- Gioux, S., Mazhar, A., Lee, B. T., Lin, S. J., Tobias, A. M., Cuccia, D. J., Stockdale, A., Oketokoun, R., Ashitate, Y., Kelly, E., Weinmann, M., Durr, N. J., Moffitt, L. A., Durkin, A. J., Tromberg, B. J., & Frangioni, J. v. (2011). First-in-human pilot study of a spatial frequency domain oxygenation imaging system. *Journal of Biomedical Optics*, 16(8), 086015. <https://doi.org/10.1117/1.3614566>
- Goldberg, J., Sepka, R. S., P.A.C., Perona, B. P., Pederson, W. C., & Klitzman, B. (1990). Laser doppler blood flow measurements of common cutaneous donor sites for reconstructive surgery. *Plastic and Reconstructive Surgery*.
- Gormley, M., Creaney, G., Schache, A., Ingarfield, K., & Conway, D. I. (2022). Reviewing the epidemiology of head and neck cancer: definitions, trends and risk factors. *British Dental Journal*, 233(9), 780–786. <https://doi.org/10.1038/s41415-022-5166-x>

- Grambow, E., Dau, M., Holmer, A., Lipp, V., Frerich, B., Klar, E., Vollmar, B., & Kämmerer, P. W. (2018). Hyperspectral imaging for monitoring of perfusion failure upon microvascular anastomosis in the rat hind limb. *Microvascular Research*, 116, 64–70. <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2017.10.005>
- Gurlek, A., Gherardini, G., Cromeens, D., Joly, G. A., Wang, B., & Evans, G. R. D. (1997). DRUG-INDUCED VASODILATION: THE EFFECTS OF SODIUM NITROPRUSSIDE, HYDRALAZINE, AND CROMAKAUN ON THE RABBIT CAROTID ARTERY: IN VITRO AND IN VIVO STUDY.
- Hashibe, M., Brennan, P., Benhamou, S., Castellsague, X., Chen, C., Curado, M. P., Maso, L. D., Daudt, A. W., Fabianova, E., Wünsch-Filho, V., Franceschi, S., Hayes, R. B., Herrero, R., Koifman, S., la Vecchia, C., Lazarus, P., Levi, F., Mates, D., Matos, E., ... Boffetta, P. (2007). Alcohol drinking in never users of tobacco, cigarette smoking in never drinkers, and the risk of head and neck cancer: Pooled analysis in the international head and neck cancer epidemiology consortium. *Journal of the National Cancer Institute*, 99(10), 777–789. <https://doi.org/10.1093/jnci/djk179>
- Hashimoto, I., Nakanishi, H., Takiwaki, H., Takase, M. T., Yamano, M., & Sedo, H. (2007). Flap monitoring by transcutaneous PO₂ and PCO₂: Importance of transcutaneous PCO₂ in determining follow-up treatment for compromised free flaps. *Journal of Reconstructive Microsurgery*, 23(5), 269–274. <https://doi.org/10.1055/s-2007-985208>
- Hayler, R., Low, T. H., Fung, K., Nichols, A. C., MacNeil, S. D., & Yoo, J. (2021). Implantable Doppler Ultrasound Monitoring in Head and Neck Free Flaps: Balancing the Pros and Cons. *Laryngoscope*, 131(6), E1854–E1859. <https://doi.org/10.1002/lary.29247>
- Heimes, D., Becker, P., Thiem, D. G. E., Kuchen, R., Kyyak, S., & Kämmerer, P. W. (2021). Is hyperspectral imaging suitable for assessing collateral circulation prior radial forearm free flap harvesting? Comparison of hyperspectral imaging and conventional Allen's test. *Journal of Personalized Medicine*, 11(6). <https://doi.org/10.3390/jpm11060531>
- Henault, B., Pluvy, I., Pauchot, J., Sinna, R., Labrière-Chazal, C., & Zwetyenga, N. (2014). Capillary measurement of lactate and glucose for free flap monitoring. *Annales de Chirurgie Plastique Esthétique*, 59(1), 15–21. <https://doi.org/10.1016/j.anplas.2013.08.001>
- Hertzman, A. B. (1937). Photoelectric Plethysmography of the Fingers and Toes in Man. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 37(3), 529–534. <https://doi.org/10.3181/00379727-37-9630>
- Hidalgo DA, Disa JJ, Cordeiro PG, & Hu QY. (1998). A review of 716 consecutive free flaps for oncologic surgical defects: Refinement in donor-site selection and technique. *Plastic & Reconstructive Surgery*, 102, 722–732.
- Hirigoyen, M. B., Blackwell, K. E., Zhang, W. X., Silver, L., Weinberg, H., & Urken, M. L. (1997). Continuous Tissue Oxygen Tension Measurement as a Monitor of Free-Flap Viability. *Plastic*

- and Reconstructive Surgery, 99(3), 763–773. <https://doi.org/10.1097/00006534-199703000-00025>
- Holm, C., Tegeler, J., Mayr, M., Becker, A., Pfeiffer, U. J., & Mühlbauer, W. (2002). Monitoring free flaps using laser-induced fluorescence of indocyanine green: A preliminary experience. *Microsurgery*, 22(7), 278–287. <https://doi.org/10.1002/micr.10052>
- Hülsbusch, M., & Blažek, V. (2002). Contactless Mapping of Rhythmical Phenomena in Tissue Perfusion Using PPGI. <http://spiedl.org/terms>
- Hwang, J. H., & Mun, G. H. (2012). An evolution of communication in postoperative free flap monitoring: Using a smartphone and mobile messenger application. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 130(1), 125–129. <https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e318254b202>
- Hyodo, I., Nakayama, B., Kato, H., Hasegawa, Y., Ogawa, T., Terada, A., & Torii, S. (2007). Analysis of salvage operation in head and neck microsurgical reconstruction. *Laryngoscope*, 117(2), 357–360. <https://doi.org/10.1097/mlg.0b013e3180312380>
- Imholz, B. P. M., Wieling, W., van Montfrans, G. A., & Wesseling, K. H. (1998). Fifteen years experience with finger arterial pressure monitoring: assessment of the technology. In *Cardiovascular Research* (Vol. 38).
- Irani, S. (2020). New insights into oral cancer—Risk factors and prevention: A review of literature. *International Journal of Preventive Medicine*, 11(1), 202. https://doi.org/10.4103/ijpvm.IJPVM_403_18
- Issing, W. J., & Naumann, C. (1996). Evaluation of pedicled skin flap viability by pH, temperature and fluorescein: an experimental study.
- Jacques, S. L. (2013). Erratum: Optical properties of biological tissues: A review (Physics in Medicine and Biology (2013) 58). In *Physics in Medicine and Biology* (Vol. 58, Issue 14, pp. 5007–5008). <https://doi.org/10.1088/0031-9155/58/14/5007>
- Jallali, N., Ridha, H., & Butler, P. E. (2005). Postoperative monitoring of free flaps in UK plastic surgery units. *Microsurgery*, 25(6), 469–472. <https://doi.org/10.1002/micr.20148>
- Johansson, \ A. (2003). Neural network for photoplethysmographic respiratory rate monitoring. In *Bio-Optics in Medicine Med. Biol. Eng. Comput* (Vol. 41).
- Johnson, D. E., Burtness, B., Leemans, C. R., Lui, V. W. Y., Bauman, J. E., & Grandis, J. R. (2020). Head and neck squamous cell carcinoma. In *Nature Reviews Disease Primers* (Vol. 6, Issue 1). Nature Research. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-00224-3>
- Kamal, A., Harness, J., Irving, G., & Mearns, A. (1989). Skin photoplethysmography - a review. In *Computer Methods and Programs in Biomedicine* (Vol. 28).
- Kansy, K., Mueller, A. A., Mücke, T., Kopp, J. B., Koersgen, F., Wolff, K. D., Zeilhofer, H. F., Hölzle, F., Pradel, W., Schneider, M., Kolk, A., Smeets, R., Acero, J., & Hoffmann, J. (2014). Microsurgical reconstruction of the head and neck - Current concepts of maxillofacial surgery

- in Europe. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 42(8), 1610–1613.
<https://doi.org/10.1016/j.jcms.2014.04.030>
- Khan, Z., & Bisen, P. S. (2013). Oncoapoptotic signaling and deregulated target genes in cancers: Special reference to oral cancer. In *Biochimica et Biophysica Acta - Reviews on Cancer* (Vol. 1836, Issue 1, pp. 123–145). <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2013.04.002>
- Kiranantawat, K., Sitpahul, N., Taeprasartsit, P., Constantinides, J., Kruavit, A., Srimuninnimit, V., Punyahotra, N., Chatdokmaiprai, C., & Numhom, S. (2014). The first Smartphone application for microsurgery monitoring: SilpaRamanitor. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 134(1), 130–139. <https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000000276>
- Kohler, L. H., Köhler, H., Kohler, S., Langer, S., Nuwayhid, R., Gockel, I., Spindler, N., & Osterhoff, G. (2021). Hyperspectral Imaging (HSI) as a new diagnostic tool in free flap monitoring for soft tissue reconstruction: a proof of concept study. *BMC Surgery*, 21(1). <https://doi.org/10.1186/s12893-021-01232-0>
- Kossack, B., Wisotzky, E., Hilsmann, A., & Eisert, P. (2021). Automatic region-based heart rate measurement using remote photoplethysmography. 2021 IEEE/CVF International Conference on Computer Vision Workshops (ICCVW), 2755–2759. <https://doi.org/10.1109/ICCVW54120.2021.00309>
- Kossack, B., Wisotzky, E. L., Hilsmann, A., Eisert, P., & Hänsch, R. (2019). Local blood flow analysis and visualization from RGB-video sequences. *Current Directions in Biomedical Engineering*, 5(1), 373–375. <https://doi.org/10.1515/cdbme-2019-0094>
- Kroll SS, Schusterman MA, Reece GP, Miller MJ, Evans GR, Robb GL, & Baldwin BJ. (1996). Timing of pedicle thrombosis and flap loss after free-tissue transfer. *Plastic & Reconstructive Surgery*, 98.
- Kulcke, A., Holmer, A., Wahl, P., Siemers, F., Wild, T., & Daeschlein, G. (2018). A compact hyperspectral camera for measurement of perfusion parameters in medicine. *Biomedizinische Technik*, 63(5), 547–556. <https://doi.org/10.1515/bmt-2017-0145>
- Kwasnicki, R. M., Noakes, A. J., Banhid, N., & Hettiaratchy, S. (2021). Quantifying the Limitations of Clinical and Technology-based Flap Monitoring Strategies using a Systematic Thematic Analysis. *Plastic and Reconstructive Surgery - Global Open*, 9(7), e3663. <https://doi.org/10.1097/GOX.00000000000003663>
- Lee, B. Y., Trainor, F. S., Kavner, D., Crisologo, J. A., Shaw, W. W., & Madden, J. L. (1979). Assessment of the healing potentials of ulcers of the skin by photoplethysmography. *Surgery, Gynecology & Obstetrics*, 148(2).
- Lewandowska, M., & Ruminski, J. (2013). Robust pulse rate from chrominance-based rPPG. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 60(10), 2878–2886. <https://doi.org/10.1109/TBME.2013.2266196>

- Lewandowska, M., Ruminski, J., Kocejko, T., & Nowak, J. (2011). Measuring Pulse Rate with a Webcam – a Non-contact Method for Evaluating Cardiac Activity.
- Lin, S. J., Nguyen, M. D., Chen, C., Colakoglu, S., Curtis, M. S., Tobias, A. M., & Lee, B. T. (2011). Tissue oximetry monitoring in microsurgical breast reconstruction decreases flap loss and improves rate of flap salvage. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 127(3), 1080–1085. <https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e31820436cb>
- Lohman, R. F., Ozturk, C. N., Ozturk, C., Jayaprakash, V., & Djohan, R. (2015). An analysis of current techniques used for intraoperative flap evaluation. In *Annals of Plastic Surgery* (Vol. 75, Issue 6, pp. 679–685). Lippincott Williams and Wilkins. <https://doi.org/10.1097/SAP.0000000000000235>
- Lydiatt, W. M., Patel, S. G., O'Sullivan, B., Brandwein, M. S., Ridge, J. A., Migliacci, J. C., Loomis, A. M., & Shah, J. P. (2017). Head and neck cancers-major changes in the American Joint Committee on cancer eighth edition cancer staging manual. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 67(2), 122–137. <https://doi.org/10.3322/caac.21389>
- Machens, H.-G., Mailaender, P., Reimer, R., Pallua, N., Lei, Y., & Berger, A. (1997). Postoperative Blood Flow Monitoring after Free-Tissue Transfer by Means of the Hydrogen Clearance Technique. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 99(2), 493–505. <https://doi.org/10.1097/00006534-199702000-00027>
- MAY, J. W., CHAIT, L. A., O'BRIEN, B. M., & HURLEY, J. v. (1978). THE NO-REFLOW PHENOMENON IN EXPERIMENTAL FREE FLAPS. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 61(2), 256–267. <https://doi.org/10.1097/00006534-197802000-00017>
- May, J. W., Lukash, F. N., Gallico, G. G., & Stirrat, C. R. (1983). Removable Thermocouple Probe Microvascular Patency Monitor. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 72(3), 366–379. <https://doi.org/10.1097/00006534-198309000-00020>
- McLaughlin-Drubin, M. E., Park, D., & Munger, K. (2013). Tumor suppressor p16INK4A is necessary for survival of cervical carcinoma cell lines. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 110(40), 16175–16180. <https://doi.org/10.1073/pnas.1310432110>
- Moço, A. v., Stuijk, S., & de Haan, G. (2018). New insights into the origin of remote PPG signals in visible light and infrared. *Scientific Reports*, 8(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-018-26068-2>
- Mosti, G., Iabichella, M. L., Picerni, P., & de Marco, G. (2000). Quantification of venous reflux by means of some duplex scanner and light reflection rheography parameters and its correlation with chronic venous insufficiency symptoms. *Minerva Cardioangiologica*, 48(11).
- Mothes, H., Dönicke, T., Friedel, R., Simon, M., Markgraf, E., & Bach, O. (2004). Indocyanine-green fluorescence video angiography used clinically to evaluate tissue perfusion in microsurgery. *Journal of Trauma - Injury, Infection and Critical Care*, 57(5), 1018–1024. <https://doi.org/10.1097/01.TA.0000123041.47008.70>

- Nagata, T., Masumoto, K., Uchiyama, Y., Watanabe, Y., Azuma, R., Morimoto, Y., & Katou, F. (2014). Improved technique for evaluating oral free flaps by pinprick testing assisted by indocyanine green near-infrared fluorescence angiography. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 42(7), 1112–1116. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2014.01.040>
- Nilsson, L., Johansson, A., & Kalman, S. (2005). Respiration can be monitored by photoplethysmography with high sensitivity and specificity regardless of anaesthesia and ventilatory mode. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 49(8), 1157–1162. <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.2005.00721.x>
- Novakovic, D., Patel, R. S., Goldstein, D. P., & Gullane, P. J. (2009). Salvage of failed free flaps used in head and neck reconstruction. In *Head & neck oncology* (Vol. 1, p. 33). <https://doi.org/10.1186/1758-3284-1-33>
- Obana, A., Miki, T., Hayashi, K., Takeda, M., Kawamura, A., Mutoh, T., Harino, S., Fukushima, I., Komatsu, H., Takaku, Y., Shiraga, F., Matsuhashi, H., Torii, Y., Masaoka, N., Kondoh, T., & Hasegawa, Y. (1994). Survey of Complications of Indocyanine Green Angiography in Japan. *American Journal of Ophthalmology*, 118(6), 749–753. [https://doi.org/10.1016/S0002-9394\(14\)72554-1](https://doi.org/10.1016/S0002-9394(14)72554-1)
- Okazaki, M., Asato, H., Takushima, A., Sarukawa, S., Nakatsuka, T., Yamada, A., & Harii, K. (2007). Analysis of salvage treatments following the failure of free flap transfer caused by vascular thrombosis in reconstruction for head and neck cancer. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 119(4), 1223–1232. <https://doi.org/10.1097/01.prs.0000254400.29522.1c>
- Poh, M.-Z., McDuff, D. J., & Picard, R. W. (2010). Non-contact, automated cardiac pulse measurements using video imaging and blind source separation. *References and links*.
- Rajendran, P., Rengarajan, T., Thangavel, J., Nishigaki, Y., Sakthisekaran, D., Sethi, G., & Nishigaki, I. (2013). The vascular endothelium and human diseases. In *International Journal of Biological Sciences* (Vol. 9, Issue 10, pp. 1057–1069). Ivyspring International Publisher. <https://doi.org/10.7150/ijbs.7502>
- Ram, H., Sarkar, J., Kumar, H., Konwar, R., Bhatt, M. L. B., & Mohammad, S. (2011). Oral Cancer: Risk Factors and Molecular Pathogenesis. *Journal of Maxillofacial and Oral Surgery*, 10(2), 132–137. <https://doi.org/10.1007/s12663-011-0195-z>
- Rapczynski, M., Werner, P., & Al-Hamadi, A. (2016). Continuous low latency heart rate estimation from painful faces in real time. 2016 23rd International Conference on Pattern Recognition (ICPR), 1165–1170. <https://doi.org/10.1109/ICPR.2016.7899794>
- Rasmussen, S. M., Nielsen, T., Hody, S., Hager, H., & Schousboe, L. P. (2021). Photoplethysmography for demarcation of cutaneous squamous cell carcinoma. *Scientific Reports*, 11(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-00645-4>

- Rock, L. D., Rosin, M. P., Zhang, L., Chan, B., Shariati, B., & Laronde, D. M. (2018). Characterization of epithelial oral dysplasia in non-smokers: First steps towards precision medicine. *Oral Oncology*, 78, 119–125. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2018.01.028>
- Rosenberry, R., & Nelson, M. D. (2020). Reactive hyperemia: a review of methods, mechanisms, and considerations. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 318(3), R605–R618. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00339.2019>
- Rozen, W. M., Chubb, D., Whitaker, I. S., & Acosta, R. (2010). The efficacy of postoperative monitoring: A single surgeon comparison of clinical monitoring and the implantable doppler probe in 547 consecutive free flaps. *Microsurgery*, 30(2), 105–110. <https://doi.org/10.1002/micr.20706>
- Rübben, A., Eren, S., Krein, R., Younossi, H., Böhrer, U., & Wienert, V. (1994). Infrared Videoangiofluorography of the Skin with Indocyanine Green—Rat Random Cutaneous Flap Model and Results in Man. *Microvascular Research*, 47(2), 240–251. <https://doi.org/10.1006/mvre.1994.1018>
- Sahni, R. (2012). Noninvasive monitoring by photoplethysmography. In *Clinics in Perinatology* (Vol. 39, Issue 3, pp. 573–583). <https://doi.org/10.1016/j.clp.2012.06.012>
- Scheufler, O., Exner, K., & Andresen, R. (2004). Investigation of TRAM flap oxygenation and perfusion by near-infrared reflection spectroscopy and color-coded duplex sonography. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 113(1), 141–152. <https://doi.org/10.1097/01.PRS.0000095940.96294.A5>
- Schmulder, A., Gur, E., & Zaretski, A. (2011). Eight-year experience of the Cook-Swartz Doppler in free-flap operations: Microsurgical and reexploration results with regard to a wide spectrum of surgeries. *Microsurgery*, 31(1), 1–6. <https://doi.org/10.1002/micr.20816>
- Schrey, A. R., Kinnunen, I. A. J., Grénman, R. A., Minn, H. R. I., & Aitasalo, K. M. J. (2008). Monitoring microvascular free flaps with tissue oxygen measurement and pet. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 265(SUPPL. 1). <https://doi.org/10.1007/s00405-008-0585-0>
- Schulz, H.-J., Teschner, M., Wimmer, M., Kossack, B., Wisotzky, E. L., Hilsmann, A., & Eisert, P. (2019). Local Remote Photoplethysmography Signal Analysis for Application in Presentation Attack Detection. <https://doi.org/10.2312/vmv.20191327>
- Shaffer, F., & Ginsberg, J. P. (2017). An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms. In *Frontiers in Public Health* (Vol. 5). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2017.00258>
- Si, D., Ni, L., Wang, Y., Liu, J., Yang, J., & Yang, P. (2018). A new method for the assessment of endothelial function with peripheral arterial volume. *BMC Cardiovascular Disorders*, 18(1). <https://doi.org/10.1186/s12872-018-0821-5>

- Stack, B. C., Futran, N. D., Shohet, M. J., & Scharf, J. E. (1998). Spectral Analysis of Photoplethysmograms From Radial Forearm Free Flaps the De-partment of Otolaryngology-Head and Neck Surgery and the Department of Anesthesiology. In *Laryngoscope* (Vol. 108). www.lview.com
- Strutz, J., & Mann, W. (2010). *Praxis der HNO-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie* (Vol. 2). Georg Thieme Verlag KG.
- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71(3), 209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- Swartz, W. M., Jones, N. F., Cherup, L., Klein, A., & Pittsburgh. (1988). Direct Monitoring of Microvascular Anastomoses with the 20-MHz Ultrasonic Doppler Probe. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 81(2), 149–158. <https://doi.org/10.1097/00006534-198802000-00001>
- Taberna, M., Mena, M., Pavón, M. A., Alemany, L., Gillison, M. L., Mesía, R., & Taberna, M. (2017). ARTICLE TYPE: Review TITLE: Human papillomavirus related oropharyngeal cancer.
- Thatcher, J. E., Li, W., Rodriguez-Vaqueiro, Y., Squiers, J. J., Mo, W., Lu, Y., Plant, K. D., Sellke, E., King, D. R., Fan, W., Martinez-Lorenzo, J. A., & Michael DiMaio, J. (2016). Multispectral and photoplethysmography optical imaging techniques identify important tissue characteristics in an animal model of tangential burn excision. *Journal of Burn Care and Research*, 37(1), 38–52. <https://doi.org/10.1097/BCR.0000000000000317>
- Thiem, D. G. E., Frick, R. W., Goetze, E., Gielisch, M., Al-Nawas, B., & Kämmerer, P. W. (2021). Hyperspectral analysis for perioperative perfusion monitoring—a clinical feasibility study on free and pedicled flaps. *Clinical Oral Investigations*, 25(3), 933–945. <https://doi.org/10.1007/s00784-020-03382-6>
- Thiem, D. G. E., Römer, P., Blatt, S., Al-Nawas, B., & Kämmerer, P. W. (2021). New Approach to the Old Challenge of Free Flap Monitoring—Hyperspectral Imaging Outperforms Clinical Assessment by Earlier Detection of Perfusion Failure. *Journal of Personalized Medicine*, 11(11), 1101. <https://doi.org/10.3390/jpm11111101>
- Torsten Schulz, A., Marotz, J., Stukenberg, A., Reumuth, G., Siamak Houschyar, K., & Siemers, F. (2020). Hyperspektralimaging zum postoperativen Lappenmonitoring von lokoregionären Lappenplastiken Hyperspectral imaging for postoperative flap monitoring of pedicled flaps. <https://doi.org/10.1055/a11673089>
- Tsouri, G. R., & Li, Z. (2015). On the benefits of alternative color spaces for noncontact heart rate measurements using standard red-green-blue cameras. *Journal of Biomedical Optics*, 20(4), 048002. <https://doi.org/10.1117/1.jbo.20.4.048002>

- Tsuji, H., Minami, T., Yamashita, T., & Kumazawa, T. (1993). Head and neck reconstruction with microvascular tissue transfer and its surgical indications: Our experiences: A review. *Acta Otolaryngologica*, 113(S500), 131–134. <https://doi.org/10.3109/00016489309126196>
- Udesen, A., Løntoft, E., & Kristensen, S. R. (2000). Monitoring of Free Tram Flaps with Microdialysis. *Journal of Reconstructive Microsurgery*, Volume 16(Number 2), 0101–0106. <https://doi.org/10.1055/s-2000-9434>
- Vargas, C. R., Iorio, M. L., & Lee, B. T. (2015). A systematic review of topical vasodilators for the treatment of intraoperative vasospasm in reconstructive microsurgery. In *Plastic and Reconstructive Surgery* (Vol. 136, Issue 2, pp. 411–422). Lippincott Williams and Wilkins. <https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000001431>
- Verkruysse, W., Svaasand, L., & Nelson, J. S. (2008). Remote plethysmographic imaging using ambient light. In *Ann. Biomed. Eng* (Vol. 119). Institute of Electrical and Electronics Engineers. <http://www.lboro.ac.uk/departments/el/research/esc-miniconference/papers/cheang.pdf>.
- Wang, W., den Brinker, A. C., Stuijk, S., & de Haan, G. (2017). Algorithmic Principles of Remote PPG. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 64(7), 1479–1491. <https://doi.org/10.1109/TBME.2016.2609282>
- Warnakulasuriya, S. (2009). Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. In *Oral Oncology* (Vol. 45, Issues 4–5, pp. 309–316). <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2008.06.002>
- Warnakulasuriya, S. (2010). Living with oral cancer: Epidemiology with particular reference to prevalence and life-style changes that influence survival. In *Oral Oncology* (Vol. 46, Issue 6, pp. 407–410). <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2010.02.015>
- Weinzweig, N., & Gonzalez, M. (1995). Free Tissue Failure Is Not an All-or-None Phenomenon. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 96(3), 648–660. <https://doi.org/10.1097/00006534-199509000-00018>
- Whitaker, I. S., Gulati, V., Ross, G. L., Menon, A., & Ong, T. K. (2007). Variations in the postoperative management of free tissue transfers to the head and neck in the United Kingdom. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 45(1), 16–18. <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2005.11.021>
- Wisotzky, E. L., Kossack, B., Uecker, F. C., Arens, P., Hilsmann, A., & Eisert, P. (2020). Validation of two techniques for intraoperative hyperspectral human tissue determination. *Journal of Medical Imaging*, 7(06). <https://doi.org/10.1117/1.JMI.7.6.065001>
- Wisotzky, E. L., Rosenthal, J.-C., Eisert, P., Hilsmann, A., Schmid, F., Bauer, M., Schneider, A., & Uecker, F. C. (2019). Interactive and Multimodal-based Augmented Reality for Remote Assistance using a Digital Surgical Microscope. *2019 IEEE Conference on Virtual Reality and 3D User Interfaces (VR)*, 1477–1484. <https://doi.org/10.1109/VR.2019.8797682>

- Wisotzky, E. L., Uecker, F. C., Rosenthal, J.-C., Arens, P., & Schneider, A. (2021). Near-UV to Near-IR Multispectral Illumination in a Digital Surgical Microscope. *Current Directions in Biomedical Engineering*, 7(2), 464–467. <https://doi.org/10.1515/cdbme-2021-2118>
- Wittekind, C. (2017). *TNM Klassifikation Maligner Tumoren* (Vol. 8). WILEY-VHC Verlag GmbH & Co.
- Wolff, K. D., Hölzle, F., Wysluch, A., Mücke, T., & Kesting, M. (2008). Incidence and time of intraoperative vascular complications in head and neck microsurgery. *Microsurgery*, 28(3), 143–146. <https://doi.org/10.1002/micr.20468>
- Yang, Q., Ren, Z. H., Chickooree, D., Wu, H. J., Tan, H. Y., Wang, K., He, Z. J., Gong, C. J., Ram, V., & Zhang, S. (2014). The effect of early detection of anterolateral thigh free flap crisis on the salvage success rate, based on 10 years of experience and 1072 flaps. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 43(9), 1059–1063. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2014.06.003>
- Yang, Z., Wang, H., & Lu, F. (2022). Assessment of Deep Learning-Based Heart Rate Estimation Using Remote Photoplethysmography Under Different Illuminations. *IEEE Transactions on Human-Machine Systems*, 1–11. <https://doi.org/10.1109/THMS.2022.3207755>
- Yu, J. T. S., Patel, A. J. K., & Malata, C. M. (2011). The use of topical vasodilators in microvascular surgery. *Journal of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery*, 64(2), 226–228. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2010.04.009>
- Yuen, J. C., & Feng, Z. (2000). Monitoring free flaps using the laser Doppler flowmeter: five-year experience. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 105, No. 1.
- Zaunseder, S., Trumpp, A., Ernst, H., Förster, M., & Malberg, H. (2018). Spatio-temporal analysis of blood perfusion by imaging photoplethysmography. In G. L. Coté (Ed.), *Optical Diagnostics and Sensing XVIII: Toward Point-of-Care Diagnostics* (p. 32). SPIE. <https://doi.org/10.1117/12.2289896>
- Zaunseder, S., Trumpp, A., Wedekind, D., & Malberg, H. (2018). Cardiovascular assessment by imaging photoplethysmography-a review. *Biomedizinische Technik*, 63(5), 529–535. <https://doi.org/10.1515/bmt-2017-0119>
- Zhang, J., Lipa, J. E., Black, C. E., Huang, N., Neligan, P. C., Ling, F. T. K., Levine, R. H., Semple, J. L., Pang, C. Y., Zhang, J. E., Lipa, C. E., Black, N., Huang, P. C., Neligan, F. T. K., Ling, R. H., Levine, J. L., & Semple, C. Y. (2000). Pharmacological characterization of vasomotor activity of human musculocutaneous perforator artery and vein. <http://www.jap.org>
- Zuzak, K. J., Schaeberle, M. D., Neil Lewis, E., & Levin, I. W. (2002). Visible reflectance hyperspectral imaging: Characterization of a noninvasive, in vivo system for determining tissue perfusion. *Analytical Chemistry*, 74(9), 2021–2028. <https://doi.org/10.1021/ac011275f>

VIII. DANKSAGUNG

Hier an dieser Stelle möchte ich allen beteiligten Personen meinen großen Dank aussprechen, die mich beim Erstellen und bei der Bearbeitung dieser Arbeit unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herr Prof. Dr. Sebastian Schraven, für die ausgezeichnete Betreuung und enorme Unterstützung bei der Umsetzung dieser Arbeit.

Auch möchte ich mich beim Fraunhofer Institut Berlin bedanken, welches durch seine Expertise eine enorme Hilfe bei der Auswertung und Umsetzung dieser Arbeit war.

Zusätzlich gilt mein Dank dem Team der Klinik und Poliklinik für Hals- Nasen- Ohrenheilkunde, Kopf und Halschirurgie, Universität Rostock und dem Klinikdirektor Herr Prof. Dr. Robert Mlynski, für die Ermöglichung der Durchführung der Untersuchungen, Operationen und Testabläufe.

Des Weiteren bedanke ich mich bei der Anästhesie, für die Unterstützung bei der Erhebung der patientenbezogenen Vitaldaten während der Operationen.

Ein großes Dankeschön geht außerdem an meine Eltern, für die emotionale Unterstützung, Geduld und Ermutigungen beim Schreib- und Korrekturprozess.

Zuletzt danke ich meinen Freundinnen und Kommilitonen für den produktiven Austausch, fachbezogene Gespräche und die guten Zusprüche.

IX. **LEBENS LAUF**

Daten zur Person:

Name: Lotte Marie Skopnik
Anschrift: Am Kabutzenhof 19, 18057 Rostock
Geburtsdatum: 25.02.1999
Geburtsort: Worms

Ausbildung:

2005-2009: Diesterweggrundschule, Worms
2009-2018: Eleonorengymnasium Worms,
Erlangung der allgemeinen Hochschulreife
2018-2020: Studium der Humanmedizin, Universität Rostock, Vorklinischer Teil
Abschluss des ersten Abschnitts der ärztlichen Prüfung
2020-2025: Studium der Humanmedizin, Universität Rostock, Klinischer Teil
Okt. 2023: Abschluss des zweiten Abschnitts der ärztlichen Prüfung
2024-2025: Praktisches Jahr

Dissertation:

2021-2025: Klinische Forschung an der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde der
Universität Rostock, Unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Robert
Mlynski

x. EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

Ich versichere eidesstattlich durch eigenhändige Unterschrift, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Stellen, die wörtlich oder sinngemäß aus Veröffentlichungen entnommen sind, habe ich als solche kenntlich gemacht.

Die Arbeit ist noch nicht veröffentlicht und ist in gleicher oder ähnlicher Weise noch nicht als Studienleistung zur Anerkennung oder Bewertung vorgelegt worden. Ich weiß, dass bei Abgabe einer falschen Versicherung die Prüfung als nicht bestanden zu gelten hat.

Rostock

(Abgabedatum)

(Vollständige Unterschrift)