

# **Determination of the transection margin during colorectal resection with hyperspectral imaging (HSI)**

Dissertation  
zur Erlangung des akademischen Grades  
Dr. med.

an der Medizinischen Fakultät  
der Universität Leipzig

eingereicht von: Nico Holfert

Geburtsdatum/ Ort: 06.01.1997 in Spremberg

angefertigt an: Universitätsklinikum Leipzig AöR  
Department für Viszeral-, Transplantations-, Thorax-  
und Gefäßchirurgie

Betreuer: Prof. Dr. med. Ines Gockel  
Leiterin der Klinik für Viszeralchirurgie

Ko-Betreuer: PD Dr. med. habil. Boris Jansen-Winkeln

Beschluss über die Verleihung des Doktorgrades vom: 25.01.2022

## Inhaltsverzeichnis

	<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	I
<b>1</b>	<b>Einführung</b> .....	1
	1.1 Anastomoseninsuffizienz.....	1
	1.2 Methodik Hyperspectral Imaging (HSI).....	3
	1.3 Einsatzbereiche der Hyperspektral-Kamera.....	5
	1.4 Chirurgische Technik.....	6
	1.5 Studienplanung.....	7
	1.6 Vergleich der HSI-Technik mit weiteren Messmethoden...8	
<b>2</b>	<b>Publikation</b> .....	11
<b>3</b>	<b>Zusammenfassung der Arbeit</b> .....	21
<b>4</b>	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	26
<b>5</b>	<b>Anhang</b> .....	30
	<b>Darstellung des eigenen Beitrags</b> .....	34
	<b>Eigenständigkeitserklärung</b> .....	35
	<b>Lebenslauf</b> .....	36
	<b>Danksagung</b> .....	38

# 1 Einführung

## 1.1 Anastomoseninsuffizienz

Kolorektale Anastomosen sind in der Viszeralchirurgie unerlässlich. Sie dienen nach Resektion des entsprechenden Darmsegmentes der Kontinuitätswiederherstellung. Die Indikationen für eine kolorektale Resektion sind vielseitig und reichen von gutartigen Erkrankungen (z. B. Divertikulitis) über Notfalleingriffe (traumatische Verletzungen) bis hin zu bösartigen Erkrankungen (z. B. kolorektales Karzinom). Die Anlage einer Anastomose birgt viele Risiken. Das bedeutendste Risiko ist das der Entstehung einer Anastomoseninsuffizienz (AI). Eine AI ist definiert als *„jeder extraluminäre Austritt im Bereich einer Anastomose in Folge eines [...] Wanddefekts des Intestinums im Bereich einer chirurgischen Naht, so dass intra- und extraluminäre Räume kommunizieren“*[1].

Anastomoseninsuffizienzen haben in der Viszeralchirurgie eine besondere Bedeutung. Es sind schwere postoperative Komplikationen. Diese können auch noch Wochen nach der eigentlichen Operation auftreten. Dabei unterscheidet man seltene frühe AI's, die bis zum 3. postoperativen Tag auftreten und häufigere späte AI's, die um den 4.-7. postoperativen Tag in Folge einer Störung der Anastomosenheilung auftreten [2]. Die Auswirkungen von AI's erstrecken sich von lokalen Infektionen bis hin zur Sepsis mit Multiorganversagen, die konservative Eingriffe bis hin zu Revisionsoperationen nach sich ziehen können. Die Mortalität der AI's erstreckt sich von 10-33% und jeder dritte Todesfall nach kolorektalen Eingriffen ist darauf zurückzuführen [2].

Jedoch sind Komplikationen ausgelöst durch AI's immer verbunden mit einem verlängerten stationären Aufenthalt des Patienten und erhöhten Ausgaben der Krankenkassen [2]. Bei onkologischen Operationen ist das Langzeitergebnis durch AI's beeinträchtigt, die Lebensqualität der Patienten eingeschränkt und das Risiko einer AI um ein Drittel höher als bei nicht onkologischen Eingriffen [2]. In Abhängigkeit von der Lokalisation der Anastomose treten AI's mit unterschiedlichem Risiko auf. Während Dünndarmresektionen mit einer geringen Insuffizienzrate assoziiert sind, so treten bei kolorektalen Resektionen AI's mit einer Rate von 3-22% auf [3-4].

Es gibt eine Vielzahl von patientenbezogenen Risikofaktoren, wie Adipositas, Nikotinverhalten, Mangelernährung oder Tumorerkrankungen, die zur Entstehung einer AI beitragen. Diese sind teilweise noch nicht komplett nachvollziehbar [5-10]. Bekannt ist beispielsweise aus einer Studie von Matteo Frasson, dass AI's beim männlichen Geschlecht, offenen chirurgischen Verfahren und Patienten mit pulmonaler oder kardialer Vorerkrankung gehäuft auftreten [10]. Des Weiteren nimmt die chirurgische Anastomosentechnik, Spannungsfreiheit und Perfusion der beiden zu anastomosierenden Enden eine zentrale Rolle ein.

Die intraoperative Technik wurde in den letzten Jahrzehnten durch standardisierte Nutzung von Staplern in schwer zugänglichen Regionen (kleines Becken) verbessert, jedoch fehlt es bei der Beurteilung der Gewebsdurchblutung aktuell an einer objektivierbaren und nicht invasiven Methodik. Im Intestinaltrakt wird die Makro- und Mikroperfusion durch eine Vielzahl von verschiedenen neuronalen Mechanismen kontrolliert [11].

Eine gute Durchblutung der beiden zu anastomosierenden Enden des Darms ist die Voraussetzung für eine gute Heilung. Bei schlechter Durchblutung ist die Wahrscheinlichkeit einer postoperativen AI erhöht. Daher ist es wichtig, die geeignete Resektionsstelle zu finden, bei der eine gute Gewebesperfusion vorliegt. Die Gewebesperfusion ist jedoch bisher nicht standardisiert messbar, weshalb die Auswahl der passenden Resektionsstelle von der Erfahrung des jeweiligen Chirurgen abhängig ist [12]. Die intraoperativ nicht invasive Perfusionsbeurteilung des zu resezierenden Areals und der späteren Anastomose erfolgt auf makroskopischer Ebene. Allerdings sind diese klinischen Zeichen sehr subjektiv. Zu diesen zählen: Pulsationen, Farbe der oberflächlichen Gewebsschichten des Colons und Blutungen aus der Randarkade nach offener Durchtrennung (Cold-Steel-Test) [13].

Um die Perfusion der Anastomose besser beurteilen zu können, wurde in den letzten Jahren mittels intravenöser Applikation eines fluoreszierenden Farbstoffes (Indocyaningrün (ICG)) versucht, die Perfusion mit einer Fluoreszenzbildgebung zu visualisieren. Diese Technik konnte die Rate an AI's in der Tat reduzieren [14-17], wobei die Evaluation immer noch von der subjektiven Interpretation des Chirurgen abhängig ist. Da diese Technik durch die intravenöse Applikation von ICG auch einen invasiven Eingriff darstellt, können Komplikationen wie anaphylaktische Reaktionen auftreten [18].

Aus diesem Grund war es unser Ziel, ein nicht invasives Verfahren zur Perfusionsbeurteilung der Anastomosenregion zu finden, das den Chirurgen objektiv in seiner Entscheidungsfindung der geeigneten Resektionsstelle intraoperativ unterstützt. Durch eine kontrolliert gute Perfusion an der Resektionsgrenze soll die Rate an AI's, die damit verbundenen Kosten und die postoperative Letalität der Patienten reduziert werden.

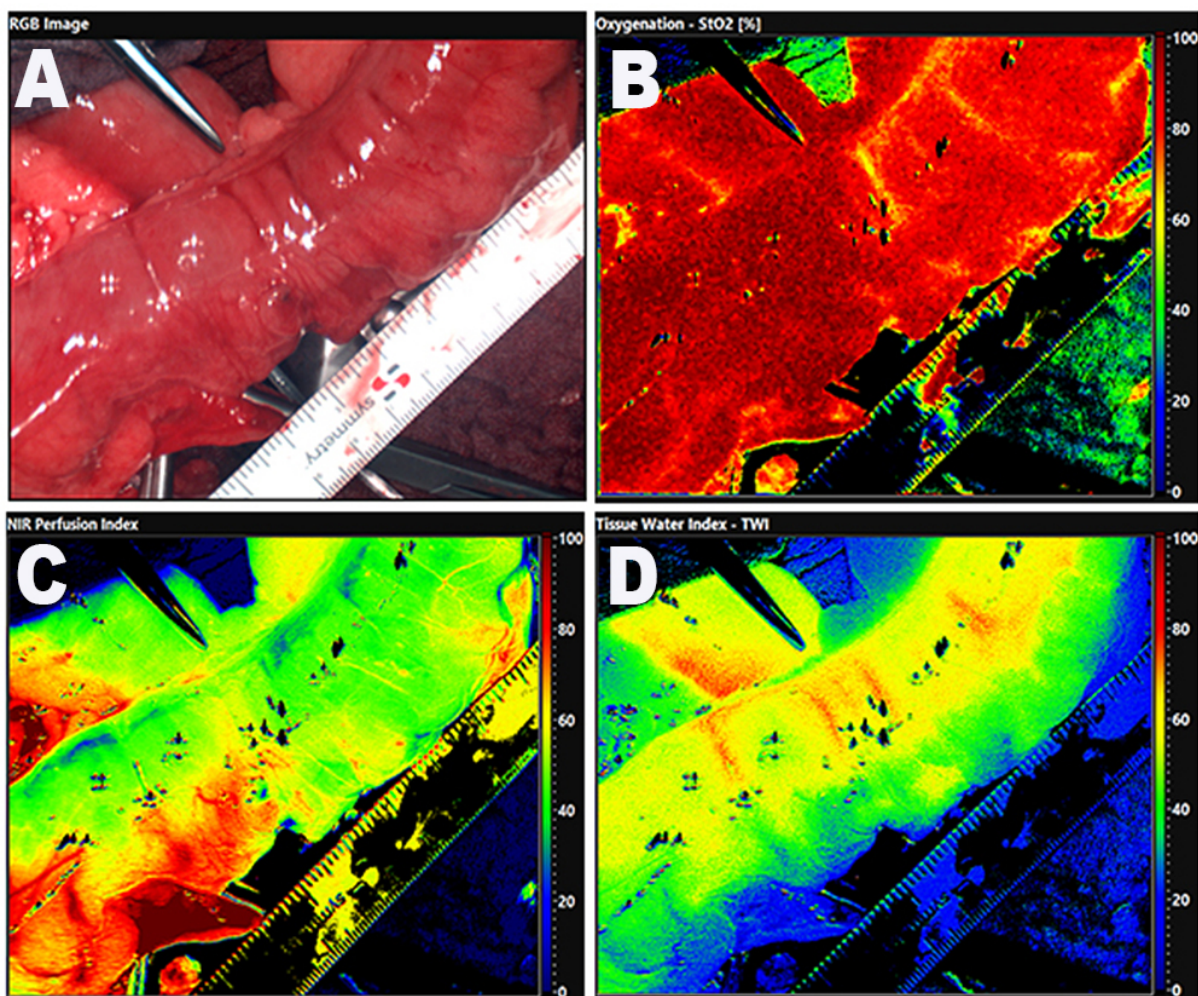
## 1.2 Hyperspectral Imaging (HSI)

Hyperspektrale Bildgebung (HSI = Hyperspectral Imaging) ist ein neu entwickeltes Verfahren zur intraoperativen Bildgebung. Sechs 20 W Halogenlampen beleuchten das OP-Feld mit Licht im sichtbaren und Nahinfrarotbereich. Die Lichtquelle befindet sich 50 cm entfernt vom zu untersuchenden Gewebe, sodass keine Gefahr für eine Kontamination im offenen Situs besteht. Das vom Gewebe reflektierte Licht wird mit der HSI-Kamera aufgenommen. Dabei wird Licht in einem Spektrum von 500-1000 nm im Abstand von jeweils 5 nm mit 100 Spektralkanälen ausgewertet [19]. Damit werden die spezifischen Reflexions-, Emissions- und Streueigenschaften des biologischen Gewebes ausgewertet. Die Lichtspektren treffen auf das zu untersuchende Gewebsareal und werden je nach Gewebe unterschiedlich remittiert. Die Hyperspektralkamera besitzt einen eingebauten *Push-Broom*-Spektrographen, der die Daten entlang der X-Achse aufzeichnet und einen CMOS-Sensor, der die Daten des Spektrographen entlang der y-Achse erfasst. Daraus wird ein dreidimensionaler Datenwürfel erzeugt. Die x- und y-Achse repräsentieren letztendlich die räumliche Achse, während die z-Achse die Wellenlänge darstellt [20]. Die aufgenommenen Daten werden als Spektralwürfel gespeichert. Dabei gehört zu jedem Pixel ein komplettes Datenspektrum von 500-1000 nm. Diese Datenspektren werden mit Hilfe der Auswertungssoftware TIVITA in Index-Parameter umgerechnet und als Falschfarbbilder visualisiert. Jedes Falschfarbbild stellt einen der folgenden Index-Parameter dar:

- Oberflächliche Gewebeoxygenierung ( $StO_2$ ) mit einer Eindringtiefe von 1-2 mm und in der Einheit %

- Tiefe Gewebeoxygenierung (NIR) mit einer Eindringtiefe von 4-6 mm, Arbitrary-Index 0-100
- Gewebe-Hämoglobin-Index (THI) mit Darstellung des Hämoglobingehaltes, Arbitrary-Index 0-100
- Gewebe-Wasser-Index (TWI) mit Darstellung des Wasseranteils im zu betrachtenden Gewebeareal, Arbitrary-Index 0-100 [20].

Die einzelnen in den Falschfarbbildern visualisierten Index-Parameter sind in verschiedenen Arbeiten beschrieben und validiert [19]. Für eine Aufnahme werden 10 Sekunden benötigt und weitere 8 Sekunden für die Generierung des daraus resultierenden RGB-Bildes (Rot-Grün-Blau-Falschfarbbild, welches das real normierte Farbbild darstellt, **Abb.1**).



**Abb.1:** Dargestellt sind die mit der HSI-Kamera intraoperativ generierten Bilder A-D mit den verschiedenen Index-Parametern: A) RGB-Bild, B) StO<sub>2</sub> Perfusion, C) NIR Perfusion, D) TWI. (Eigene Aufnahme vom 12.04.18).

Durch die Messung wird der Ablauf der Operation nicht wesentlich beeinflusst [20]. Allerdings müssen die umgebenden Lichtquellen während der Messung ausgeschaltet werden, um keine Interferenz der Spektren zu erhalten.

Als Auswertungssoftware haben wir das TIVITA Tissue System der Firma Diaspective Vision verwendet. In dieser Software können durch Setzen von Markern einzelne Index-Parameter in einem definierten Areal dargestellt werden und auch für jeden markierten Punkt das spezifisch aufgenommene Spektrum angezeigt werden.

### **1.3 Einsatzbereiche der Hyperspektral-Kamera**

Bisher wurde die HSI-Kameratechnik vor allem im Wund *imaging* zur Evaluation von Brandwunden, chronischen Wunden und der allgemeinen Wundgeneration genutzt. Wunden mit einer Perfusion über 50 % heilen demnach in der Regel gut, wobei eine Oxygenierung von unter 30 % eine schlechte Regeneration nach sich zieht. Des Weiteren dient diese Technik zur Erkennung tumoröser Veränderungen von beispielsweise malignen Brust- oder Prostata Tumoren und zur Abgrenzung pathologischen Gewebes [21-25]. Das ist dadurch möglich, weil tumorös verändertes Gewebe durch die Neovaskularisation meist eine deutlich verbesserte Perfusion im Vergleich zum normalen Gewebe aufweist. Auch wurde das HSI-Kamerasystem zur Bewertung der Perfusion bei Patienten mit peripher arterieller Verschlusskrankheit (pAVK) und diabetischen Fußsyndrom beschrieben [19, 26-28].

Entgegen der ursprünglichen Einsatzgebiete haben wir das System 2017 zu unserem damaligen Kenntnisstand als weltweit erste Forschungsgruppe in der Viszeralchirurgie der Universitätsklinik Leipzig AöR etabliert. Wir haben die Reproduzierbarkeit und Anwendbarkeit vor allem bei gastrointestinalen Anastomosen während offen-chirurgischen Operationen in einem Pilotprojekt getestet und erhöhen die Fallzahlen und Anzahl an Messungen fortführend bei jedem Patienten. Bei folgenden Eingriffen haben wir die HSI-Technik im Gastrointestinaltrakt bereits angewandt: Ösophagusresektion mit anschließendem Schlauchmagenhochzug, subtotale Magenresektion, totale Gastrektomie mit Ösophagojejunostomie, Ileostomarückverlagerung und bei Resektionen im Dünndarmsegment, Kolon, Pankreas und Rektum [29].

Anfänglich mussten im Rahmen der Lernkurve unscharfe HSI-Aufnahmen aussortiert werden, begründet durch die unterschiedlichen Höhenverhältnisse der zu untersuchenden Organe. Durch die relativ unkomplizierte Handhabung konnte die Anzahl der unscharfen Bilder schnell reduziert werden. In den intraoperativ generierten Falschfarbbildern ist ein spezifischer Verlauf der Index-Parameter an der Anastomosenregion deutlich erkennbar.

#### **1.4 Chirurgische Technik**

Die chirurgische Technik ist bei kolorektalen Eingriffen (Sigmaresektion, Rektumresektion) standardisiert. Nachdem die Arbeitstrokare über eine Minilaparotomie in die Bauchhöhle eingebracht werden, erfolgt zunächst die Durchtrennung der zentralen Blutgefäße. Im nächsten Schritt wird das zu resezierende Darmareal mitsamt der linken Flexur mobilisiert. Danach erfolgt die Feinpräparation aboral und das zu resezierende Kolon wird mit einem Linearstaplers abgesetzt.

Im nächsten Schritt wird das zu resezierende Darmareal durch eine ca. 5 cm lange Bergeinzision im linken Unterbauch an die Oberfläche des Abdomen herausluxiert. Die Lage der Resektionslinie und der späteren Anastomose wird durch den Chirurgen aufgrund persönlicher Erfahrung makroskopisch beurteilt (s.o.). Auch wird hier der „Cold-Steel-Test“ angewandt. Das Mesenterium des Kolons wird offen mit der Schere durchtrennt (mit der Randarkade); bei spritzender arterieller Blutung ist dies ein Zeichen für eine adäquate Perfusion der Randarkade und damit des zu anastomosierenden Endes. Nachdem die Randarkaden durchtrennt, das pathologische Areal reseziert und der Kopf des Zirkularstaplers in dem oralen Darmlumen fixiert wurde, wird dieses nach intraabdominell repositioniert und die Bauchdecke regelrecht verschlossen. Der Stapler wird rektal eingebracht und mit dem Kopf im Abdomen konnektiert. Nach Schließen des Staplers kann eine Klammernahtanastomose hergestellt werden. Dabei werden eine Vielzahl (der Größe des Staplers entsprechend) von kleinen Metallklammern aus dem Staplergehäuse gegen die Andruckplatte im Staplerkopf gedrückt und umgebogen. Im Innern des Staplers schneidet ein Rundmesser das überstehende Gewebe mit der Fixation ab. Damit ist die Anastomosenbildung vollständig abgeschlossen. Anschließend wird



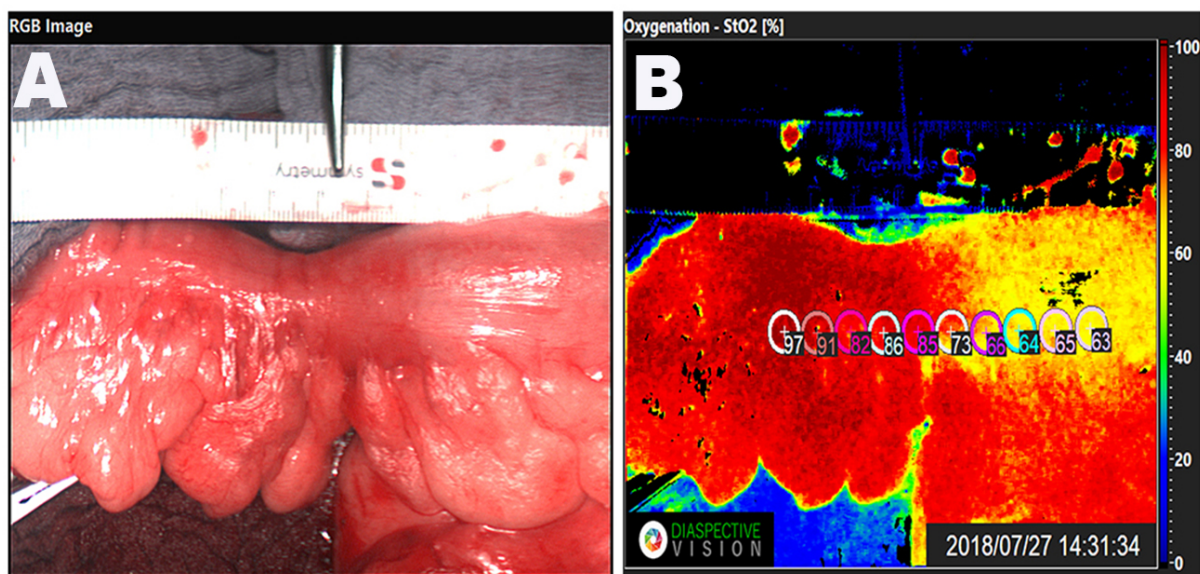
durch Einbringen von Luft ins Rektum bei wassergefülltem Abdomen durch den sog. Fahrradschlauchtest die Dichte der Anastomose getestet. Eine Blasenbildung würde eine undichte Stelle in der Anastomose aufzeigen.

## 1.5 Studienplanung

In unserer prospektiven Studie haben wir uns auf kolorektale Resektionen beschränkt, bei denen die Beurteilung des zu anastomosierenden Endes über einen Bergeschnitt möglich ist. Daher haben wir folgende chirurgische Eingriffe betrachtet: Sigma-, Rektumresektionen und Hemikolektomie rechts und links. Wir haben prospektiv bei allen eingewilligten Patienten die HSI-Messung nach unserem Protokoll durchgeführt. Insgesamt haben wir in unserer „feasibility“ Studie 24 Patienten untersucht und bei 20 Patienten die Ergebnisse auswerten können. Ein positives Ethikvotum liegt vor, die klinische Studie wurde bei Clinicaltrials.gov (NCT03667950) registriert und zudem wurden alle Patienten standardisiert aufgeklärt und haben freiwillig eingewilligt. Die epidemiologischen Patientendaten wurden pseudonymisiert ausgewertet und auch intraoperative anästhesiologische Parameter, wie die Gabe von Katecholaminen festgehalten, da diese die Perfusion des Darms beeinflussen können. Aussagen darüber zu erhalten, inwiefern diese Parameter die Gewbeoxygenierung beeinflussen, ist nicht Ziel dieser Studie.

Die operative Technik bei kolorektalen Operationen und die Hyperspektralkamera wurden bereits in vorherigen Abschnitten beschrieben. Wir haben diese beiden Verfahren zusammengeführt, weil es unser Ziel war, mit Hilfe der HSI-Kameratechnik die Darmperfusion an beiden Seiten der Grenzzone zu beurteilen. Die Grenzzone wurde definiert als Linie zwischen der gut oxygenierten und der schlechter perfundierten Seite nach Durchtrennung der Randarkade. Diese stellt den größten Abfall zwischen zwei gesetzten benachbarten Markern in der *TIVITA Suite* Analysesoftware da. Wir haben den zeitlichen Verlauf an der Grenzzone gemessen. Dabei wurde zu Beginn eine Aufnahme vor Durchtrennung der Randarkaden erstellt. Nach Devaskularisierung wurde mit dem HSI-Kamerasystem pro verstrichener Minute jeweils eine Messung durchgeführt. Dies wurde bis zu einer Gesamtzeit von 15 Minuten gemessen.

Des Weiteren sollte nachgewiesen werden, inwiefern eine Abweichung zwischen geplanter Resektionslinie und tatsächlicher Grenzzone vorhanden ist. Die geplante Resektionslinie wurde durch Beurteilung des Chirurgen anhand der Vitalität und Serosafarbe festgelegt und auf dem Foto durch Anlegen einer Schere gekennzeichnet. Nach Durchtrennung der Randgefäße wurde mithilfe der Analysesoftware die Grenzzone bestimmt und die Distanz mit einem Lineal gemessen (**Abb.2**).



**Abb.2:** Dargestellt sind die mit der HSI-Kamera intraoperativ generierten Bilder A-B: A zeigt im RGB-Bild den Versuchsaufbau mit Lineal und Markierung der durch den Chirurgen visualisierten Grenzzone mithilfe einer Schere. B zeigt die StO<sub>2</sub> Perfusion nach Devaskularisierung der Randarkaden und die mithilfe der Analysesoftware gesetzten Marker. (Eigene Aufnahme vom 27.07.2018).

## 1.6 Vergleich der HSI-Technik mit weiteren Messmethoden

Um dem Chirurgen in der Entscheidung des geeigneten Resektionsareals zu unterstützen, wurden in der Vergangenheit verschiedene Verfahren entwickelt [30-31]. Die meisten Verfahren sind jedoch im alltäglichen klinischen Nutzen limitiert anwendbar, kostenintensiv oder befinden sich in einer experimentellen Studie [32]. Aktuell hat sich die Nahinfrarot Bildgebung mit Indocyaningrün (ICG) als fluoreszierender Farbstoff als führende Methodik verbreitet. Mithilfe dieser Technik lässt sich während kolorektalen Eingriffen beispielsweise die intestinale

Gewebsperfusion darstellen [32-34]. Körpereigene oder von exogen eingebrachte Farbstoffe werden durch spezifische Lichtspektren auf Molekülebene in einen energiereicheren Zustand gebracht und können die in sich gespeicherte Energie als Fluoreszenzstrahlung wieder abgeben. Durch Nutzung von einem optischen System kann diese bildlich visualisiert werden. Das Licht zur Bestrahlung der Cyaninfarbstoffe muss Spektren im nahinfraroten Bereich zwischen 650-1000 nm aufweisen [35].

Zu der ICG Methodik gab es zahlreiche Studien, die sich damit beschäftigt haben. Die Gruppe von Diana et al. konnte beweisen, dass die Echtzeit Orientierung durch „*fluorescence-based enhanced reality*“ (*FLER*) die zu anastomosierende Stelle auch nach wiederholter Evaluation und langjähriger Darmischämie identifizieren kann [36]. In dieser Studie wurden ebenso Laktatwerte gemessen, um die klinische Evaluation gegenüber der *FLER* Bewertung zu vergleichen. Ebenso wurden die basalen und mitochondrialen Atmungsraten danach bestimmt [35]. Die intraoperative Fluoreszenz Methodik hat sich flexibel und einfach in den chirurgischen Arbeitsablauf integriert [35-37]. Des Weiteren konnte Kawada et al. mit der ICG Technik zeigen, dass AI's nach kolorektalen Eingriffen vermehrt in der Gruppe mit schlechterer Gewebsoxygenierung auftreten [32].

Zwei weitere multizentrische Studien haben den Einfluss der ICG-Fluoreszenz auf die AI's untersucht: 1. Die PILLAR II-Studie aus den USA (n=139 Patienten) [16] und eine weitere prospektive Phase II Studie „*Decreasing leak rate in colorectal surgery using Near Infrared Imaging (NIR)*“ (NCT02459405) durch das europäische Netzwerk „*Near-infrared Anastomotic Perfusion Assessment Network VOIR*“ (n=460 Patienten) [38]. Die NIR-ICG-Anwendung führte in dieser Kohorte zu einer Änderung des operativen Vorgehens durch einen großen Patientenanteil ohne nachfolgende AI's [39]. Dennoch bringt die ICG-Methodik einige Nachteile mit sich. Es ist eine invasive Technik, bei dieser der Fluoreszenzfarbstoff als Indikator intravenös injiziert wird. Es wird mit einer Halbwertszeit von ungefähr 3 Minuten, je nach Leberfunktion, eliminiert. Es wurden dabei Nebenwirkungen wie anaphylaktischer Schock, kritischer Blutdruckabfall, Tachykardie, Urtikaria und Tachypnoe beschrieben und ein Risiko bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion [38]. Als größter Nachteil der ICG-Methodik jedoch gilt die subjektive Beurteilung der Fluoreszenzintensität in

Abhängigkeit von der verabreichten Dosis und Verteilung durch den Chirurgen [13]. Diese Nachteile treten mit der hyperspektralen Bildgebung nicht auf. Da bei diesen Messungen ein Abstand von über 50 cm gehalten wird, ist letztendlich die Sterilität bei dieser nicht invasiven und minimal zeitintensiven Methodik gewährleistet.

Eine weitere, jedoch nicht so verbreitete Methodik, um die adäquate Gewebepfusion während kolorektalen Operationen nachzuweisen, ist die sichtbare Lichtspektroskopie. Hoffmann et al. jedoch zeigte widersprüchliche Ergebnisse, die im Gegensatz zu den anderen aufweisen konnten, dass die Colon Perfusion während des Eingriffes signifikant zunahm und bis zu 25% der Patienten eine suboptimale Perfusion der Anastomose hatten, ohne eine AI zu entwickeln [11]. Ein spezifisches Perfusionsmuster, dass mit der Entwicklung einer AI verbunden ist, konnte dort nicht gezeigt werden [11].

Weitere derzeit verwendete Technologien sind MSI (*MultiSpectral imaging*), OCT (*Optical Coherence Tomography*), DRS (*Diffuse Reflectance Spectroscopy*), LDI (*Laser Doppler Imaging*), LSI (*Laser Speckle Imaging*), SFDI (*Spatial Frequency Domain Imaging*) sowie *Digital Camera Imaging*. Diese sollten ebenfalls wie die ICG-Methodik mit der HSI-Kameratechnik verglichen und ihre prognostische Relevanz im Rahmen der anastomotischen Heilung bewertet werden. Im Gegensatz zu den meist anderen bisher angewandten Techniken, wie Fluoreszenzbasierte Enhanced Reality (FLER) und andere ICG basierte Methoden, bietet die Hyperspektrale Bildgebung ein „ganzheitlicheres“ Bild und stellt gleichzeitig umfassende physiologische Parameter objektiv dar. Unter anderem die oberflächliche (StO<sub>2</sub>) und tiefe (NIR) Gewebeoxygenierung, den Organhämoglobinindex (THI) und den Gewebewasserindex (THI).

## **2. Publikation**

### **Titel:**

Determination of the transection margin during colorectal resection with hyperspectral imaging (HSI)

### **Autoren:**

Jansen-Winkeln B, Holfert N, Köhler H, Moulla Y, Takoh J. P, Rabe S. M, Mehdorn M, Barberio M, Chalopin C, Neumuth T, Gockel I

### **Veröffentlichung:**

International Journal of Colorectal Disease

Band 34

Nummer 4

April 2019

Seiten: 731-739



## Determination of the transection margin during colorectal resection with hyperspectral imaging (HSI)

Boris Jansen-Winkeln<sup>1</sup> · N. Holfert<sup>1</sup> · H. Köhler<sup>2</sup> · Y. Moulla<sup>1</sup> · J. P. Takoh<sup>1</sup> · S. M. Rabe<sup>1</sup> · M. Mehdorn<sup>1</sup> · M. Barberio<sup>1,3</sup> · C. Chalopin<sup>2</sup> · T. Neumuth<sup>2</sup> · I. Gockel<sup>1</sup>

Accepted: 15 January 2019

© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2019

### Abstract

**Purpose** This study evaluated the use of hyperspectral imaging for the determination of the resection margin during colorectal resections instead of clinical macroscopic assessment.

**Methods** The used hyperspectral camera is able to record light spectra from 500 to 1000 nm and provides information about physiologic parameters of the recorded tissue area intraoperatively (e.g., tissue oxygenation and perfusion). We performed an open-label, single-arm, and non-randomized intervention clinical trial to compare clinical assessment and hyperspectral measurement to define the resection margin in 24 patients before and after separation of the marginal artery over 15 min; HSI was performed each minute to assess the parameters mentioned above.

**Results** The false color images calculated from the hyperspectral data visualized the margin of perfusion in 20 out of 24 patients precisely. In the other four patients, the perfusion difference could be displayed with additional evaluation software. In all cases, there was a deviation between the transection line planned by the surgeon and the border line visualized by HSI (median 1 mm; range -13 to 13 mm).

Tissue perfusion dropped up to 12% within the first 10 mm distal to the border line. Therefore, the resection area was corrected proximally in five cases due to HSI record. The biggest drop in perfusion took place in less than 2 min after devascularization.

**Conclusion** Determination of the resection margin by HSI provides the surgeon with an objective decision aid for assessment of the best possible perfusion and ideal anastomotic area in colorectal surgery.

**Keywords** Hyperspectral imaging (HSI) · Transection margin · Colorectal surgery · Tissue perfusion and oxygenation · Ideal anastomotic site · Prevention of anastomotic leak

### Introduction

Hyperspectral imaging (HSI) is a new tool used in image-guided surgery, which has shown promising results for characterization of tissues and assessment of physiologic tissue

parameters. It acquires a three-dimensional dataset called hypercube, with two spatial dimensions and one spectral dimension. Spatially resolved spectral imaging obtained by HSI provides diagnostic information about the tissue physiology, morphology, and composition. Moreover, it is well known to assess detailed circulatory pathology and wound healing, and it serves as a new tool for disease detection, in particular for cancer imaging and tissue classification [1]. Our own group, for the first time, was able to evaluate its impact on gastrointestinal anastomoses in visceral surgery in vivo [2]. In this context, HSI—as a contactless and non-invasive intraoperative imaging method—offers objective “real-time” measurement of physiologic anastomotic parameters with the aim to determine the optimal site of the anastomosis, potentially change the intraoperative strategy, and consecutively reduce complications, such as anastomotic leak [2]. Analysis software provides images of the recorded tissue area

B. Jansen-Winkeln and N. Holfert contributed as first author equally.

✉ Boris Jansen-Winkeln  
Winkeln@medizin.uni-leipzig.de

<sup>1</sup> Department of Visceral, Transplant, Thoracic and Vascular Surgery, University Hospital of Leipzig, Liebigstr. 20, D-04103 Leipzig, Germany

<sup>2</sup> Innovation Center Computer Assisted Surgery (ICCAS), University of Leipzig, Leipzig, Germany

<sup>3</sup> Institute of Image-Guided Surgery (IHU), IRCAD, Strasbourg, France

intraoperatively, containing tissue oxygenation (StO<sub>2</sub>), perfusion (near-infrared (NIR) perfusion index), organ hemoglobin (OHI), and tissue water index (TWD).

HSI, as an upcoming guidance tool in the frame of precision surgery, holds the potential to enhance the surgeon's visualization beyond gross macroscopic assessment of intestinal perfusion and to objectively assess the complex perfusion system of the gastrointestinal tract with the ability to reproduce the results. Herewith, it overcomes the conventionally used methods, such as clinical judgements by assessment of pulsation intensity of supplying arteries of second or third order as well as of the vitality and motility of small and large intestine, which are highly subjective parameters and unable to predict the further course of tissue perfusion development or anastomotic healing.

The aim of our study was to evaluate the application of intraoperative HSI measurement in determining the transection line of the proximal colon during colorectal surgery before creation of the anastomosis. Our main goal was to show the temporal behavior of perfusion on both sides of the resection margin up to 15 min after devascularization. Moreover, our secondary goal was to investigate to which extent the subjective assessment of the surgeon corresponded to the objective measurements of HSI with regard to the border zone.

## Patients and methods

### Study population

From early February 2018 to mid September 2018, a clinical trial was conducted in a prospective, non-randomized, open-label, and single-arm study design at the University Hospital Leipzig, Germany. Twenty-four consecutive patients undergoing colorectal surgery were included. The study was approved by the local ethic committee of the Medical Faculty of the University of Leipzig, Germany (No. 026/18-ek, January 31, 2018). The clinical trial was registered under [Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03667950) NCT03667950. Written informed consent was obtained from all participants of this study to perform HSI measurements intraoperatively and to analyze their clinical data anonymously. As the camera is currently applicable in open surgery only, minimally invasive colorectal resections were included, if the colon was extracted from the abdominal cavity by a mini-laparotomy and evaluated extraabdominally in vivo. Measurements were undertaken during right/left hemicolectomies, sigmoid, and rectal resections. Exclusion criteria were age under 18 years, pregnant women, patient's inability to give informed consent, and already ruptured marginal arteries damaged by the exposure of the colon before the start of our measurements. As a result, we subsequently excluded four patients. Thus, we included a total of 20 patients in the evaluation of our study. This study was

intended to prove the feasibility of our concept. The perfusion behavior of border line will also be recorded by hyperspectral imaging during future colorectal surgeries. We included the following demographic, clinical, and histopathological patient data in the study: age, gender, American Society of Anesthesiologists Classification System (ASA), body mass index (BMI), preoperative medication, dignity of the resected colorectal specimen (benign/malign entity), neoadjuvant therapy, location of the pathologic finding, operative procedure, intraoperative anesthesiologic parameters (peridural catheter (=PDC), catecholamines, cardiovascular and respiratory measurements, intraoperative medications), duration of surgery, UICC-TNM classification, diverting ileostomy, postoperative anastomotic leakage, and other postoperative complications according to the *Clavien-Dindo* classification [3]. In this study, we only considered class 3 complications according to Clavien-Dindo and higher. Anastomotic leakage was defined as any type of disruption of the anastomosis, which was proven by direct signs, such as radiologic examination (CT scan with rectal enema), endoscopy (rigid or flexible), or rectal-digital examination.

### Patients

Patients' data were divided into preoperative, intraoperative, and postoperative findings (Tables 1, 2, and 3). The intraoperative parameters were recorded at least 2 h before until 30 min after the HSI measurements (Table 2).

### HSI imaging

We used the TIVITA® Tissue System (Diaspective Vision GmbH, Am Salzhaff, Germany) for hyperspectral image acquisition. This HSI system provides hyperspectral data cubes with a high resolution in the spectral (5 nm) and spatial dimensions (0.1 mm/pixel at 30-cm distance). The measured light covers the visible and near-infrared range from 500 to 1000 nm. Furthermore, the illumination is directly integrated around the camera lens and consists of eight halogen spots (20 W each). For reproducible results, all surrounding light sources were switched off during measurement. After recording of the hyperspectral images for approximately 10 s, additional 8 s was needed for computing a RGB image and four false color images. All images had a number of effective pixels of 640 × 480 (*x*-axis, *y*-axis). The field of view and the spatial resolution were depending on the used camera lenses and distance between camera and object, which was standardized in our study. The intraoperatively generated false color images visualized physiologic parameters of the measured tissue area. The evaluation and assessment of the parameters was carried out using camera-specific software called TIVITA Suite. The relative tissue oxygenation in upper layers (< 1-mm penetration depth) was represented by tissue

**Table 1** Preoperative findings, *N* = 20

Variables	<i>N</i> (%)	Median {range}
Age in years	–	63 {29–80}
Sex, males/females	11 (55):9 (45)	–
BMI	–	25 {21.6–33.5}
ASA classification		
Grade 1	1 (5)	–
Grade 2	14 (70)	–
Grade 3	4 (20)	–
Grade 4	1 (5)	–
Diagnosis		
Adenocarcinoma	12 (60)	–
Diverticulitis	7 (35)	–
Polyp	1 (5)	–
Previous surgeries		
Abdomen	9 (45)	–
Thorax	6 (30)	–
Joint	3 (15)	–
No surgery	5 (25)	–
Comorbidities		
Arterial hypertonia	14 (70)	–
Heart failure, CHD	3 (15)	–
Renal insufficiency	3 (15)	–
Diabetes II	6 (30)	–
Neuropathie	4 (20)	–
Tumor, <i>n</i> (%)	2 (10)	–
Liver disease	2 (10)	–
Thrombosis	2 (10)	–
Alcohol or nicotine abuse	4 (20)	–
Medication		
Blood pressure medicine	14 (70)	–
PPI inhibitors	5 (25)	–
Blood thinner	3 (15)	–
Metformin	5 (25)	–
Statins	3 (15)	–
Neoadjuvant therapy, <i>N</i> = 3		
Chemotherapy	2 (10)	–
Chemoradiotherapy	1 (5)	–

oxygenation (StO<sub>2</sub>), while the NIR perfusion index constituted lower structures in 4–6 mm. The OHI and TWI represented the distribution of hemoglobin and water in the field of view (FOV). The StO<sub>2</sub> parameter was specified in percentage; the other parameters (NIR perfusion index, OHI, and TWI) were indices without units and represented in arbitrary units (a.u.). The measuring range was 0–100. The algorithms used to calculate the parameters and their validation can be found in the publication by Holmer et al. [4]. The presented parameters represent the mean value of the selected parameters in a circular field of 5 mm (calculated with the TIVITA Suite).

**Table 2** Intraoperative findings, *N* = 20

Variables	<i>N</i> (%)	Median {range}
Surgery		
Hemicolectomy right	3 (15)	–
Hemicolectomy left	2 (10)	–
Sigmoid resection	10 (50)	–
Rectum resection	5 (25)	–
Access path		
Laparoscopic	20 (100)	–
Operation duration in min	–	290 {190–532}
Catecholamines		
Akrinor (mg)	–	82 {0–200}
Arterenol (mg)	–	2 {0–5}
Adrenaline (μg)	–	3 {0–15}
Blood pressure		
Systole (mmHg)	–	120 {100–135}
Diastole (mmHg)	–	70 {55–85}
Oxygen saturation (% peridural catheter)	– 11 (55)	99 {96–99}

### Study design and surgical technique

Patients underwent bowel preparation and received standard laxative solutions the day before colorectal surgery and single-shot antibiotic prophylaxis 30 min before skin incision. The surgical technique for laparoscopic and open colorectal procedures were standardized in detail. High ligations of the central vessels (either of the inferior mesenteric artery and vein or the ileocolic/right colic artery and vein) were routinely performed in patients with malignancies. The flexures were

**Table 3** Postoperative findings, *N* = 20

Variables	<i>N</i> (%)	Median {range}
Hospital stay in days	–	11 {7–19}
Anastomotic leakage	0 (0)	–
Clavien-Dindo classification		
Grades 3–5	0 (0) Po	–
Tumor characteristics, <i>N</i> = 12		
Dignity		
Malign	12 (100)	–
TNM classification		
T	–	3 {2–3}
N	–	0 {0–2}
M	–	0 {0}
UICC classification		
Stadium 0	1 (8)	–
Stadium 1	4 (33)	–
Stadium 2	4 (33)	–
Stadium 3	3 (25)	–



mobilized completely, depending on which side the resection took place. In patients with rectal cancer, after mobilization of the left colon, partial or total mesorectal excision (depending on the tumor location) was carried out. Finally, the colon was transected using the linear stapler (Echelon 60 mm or Endo-Cutter, *Ethicon Endo-Surgery*, Hamburg, Germany).

The specimens were extracted through the Alexis ring (*Applied Medical*, Düsseldorf, Germany) after extending the port incision to about 5–7 cm (either in the left lower abdomen for left-sided surgeries or in the right upper abdomen for right hemicolectomy). The position of the anastomosis was determined by the surgeon based on his personal assessment, and the mesentery was undercut close to the colon. A loop was placed around the mesentery to be resected, and the planned transection line was marked with the tip of a scissor (Fig. 1). Marking was done by the surgeon based on the subjective critical evaluation of the color and vitality of the proximal bowel serosa. Transection line was defined as the line, which was severed by the surgeon to resect the pathological area of the colon. The “cold steel test” (open division of the marginal artery with assessment of arterial bleeding) was used here before as a precondition. This guaranteed that—according to conventional estimation methods—an adequate perfusion was present, and performance of “risk anastomoses” was principally excluded. In addition, a ruler was placed at the transection line, and the HSI camera was positioned. The procedure of HSI measurement has been described by our group elsewhere in detail [2]. After the light was turned off, the first record (baseline) was taken before devascularization. The light was then switched on, and the marginal vessels were divided. The time between devascularization and the first measurement was recorded. After the first record, measurements were taken in a standardized manner as stated in our SOPs (standardized operating procedures) each minute according to our protocol until 15 min after section of the marginal artery. During each record, at least 25-mm distance were recorded proximally and distally to the planned transection line. The time was assigned to each recording. The recorded

data pictures were analyzed after surgery. Border line was defined as a sharp border between good proximal and poor distal tissue perfusion and as the area with the biggest drop of perfusion ( $StO_2$ ) visualized by TIVITA Suite. After defining the border, 10 markers, each 5 mm in diameter, were placed with the analysis software. The markers thereby layed on a straight line free of light reflections without overlapping. The software calculated the mean values from all values in this marker area. These markers were placed so that there were five markers at each side of the border line (Fig. 2). Thus, it was possible to analyze the temporal change of perfusion in an area up to 25 mm proximal and distal to the border line. In addition, the distance between the surgically planned transection line (marked with scissor) and the border line was measured with a ruler.

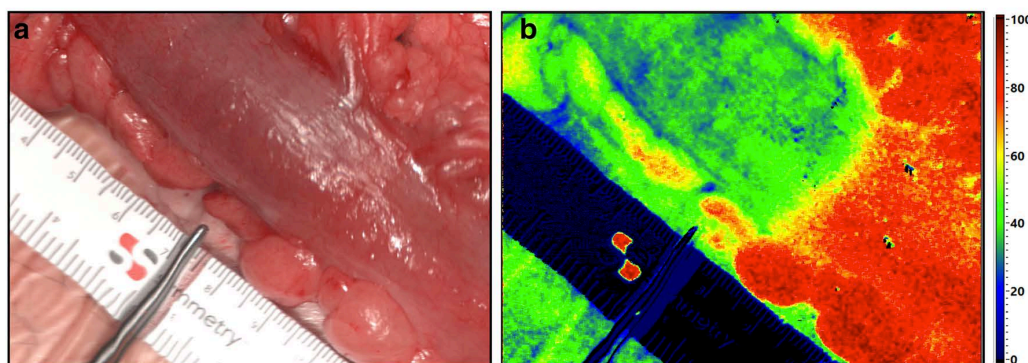
### Statistical analysis

The camera-specific software TIVITA Suite was used as evaluation software. These data were transferred to IBM SPSS Statistics Standard v24 (year 2016) and evaluated statistically (mean, median, range). In addition, Microsoft Excel Version 14.4.4 for Mac (year 2011 Microsoft Corporation) was used to create the diagrams. Demographic and clinical as well as histopathological patient data were entered into Excel and transferred into SPSS.

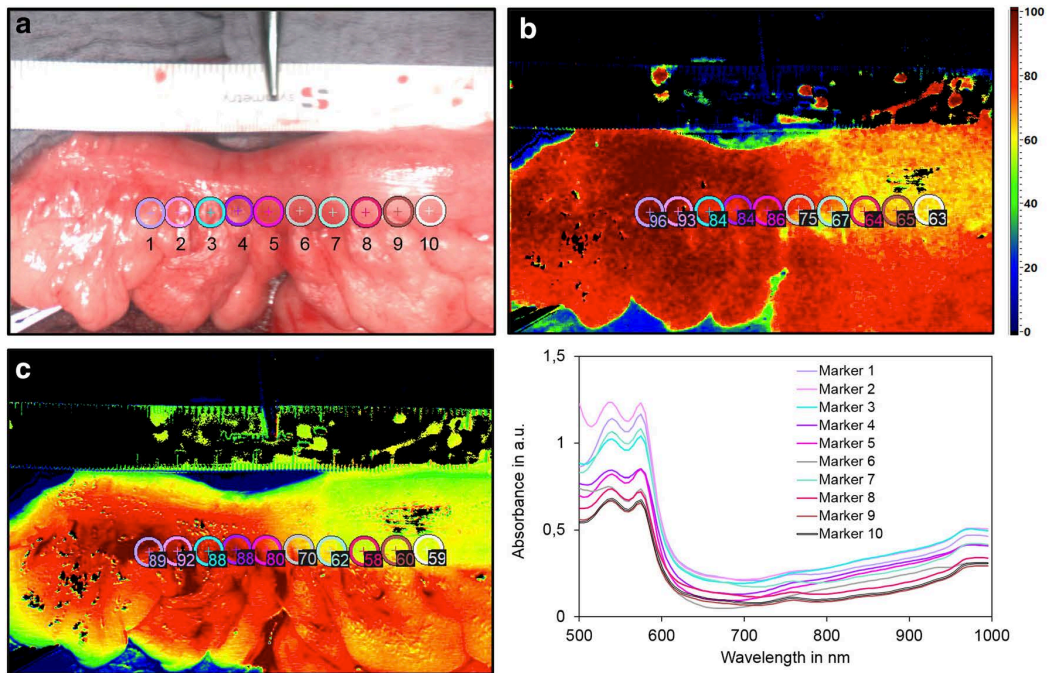
## Results

### Patients

Twenty patients ( $n = 11$  males;  $n = 9$  females) were operated laparoscopically. The median age of patients was 61 years (range 29–80). Involved were 12 patients with colorectal adenocarcinomas, 7 patients with sigmoid diverticulitis, and 1 patient with endoscopically non-resectable adenoma. Further details with regard to preoperative, intraoperative, and



**Fig. 1** Intraoperative test construction. Marked transection line by a scissor. The ruler was used to measure the distance to real border line visualized by the HSI camera



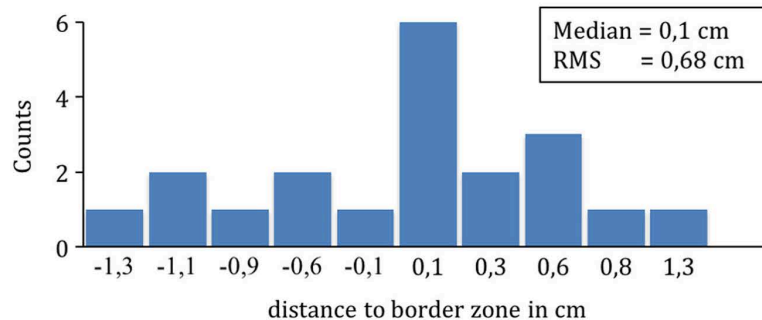
**Fig. 2** Ten markers, each 5 mm in diameter, were placed on both sides of the border line on a straight line free of light reflections, to evaluate the tissue perfusion postoperatively

postoperative findings are depicted in Tables 1, 2, and 3 ( $n$ —number/%; median/range). There were no postoperative anastomotic leaks in our patients.

**Hyperspectral imaging**

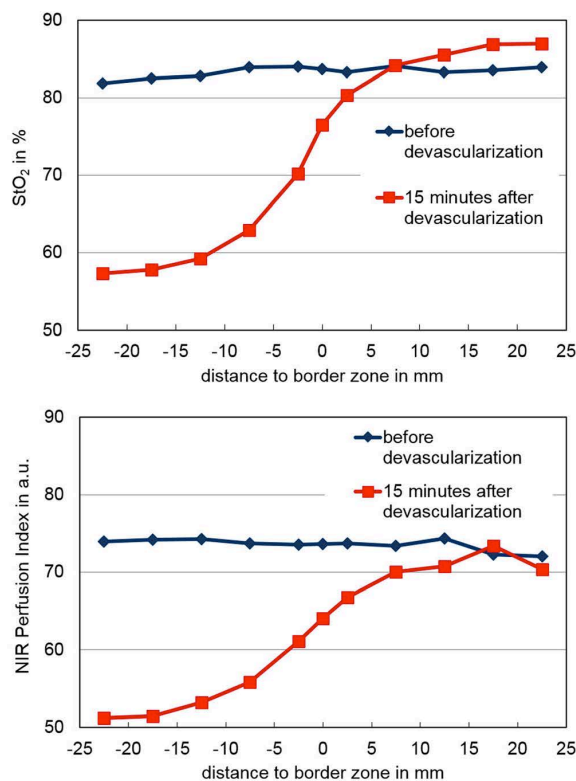
The resection margin could be visualized with the help of intraoperative hyperspectral imaging in each measurement. We clearly showed that in all cases, there was a deviation between the planned transection line by the surgeon and the real border line visualized by HSI (median 1 mm; range – 13 to 13 mm; Fig. 3). Tissue perfusion dropped up to 12% within the first 10 mm distal to the border line. Therefore, the planned transection line was corrected in 13 cases, because it was too

distal in the poor oxygenated area of the border line. In the other seven cases, this transection line was too far proximal in the well-supplied area and up to 13 mm of colorectal tissue were successfully saved by subsequent intraoperative correction. More details to perfusion behavior as a function of distance to the border line are illustrated in Fig. 4. In addition, the perfusion behavior of the border line was investigated as a function of time. The temporal change in the superficial ( $StO_2$ ) and deeper tissue oxygenation (NIR perfusion) could be illustrated on both sides of the border line before severing of the marginal arteries until 15 min after intraoperative devascularization. Interestingly, the NIR perfusion index was always higher than the  $StO_2$  of the colon. Within the first 3 min after devascularization, there was the biggest drop in



**Fig. 3** Distance between the planned transection line and the real border line visualized intraoperatively by hyperspectral imaging as a sharp border between good proximal and low distal tissue perfusion in 20

patients (minus = planned resection line on the distal area of real border line in low oxygenated tissue; plus = planned transection line on the proximal area of real border line in better oxygenated tissue)



**Fig. 4** Behavior of superficial (StO<sub>2</sub>) and deep (NIR) tissue perfusion proximal (+) and distal (-) to the border line, depending on the distance to the border line before (blue) and 10 min after devascularization (red). (Mean values of all patients)

perfusion on the distal side of the border line, whereas hardly anything changed in the following minutes. Perfusion on the proximal side of the border line improved. Even 15 min after devascularization, oxygenation was better than before. Details of this dynamic behavior are depicted in Figs. 5 and 6.

## Discussion

Selecting the transection line of the proximal colon before creation of the anastomosis is a key step during colorectal surgery. Up to date, the subjective assessment of the surgeon including bowel vitality, peristalsis, blood flow of the marginal zone, as well as the serosal color of the intestine has been applied to select the ideal area. Appropriate perfusion combined with technical perfection of the anastomosis, such as tension-free creation and sufficiently tight stitches/staples, is a well-known feature of an integer healing and the prevention of anastomotic leakage [5–7].

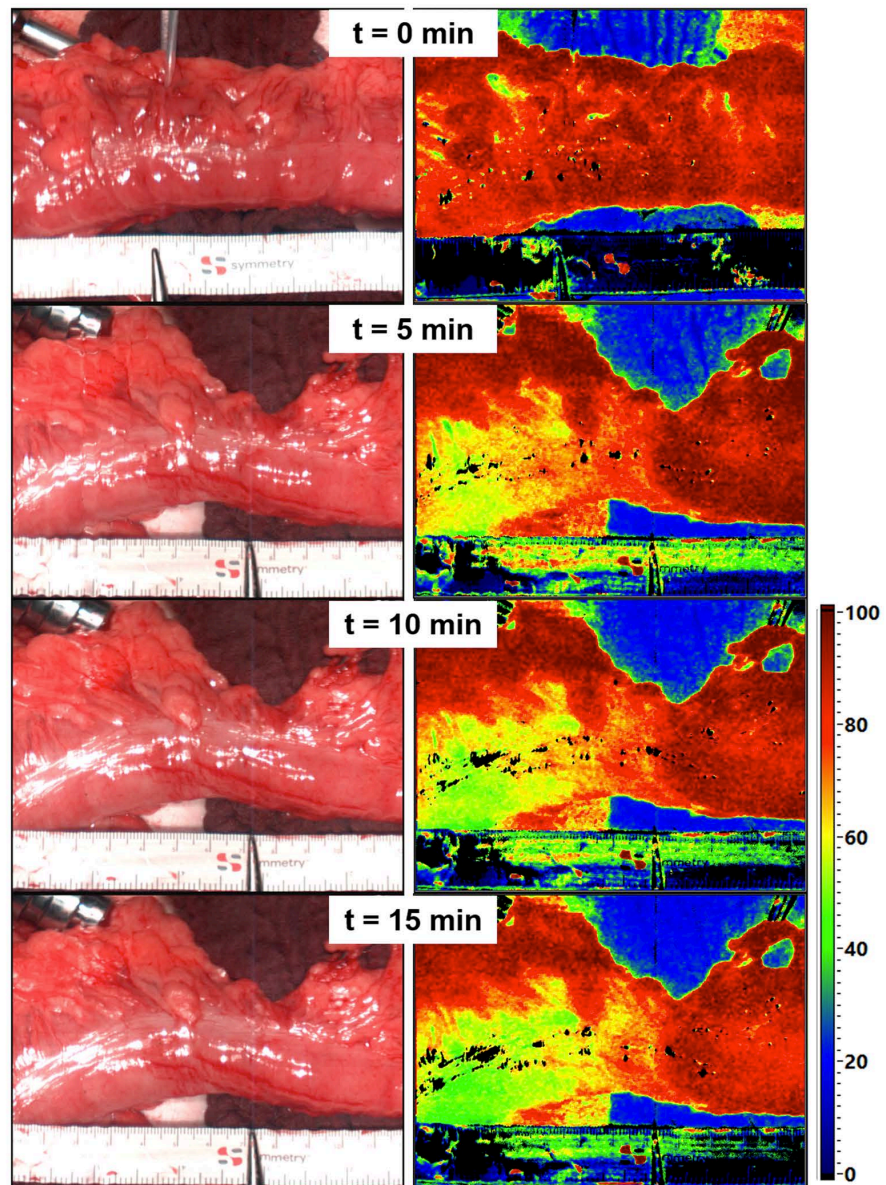
In this study, for the first time, we clearly showed the dynamic behavior on both sides of the border line before and after devascularization by hyperspectral imaging. The StO<sub>2</sub>

value was always higher than the NIR value. Within the first 3 min after devascularization, there was the largest decrease of both values, which changed only slightly afterwards. On the other hand, StO<sub>2</sub> perfusion on the proximal side increased until 15 min after devascularization. In addition, we demonstrated that there was a clear deviation between the planned and real border line of proximal transection. In 13 cases, the planned resection line was up to 13 mm too distal in the poor oxygenated area. This is of high clinical relevance, because tissue oxygenation dropped by up to 12% within the first 10 mm distal of the border line. With the help of the HSI technique, we were able to offer a better oxygenated area and could possibly reduce the probability of anastomotic leakage. However, investigating the reduction of anastomotic leakage was not the primary target of the study. In the other cases, where the planned resection line was too far in the well-oxygenated proximal area, tissue savings of up to 13 mm were achieved.

These obvious and substantial differences between subjectively planned and HSI-determined transection line of the proximal anastomotic component in colorectal surgery might have an impact on future possibilities of increased precision and potentially reduced anastomotic leak, as perfusion is one of the known key factors in the process of anastomotic healing. Selection of the proper transection line is synonymous to the balance between a well-perfused proximal anastomotic component on the one hand and saving proper tissue on the other hand. However, anastomotic leakage was definitely not the primary end point of our current investigation, since we—moreover—aimed at the “proof of concept” applying this new intraoperative imaging-guided technique in colorectal resections. Currently, it is still largely unknown, which *cutoff* values are required to consecutively achieve a sufficiently perfused anastomosis and under which circumstances and below which thresholds an anastomotic leak will certainly develop.

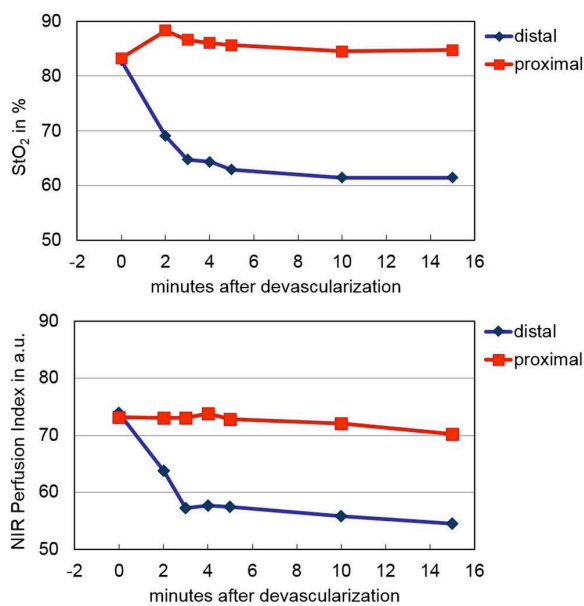
In order to lead the surgeon to the precise extent of resection intraoperatively, different methods have been investigated [8, 9]. However, to date, most of them are either clinically not relevant in daily practice, still at an experimental stage, too expensive, or not reproducible [7]. Among newer technologies, NIR fluorescence with indocyanine green (ICG) is the most frequent used tool recently, aiming at the reduction of anastomotic leaks [10]. The group by Diana et al. proved that real-time navigation by fluorescence-based enhanced reality (FLER) might identify the future anastomotic site even after repetitive assessment and long-standing bowel ischemia [11]. In this study, capillary lactate values were measured simultaneously to compare clinical vs. FLER assessment, and basal and maximal mitochondrial respiration rates were determined according to FLER [11]. This modality of intraoperative fluorescence videography has shown to be flexible, rapid, and easily integrated in the routine surgical workflow also by

**Fig. 5** Behavior of tissue perfusion at the border line before and after discontinuation of the marginal arteries depending on time (left side = RGB image; right side = StO<sub>2</sub> value)



others [11–13]. Moreover, Kawada et al. demonstrated by ICG fluorescence imaging that anastomotic leaks in colorectal resections occurred in the poor perfusion group in the late postoperative period [7]. Another study from the same group impressively showed that ICG is not only useful for assessing anastomotic perfusion but also results in more precise operative decisions tailored for an individual patient [14]. However, despite these achievements, ICG studies display several limitations. An inherent disadvantage of the ICG method is the invasiveness and a subjective evaluation. Feasibility and objectivity have not yet been demonstrated by well-founded data

and the use of a control group. The subjective assessment of fluorescence intensity based on the surgeon's visual judgement has been described as the major drawback of ICG fluorescence imaging [14]. The technique of NIR fluorescence with ICG has been developed as a promising method to assess intestinal perfusion intraoperatively, with a special focus on colorectal surgery in the current literature [7, 15–19]. As decreased blood perfusion is a well-known and relevant risk factor for postoperative anastomotic leakage, the latter is the most important primary objective of published and ongoing ICG studies. ICG fluorescence imaging has proved useful for



**Fig. 6** Temporal behavior of superficial (StO<sub>2</sub>) and deep (NIR) tissue perfusion proximal (red) and distal (blue) of the border line before (0 min) and up to 15 min after devascularization. (mean values of all patients)

determining the transection line of the proximal colon in laparoscopic colorectal surgery with double stapling anastomosis and resulted in relevant changes of the oral resection border, compared with the initially planned transection line [7]. Two multicenter clinical trials have investigated the impact of ICG fluorescence on anastomotic leak rates in colorectal surgery: the PILLAR II study from the USA ( $n = 139$  patients) [20] and another prospective phase II study (“Decreasing leak rate in colorectal surgery using near infrared (NIR) imaging”) (NCT02459405) by the European Network “Near-Infrared Anastomotic Perfusion Assessment Network VOIR” ( $n = 460$  patients) [21]. NIR-ICG application drove a change in the surgical plan in a relevant proportion of patients with no subsequent leaks in this cohort [20, 21]. However, ICG is an invasive technique, in which the fluorescent dye is applied intravenously as an indicator substance. It is eliminated with a half-life time of 3–4 min, depending on individual liver function. Serious side effects, such as anaphylactic shock, critical decrease of blood pressure, tachycardia, dyspnea, and urticaria, have been described, and the risk of severe reactions increases in patients with chronic renal failure up to the rare occurrence of deaths. A further disadvantage of this method is the unspecific staining of the tissue and its subjective evaluation of the surgeon’s visualization of fluorescence intensity. These drawbacks can all be overcome by HSI, in addition to its non-invasiveness. In contrast to major modifications of concepts, e.g., to resolve and recreate an already completed anastomosis, as in the abovementioned studies, it seems more preferable to select the ideal anastomotic site from

the beginning, e.g., with the support of minimally time-consuming methods, such as HSI.

Visible light spectroscopy is another promising method to assess colon perfusion patterns during colorectal surgery. However, Hoffmann et al. revealed conflicting results that, in contrast to others, showed that colon perfusion significantly increased during surgery and one quarter of patients had sub-optimal anastomotic perfusion without developing anastomotic leak [22]. A specific perfusion pattern associated with the development of anastomotic leakage could not be identified [22]. Further, currently used technologies include MSI (*multispectral imaging*), DRS (*diffuse reflectance spectroscopy*), OCT (*optical coherence tomography*), LDI (*laser Doppler imaging*), LSI (*laser speckle imaging*), SFDI (*spatial frequency domain imaging*), as well as *digital camera imaging*. These, as well as ICG, will have to be compared to HSI, and their prognostic relevance evaluated in the context of anastomotic healing.

In contrast to most other techniques applied before, such as fluorescence-based enhanced reality (FLER) and other ICG-derived methods, HSI offers a more “holistic” picture while representing comprehensive physiologic parameters of the recorded tissue area intraoperatively, which include tissue oxygenation (StO<sub>2</sub>), perfusion (NIR perfusion index), OHI, and TWI.

“Cold steel testing” was a precondition for defining the resection margin clinically. With the help of this “conventional” method, sufficient anastomotic perfusion was guaranteed and it was assured that no “risk anastomoses” were performed in our study.

Thus, our study had several limitations. The small sample size aimed primarily at proving the concept and not at the effect of HSI taken at the transection line on anastomotic leak rate. In our case series, we did not experience any anastomotic leak. Due to the multifactorial nature of anastomotic healing, a much higher case number and a control group would have been essential. In addition, HSI measurement of the second component of the anastomosis, e.g., the rectal stump, as well as of the finally completed anastomosis would have been necessary. The latter was actually not possible, as the HSI camera can only be applied in open surgery and the current HSI documentation was performed through the mini-laparotomy during the process of extraabdominal translocation of the proximal colon after laparoscopic preparation and mobilization. The development of a minimally invasive camera device is being developed right now, but not on the market so far. Furthermore, intraoperative cardiovascular parameters, peridural catheter, volume management, and anesthesiologic medications are well-known factors influencing intestinal tissue perfusion. These were prospectively documented in our case series as well, but correlations with HSI parameters remain speculative due to the small numbers and the current lack of thresholds.

In summary and despite several advantages awaited to be further proven, HSI offers real-time determination of the resection margin of the proximal anastomotic component. Thus, it guides the surgeon with the help of an objective decision aid with regard to the best possible perfusion and ideal anastomotic area in colorectal surgery. Herewith, it serves as a promising new intraoperative image-guiding tool in the context of precision medicine.

**Publisher's note** Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

## References

- Lu G, Fei B (2014) Medical hyperspectral imaging: a review. *J Biomed Opt* 19(1):10901
- Jansen-Winkel B, Maktabi M, Takoh JP, Rabe SM, Barberio M, Köhler H, Neumuth T, Melzer A, Chalopin C, Gockel I (2018) Hyperspectral imaging of gastrointestinal anastomoses. *Chirurg* 89(9):717–725
- Dindo D, Demartines N, Clavien PA (2004) Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 240(2):205–213
- Holmer A, Marotz J, Wahl P, Dau M, Kämmerer PW (2018) Hyperspectral imaging in perfusion and wound diagnostics—methods and algorithms for the determination of tissue parameters. *Biomed Tech (Berl)* 63:547–556
- Kudszus S, Roesel C, Schachtrupp A, Hoer JJ (2010) Intraoperative laser fluorescence angiography in colorectal surgery: a noninvasive analysis to reduce the rate of anastomotic leakage. *Langenbeck's Arch Surg* 395:1025–1030
- Kingham TP, Pachter HL (2009) Colonic anastomotic leak: risk factors, diagnosis, and treatment. *J Am Coll Surg* 208:269–278
- Kawada K, Hasegawa S, Wada T, Takahashi R, Hisamori S, Hida K, Sakai Y (2017) Evaluation of intestinal perfusion by ICG fluorescence imaging in laparoscopic colorectal surgery with DST anastomosis. *Surg Endosc* 31:1061–1069
- Nachiappan S, Askari A, Currie A, Kennedy RH, Faiz O (2014) Intraoperative assessment of colorectal anastomotic integrity: a systematic review. *Surg Endosc* 28:2513–2530
- Urbanavicius L, Pattyn P, de Putte DV, Venskutonis D (2011) How to assess intestinal viability during surgery: a review of techniques. *World J Gastrointest Surg* 3:59–69
- Sujatha-Bhaskar S, Jafari MD, Stamos MJ (2017) The role of fluorescent angiography in anastomotic leaks. *Surg Technol Int* 30:83–88
- Diana M, Halvax P, Dallemagne B, Nagao Y, Diemunsch P, Charles AL, Agnus V, Soler L, Demartines N, Lindner V, Geny B, Marescaux J (2014) Real-time navigation by fluorescence-based enhanced reality for precise estimation of future anastomotic site in digestive surgery. *Surg Endosc* 28:3108–3118
- Gioux S, Choi HS, Frangioni JV (2010) Image-guided surgery using invisible near-infrared light: fundamentals of clinical translation. *Mol Imaging* 9:237–255
- Alander JT, Kaartinen I, Laakso A, Patila T, Spillmann T, Tuchin VV, Venermo M, Valisuo P (2012) A review of indocyanine green fluorescent imaging in surgery. *Int J Biomed Imaging* 2012:940585
- Wada T, Kawada K, Takahashi R, Yoshitomi M, Hida K, Hasegawa S, Sakai Y (2017) ICG fluorescence imaging for quantitative evaluation of colonic perfusion in laparoscopic colorectal surgery. *Surg Endosc* 31:4184–4193
- Carus TDR (2012) Laparoscop fluorescence angiography with indocyanine green to control the perfusion of gastrointestinal anastomoses intraoperatively. *Surg Technol Int* 22:27–32
- Andersen HS, Gögenur I (2014) Optimized assessment of intestinal perfusion may reduce the risk of anastomotic leakage in the gastrointestinal tract. *Ugeskr Laeger* 176(30):1437–1441
- Brisling S, Gögenur I (2015) Fluorescence angiography can change the operative strategy in performing colorectal anastomosis. *Ugeskr Laeger* 177(36)
- Al Furajii H, Cahill RA (2015) Laparoscopic and endoscopic near-infrared perfusion assessment of in situ ileoileal, ileocolic, colocolic, colorectal and ileoanal anastomosis during intestinal operation for benign and malignant disease: a video vignette. *Color Dis* 17(Suppl 3):37
- Degett TH, Andersen HS, Gögenur I (2016) Indocyanine green fluorescence angiography for intraoperative assessment of gastrointestinal anastomotic perfusion: a systematic review of clinical trials. *Langenbeck's Arch Surg* 401(6):767–775
- Jafari MD, Wexner SD, Martz JE, McLemore EC, Margolin DA, Sherwinter DA, Lee SW, Senagore AJ, Phelan MJ, Stamos MJ (2015) Perfusion assessment in laparoscopic left-sided/anterior resection (PILLAR II): a multi-institutional study. *J Am Coll Surg* 220(1):82–92
- Ris F, Liot E, Buchs NC, Kraus R, Ismael G, Belfontali V, Douissard J, Cunningham C, Lindsey I, Guy R, Jones O, George B, Morel P, Mortensen NJ, Hompes R, Cahill RA, Near-Infrared Anastomotic Perfusion Assessment Network VOIR (2018) Multicentre phase II trial of near-infrared imaging in elective colorectal surgery. *Br J Surg* 105(10):1359–1367
- Hoffmann H, Delko T, Kirchoff P, Rosenthal R, Schäfer J, Kraljevic M, Kettelhack C (2017) Colon perfusion patterns during colorectal resection using visible light spectroscopy. *World J Surg* 41:2923–2932

### **3. Zusammenfassung der Arbeit**

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades

Dr. med.

#### **Determination of the transection margin during colorectal resection with hyperspectral imaging (HSI)**

Eingereicht von: Nico Holfert

Angefertigt in: Klinik für Viszeral-, Transplantations-, Thorax- und Gefäßchirurgie

Universitätsklinikum Leipzig,

Universität Leipzig

Betreut von: Prof. Dr. med. Ines Gockel

Leiterin der Klinik für Viszeralchirurgie

PD Dr. med. habil. Boris Jansen-Winkeln

Einreichung im: Dezember 2019

Anastomoseninsuffizienzen (AI's) sind bedeutende Komplikationen, die trotz größter Sorgfalt des Operateurs in allen chirurgischen Disziplinen postoperativ auftreten können. Dabei ist die Auftretenswahrscheinlichkeit in der Viszeralchirurgie in Abhängigkeit der Lokalisation der Anastomose nicht selten. Nach kolorektalen Eingriffen beträgt sie zwischen 3-22% [3-4]. Dabei sind die Folgen einer postoperativen AI vielseitig. Sie reichen von lokalen Infektionen bis hin zur Sepsis mit Multiorganversagen, sodass Revisionsoperationen indiziert sein können. Die Mortalität nach AI's beträgt zwischen 10-33% und jeder dritte Todesfall nach kolorektalen Eingriffen ist darauf zurückzuführen [2]. In jedem Falle sind AI's jedoch mit einem verlängerten Klinikaufenthalt des Patienten und mit erhöhten Ausgaben der Krankenkassen verbunden [2].

Daher ist es in der Viszeralchirurgie von großer Signifikanz, die Auftretenswahrscheinlichkeit von AI's möglichst gering zu halten. Es ist bekannt, dass patientenbezogene Risikofaktoren wie Adipositas, Nikotinabusus,

Mangelernährung oder Tumorerkrankungen zur Entstehung einer AI beitragen. Aber auch die chirurgische Anastomosentechnik, Spannungsfreiheit und gute Perfusion der beiden zu anastomosierenden Enden der Anastomose nimmt eine zentrale Rolle in der Vermeidung einer AI ein [5-10].

Um den zuletzt genannten Eigenschaften nachzugehen, wurde die intraoperative Anastomosennaht in den letzten Jahrzehnten durch standardisierte Nutzung von Staplern in schwer zugänglichen Regionen wie dem kleinen Becken verbessert. Die intraoperative Perfusionsbeurteilung des zu resezierenden Areals und der späteren Anastomose erfolgt auf makroskopischer Ebene. Zu den Zeichen einer adäquaten Perfusion zählen: Pulsationen, Farbe der oberflächlichen Gewebsschichten des Colons und Blutungen aus der Randarkade nach offener Durchtrennung durch den Chirurgen, auch Cold-Steel-Test genannt [13]. Allerdings sind diese klinischen Zeichen sehr subjektiv und es kommt hier auf die Erfahrung des Chirurgen an. Die Makro- und Mikroperfusion im Intestinaltrakt ist komplex und wird durch eine Vielzahl von verschiedenen neuronalen Mechanismen kontrolliert [11]. Eine gute Perfusion der beiden zu anastomosierenden Enden des Darms ist die Voraussetzung für eine gute Heilung. Bei schlechter Durchblutung könnte die Wahrscheinlichkeit einer postoperativen AI erhöht sein. Daher ist es wichtig, die geeignete Resektionsstelle zu identifizieren, bei der eine gute Gewebepерfusion vorliegt. Jedoch mangelt es zur Zeit an einer objektivierbaren Methodik.

Aus diesem Grund haben wir auf Hyperspektrale Bildgebung (HSI = Hyperspectral Imaging) zurückgegriffen. Dies ist ein neu entwickeltes Verfahren der intraoperativen Bildgebung. Sechs 20 W Halogenlampen beleuchten das zu messende Areal mit Licht im sichtbaren und Nahinfrarotbereich. Die Lichtquelle befindet sich 50 cm entfernt vom zu untersuchenden Gewebe, sodass keine Gefahr für eine Kontamination im offenen Situs besteht. Die Lichtspektren treffen auf das zu untersuchende Gewebsareal und werden je nach Gewebe unterschiedlich remittiert. Das vom Gewebe reflektierte Licht wird mit einem Sensor aufgenommen. Dabei wird Licht in einem Spektrum von 500-1000 nm im Abstand von jeweils 5 nm mit 100 Spektralkanälen ausgewertet [19]. Die spezifischen Reflexions- und Streueigenschaften des biologischen Gewebes werden ausgewertet und innerhalb von 18 Sekunden werden intraoperativ Bilder mit verschiedenen Index-Parametern generiert: RGB (Rot-Grün-Blau-Falschfarbbild, welches das real normierte Farbbild



darstellt), StO<sub>2</sub> (oberflächliche Perfusion des Gewebes), NIR (Perfusion in 4-6 mm Tiefe), THI (Gewebe-Hämoglobin-Index) und TWI (Gewebe-Wasser-Index). Mit der Analysesoftware TIVITA Tissue System der Firma Diaspective Vision konnten durch Setzen von Markern einzelne Index-Parameter in einem definierten Areal dargestellt werden. Bisher wurde die HSI-Kameratechnik vor allem im Wund *imaging* zur Evaluation von Brandwunden, chronischen Wunden und zur Identifikation einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) bei diabetischen Fussyndrom beschrieben [19, 26-28].

In unserer prospektiven Studie haben wir die HSI-Technik erstmalig zur Evaluation des Perfusionsverhaltens an der Grenzzone der Anastomose während kolorektalen Resektionen (Sigma- und Rektumresektion) intraoperativ angewandt, bei denen die Beurteilung des zu anastomosierenden Endes über einen Bergeschnitt möglich ist. Insgesamt haben wir in unserer „feasibility“ Studie 24 Patienten untersucht und bei 20 Patienten die Ergebnisse auswerten können. Ein positives Ethikvotum liegt vor, die klinische Studie wurde bei Clinicaltrials.gov (NCT03667950) registriert und zudem wurden alle Patienten standardisiert aufgeklärt. Die Grenzzone wurde definiert als Linie zwischen der gut oxygenierten und der schlechter perfundierten Seite der Anastomose nach Devaskularisierung der Randarkade. Diese stellt den größten Abfall zwischen zwei gesetzten benachbarten Markern in der *TIVITA Suite* Analysesoftware da. Wir haben den zeitlichen Verlauf an der Grenzzone 25 mm proximal und distal im zeitlichen Verlauf gemessen. Dabei wurde vor Durchtrennung der Randarkaden eine Aufnahme erstellt. Nach Devaskularisierung wurde mit der HSI-Kamera pro verstrichener Minute jeweils eine Messung durchgeführt bis zu einer Gesamtzeit von 15 Minuten. Des Weiteren sollte nachgewiesen werden, inwiefern eine Abweichung zwischen geplanter Resektionslinie des Chirurgen (markiert mit einer Schere) und tatsächlicher Grenzzone (visualisiert durch die HSI-Kamera) vorhanden ist.

Zusammenfassend stellt sich heraus, dass Hyperspektral-Imaging eine geeignete und schnelle Methodik ist, um das Verhalten der Perfusion an der Grenzzone im zeitlichen Verlauf nach Devaskularisierung der Randarkaden darzustellen. Die HSI-Kamera konnte so den Chirurgen in seiner Entscheidung der idealen Anastomosenposition unterstützen. Die Grenze zwischen guter und schlechter

Perfusion nach Durchtrennung der Randgefäße stellte sich scharf dar und konnte beide Areale gut voneinander abgrenzen.

Es stellte sich bei der Festlegung des geeigneten Resektionsareals mit guter Perfusion eine Differenz mit bis zu 13 mm zwischen chirurgisch festgelegter und optimaler Resektionslinie mit guter Gewebeoxygenierung durch Hyperspektral-Imaging dar. Lag die geplante Resektionslinie dabei zu weit proximal auf der besser oxygenierten Seite der Grenzzone, war der Chirurg sicher, dass die Anastomosenposition richtig gewählt war. In 7 von insgesamt 20 Fällen befand sich die geplante Resektionsstelle distal der Grenzzone. Dieses Areal hatte eine deutlich schlechtere oberflächliche und tiefe Gewebeoxygenierung. In diesen Fällen konnte die Anastomosenposition korrigiert und somit eine gute Gewebeoxygenierung erreicht werden. Auch wurde der Anstieg und Abfall der Oxygenierung des Colons in Abhängigkeit des Abstandes zur Grenzzone bestimmt. Bereits in den ersten 10 mm distal der Grenzzone gibt es einen Abfall der Perfusion von 12 Prozent. Bedenklich, wenn die subjektiv geplante Resektionsstelle des Chirurgen bereits bis zu 13 mm distal der eigentlichen Grenzzone lag.

Um in Zukunft Vorhersagen zu treffen und „cut off“ Werte für AI's wie beim Wund-Imaging ziehen zu können, bedarf es jedoch eine größere Fallzahl an Patienten. Ebenso wird eine größere Patientenzahl benötigt, um die Auswirkungen der anästhesiologischen Parameter, wie die Gabe von Katecholaminen, darzustellen. Diese wurden von uns ebenfalls festgehalten. Aussagen darüber zu erhalten war jedoch kein Ziel dieser Studie.

Wichtiger war es, den zeitlichen Verlauf der Perfusion an beiden Seiten der Grenzzone nach Durchtrennung der Randgefäße zu verstehen und zu erkennen, wann sich die Grenzzone darstellt und ob diese sich im zeitlichen Verlauf noch verändert. Nicht, dass das ideale Resektionsareal zu früh selektiert worden wäre und die Perfusion einige Minuten später abfallen und hingegen einige Zentimeter weiter distal ansteigen würde. Es wurde ein 50 mm großes Areal betrachtet: 25 mm proximal bis 25 mm distal der Grenzzone. Dies geschah im Zeitraum zwischen 2-15 Minuten nach Devaskularisierung der Randarkaden. Es zeigte sich innerhalb der ersten drei Minuten nach Durchtrennung der größte Abfall der tiefen und oberflächlichen Gewebeoxygenierung auf der distalen Seite der Grenzzone,

wohingegen die Perfusion auf der proximalen Seite zugenommen hat und auch nach 15 Minuten höher als vor der Devaskularisierung war. Die Dauer der Messungen weiter hinauszuzögern, wäre intraoperativ nicht möglich gewesen, da dies den Ablauf der Operation verzögert hätte. Um den weiteren Verlauf der Perfusion über Stunden hinweg zu messen, sollte eine Studie am Tiermodell erfolgen. Ab der 3. Minute gab es nur kleinere Veränderungen der Perfusion. Fiel der Wert in den ersten Minuten distal um bis zu 20%, so gab es zwischen der 4.-15. Minute nur einen Abfall von weniger als 5%. Es kann also bezüglich der Planung einer geeigneten Resektionsstelle davon ausgegangen werden, dass sich die Grenzzone nach der 3. Minute nur gering ändert.

Die HSI-Technik konkurriert aktuell mit vielen anderen Verfahren, um die Grenzzone objektiv darzustellen und dem Chirurgen in seiner subjektiven Festlegung der Resektionsgrenze zu unterstützen. Das am weitesten verbreitete Verfahren ist sicherlich die Nahinfrarot Bildgebung mit Indocyaningrün als fluoreszierenden Farbstoff. Die ICG-Technik hat sich schnell und leicht in der Chirurgie etabliert [35-37]. Weitere Studien zeigten auch, dass mithilfe der ICG-Technik nicht nur eine Beurteilung der Perfusion im Gebiet der Anastomose möglich ist, sondern auch eine auf den einzelnen Patienten zugeschnittene präzisere operative Umsetzung möglich ist [13]. Jedoch weist die neu entwickelte HSI-Technik einige Vorteile im Vergleich zur ICG-Methodik auf. Der größte Vorteil besteht darin, dass die Fluoreszenzintensität der ICG-Technik noch immer subjektiv vom Betrachter beurteilt werden muss [13]. Die TIVITA Auswertungssoftware der HSI-Kamera hingegen liefert klare numerische Werte. Des Weiteren stellt die ICG-Technik durch intravenöse Gabe von fluoreszierenden Cyaninfarbstoffen einen invasiven Eingriff dar. Dadurch können anaphylaktische Reaktionen auftreten, die gefolgt von einem Blutdruckabfall, einer Tachypnoe und Tachykardie besonders Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion gefährlich werden könnten [38]. Dies ist bei der HSI-Kameratechnik nicht gegeben. Dort wird letztendlich durch einen Mindestabstand von 50 cm die Sterilität gewährleistet.

## **4. Literaturverzeichnis**

1. Ulrich A, Dietz, Eike S, Debus, Ch. Weißer: Resektions- und Rekonstruktionsverfahren in der Viszeralchirurgie, Lehrbuch und Atlas der biofragmentierbaren Anastomose, Kaden 2002, S. 1-8
2. Eigenwald J. Einfluss der Anastomosentechnik auf die Anastomoseninsuffizienzrate in der colorektalen Chirurgie - Eine retrospektive Vergleichsstudie der End-zu-End- vs. Seit-zu-End-Darm-Anastomosen. Diss Univ. Lübeck 2014. URL: <<https://www.zhb.uni-luebeck.de/epubs/ediss1575.pdf>> (Abruf: 14.11.19)
3. Weidenhagen R, Spelsberg F, Strauss T et al. (2007) Anastomoseninsuffizienz in der kolorektalen Chirurgie. *Viszeralchirurgie* 42(3): 165-172. doi: 10.1055/s-2007-960720
4. Rogalski P, Daniluk J, Baniukiewicz E, Dabrowski A (2015) Endoscopic management of gastrointestinal perforations, leaks and fistulas. *World J Gastroenterol* 21:10542-10552
5. Pommergaard HC, Gessler B, Burcharth J, Angenete E, Haglund E, Rosenberg J (2014) Preoperative risk factors for anastomotic leakage after resection for colorectal cancer: a systemic review and meta-analysis. *Colorectal Dis* 16:662-671
6. Kingham TP, Pachter HL (2009) Colonic anastomotic leak: risk factors, diagnosis, and treatment. *J Am Coll Surg* 208:269-278
7. Akca O (2011) Managing intraoperative blood pressure with norepinephrine: effects on perfusion and oxygenation of the intestinal tract. *Anesthesiology* 114:488-489
8. Goh SL, De Silva RP, Dhital K, Gett RM (2015) Is low serum albumin associated with postoperative complications in patients undergoing oesophagectomy for oesophageal malignancies? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 20:107-113
9. Nessim C, Sideris L, Turcotte S et al. (2013) The effect of fluid overload in the presence of an epidural on the strenght of colonic anastomoses. *J Surg Res* 183:567-573
10. Frasson M, Granero-Castro P, Rodriguez J et al. (2016) Risk factors for anastomotic leak and postoperative morbidity and mortality after elective right colectomy for cancer: results from a prospective, multicentric study of 1102 patients. *Int J Colorectal Dis* 31(1):105-14

- 11.** Hoffmann H, Delko T, Kirchhoff P et al. (2017) Colon perfusion patterns during colorectal resection using visible light spectroscopy. *World J* 41(11): 2923-2932
- 12.** Karliczek A, Harlaar NJ, Zeebregts CJ et al. (2009) Surgeons lack predictive accuracy for anastomotic leakage in gastrointestinal surgery. *Int J Colorectal Dis* 24:569-576
- 13.** Wada T, Kawada K, Takahashi R, Yoshitomi M, Hida K, Hasegawa S, Sakai Y (2017) ICG fluorescence imaging for quantitative evaluation of colonic perfusion in laparoscopic colorectal surgery. *Surg Endosc* 31:4184-4193
- 14.** Kudzus S, Roesel C, Schachtrupp A, Hoer JJ (2010) Intraoperative laser fluorescence angiography in colorectal surgery: a noninvasive analysis to reduce the rate of anastomotic leakage. *Langenbeck's Arch Surg* 395:1025-1030
- 15.** Jafari MD, Lee KH, Halabi WJ et al. (2013) The use of indocyanine green fluorescence to assess anastomotic perfusion during robotic assisted laparoscopic rectal surgery. *Surg Endosc* 27:3003-3008
- 16.** Hellan M, Spinoglio G, Pigazzi, Lagares-Garcia JA (2014) The influence of fluorescence imaging on the location of bowel transection during robotic left-sided colorectal surgery. *Surg Endosc* 28:1695-1702
- 17.** Jafari MD, Wexner SD, Martz JE, McLemore EC, Margolin DA, Sherwinter DA, Lee SW, Senagore AJ, Phelan MJ, Stamos MJ (2015) Perfusion assessment in laparoscopic left-sided/anterior resection (PILLAR II): a multi-institutional study. *J Am Coll Surg* 220(1):82-92
- 18.** Degett TH, Andersen HS, Gögenur I (2016) Indocyanine green fluorescence angiography for intraoperative assessment of gastrointestinal anastomotic perfusion: a systematic review of clinical trials. *Langenbeck's Arch Surg* 401(6):767-775
- 19.** Köhler H, Jansen-Winkeln B, Maktabi M, Gockel I et al. (2019) Evaluation of hyperspectral imaging (SHI) for the measurement of ischemic conditioning effects of the gastric conduit during esophagectomy. *Surg Endosc* 33(11): 3775-3782
- 20.** Holmer A, Marotz J, Wahl P et al. (2018) Hyperspectral imaging in perfusion and wound diagnostics – methods and algorithms for the determination of tissue parameters. *Biomed Tech* 63(5): 547-556
- 21.** Khouj Y, Dawson J, Coad J (2017) Abstract B16. The detection of ductal carcinoma using noninvasive hyperspectral imaging. *Cancer Res* 77 (2 Supplement), B16-B16. doi: 10.1158/1538-7445.EPSO16-B16.

- 22.** Goto A, Nishikawa J, Kiyotoki S et al. (2015) Use of hyperspectral imaging technology to develop a diagnostic support system for gastric cancer. *J Biomed Opt* 20:016017
- 23.** Pike R, Lu G, Wang D et al. (2016) A minimum spanning forest-based method for noninvasive cancer detection with hyperspectral imaging. *IEEE Trans Biomed Eng* 63:653-663
- 24.** Akbari H, Uto K, Konsugi Y et al. (2011) Cancer detection using infrared hyperspectral imaging. *Cancer Sci* 102:852-857
- 25.** Kumashiro R, Konishi K, Chiba T et al. (2016) Integrated endoscopic system based on optical imaging and hyperspectral data analysis for colorectal cancer detection. *Anticancer Res* 36:3925-3932
- 26.** Schols RM, ter Laan M, Stassen LPS (2014) Differentiation between nerve and adipose tissue using wide-band (350-1830 nm) in vivo diffuse reflectance spectroscopy. *Laser Surg Med* 46:538-545
- 27.** Sumpio BJ, Citoni G, Chin JA, Sumpio BE (2016) Use of hyperspectral imaging to assess endothelial dysfunction in peripheral arterial disease. *J Vasc Surg* 64:1066-1073
- 28.** Allen J, Howell K (2014) Microvascular imaging: techniques and opportunities for clinical physiological measurements. *Physiol Meas* 35:R91-R141. doi: 10.1088/0967-3334/35/7/R91
- 29.** Jansen-Winkel B, Maktabi M, Takoh J.P, Rabe S.M, Barberio M, Köhler H, Neumuth T, Melzer A, Chalopin C, Gockel I (2018) Hyperspektral-Imaging bei gastrointestinalen Anastomosen. *Chirurg* 89(9): 717-725
- 29.** Esnaaashari H, Bruch HP. <https://www.webop.de/Allgemein-und-Viszeralchirurgie/Kolorektale-Chirurgie/Sigmaresektion-laparoskopisch>. 26.03.19
- 30.** Urbanavičius L, Pattyn P, van Putte D de et al. (2011) How to assess intestinal viability during surgery: A review of techniques. *World J Gastrointest Surg* 3(5): 59-69
- 31.** Nachiappan S, Askari A, Currie A et al. (2014) Intraoperative assessment of colorectal anastomotic integrity: a systematic review. *Surg Endosc* 28(9): 2513-2530
- 32.** Kawada K, Hasegawa S, Wada T et al. (2017) Evaluation of intestinal perfusion by ICG fluorescence imaging in laparoscopic colorectal surgery with DST anastomosis. *Surg Endosc* 31(3): 1061-1069
- 33.** Brisling S, Gögenur I (2015) Fluorescensangiografi kan ændre den operative strategi ved anlæggelse af kolorektal anastomose (Fluorescence angiography can

change the operative strategy in performing colorectal anastomosis). Ugeskr Laeg 177(36)

**34.** Andersen HS, Gögenur I (2014) Optimeret vurdering af tarmens perfusion kan nedbringe risikoen for anastomoselækager (Optimized assessment of intestinal perfusion may reduce the risk of anastomotic leakage in the gastrointestinal tract). Ugeskr Laeg 176(30): 1437-1441

**35.** Fischer T. Radiologie. [http://radiologie.charite.de/ArticlePrint.jsp?article\\_oid=25887](http://radiologie.charite.de/ArticlePrint.jsp?article_oid=25887). (Abruf: 26.03.19)

**36.** Diana M, Halvax P, Dallemagne B et al. (2014) Real-time navigation by fluorescence-based enhanced reality for precise estimation of future anastomotic site in digestive surgery. Surg Endosc 28(11): 3108-3118

**37.** Alander JT, Kaartinen I, Laakso A et al. (2012) A review of indocyanine green fluorescent imaging in surgery. Int J Biomed Imaging 2012:940585

**38.** Krug C. Evaluation der möglichen klinischen Anwendbarkeit eines mittels ICG kontrastverstärkten, kombinierten optischen Bildgebungs-/Röntgensystems. Diss Univ.München 2018.URL:<[https://edoc.ub.uni-muenchen.de/21779/1/Krug\\_Christian.pdf](https://edoc.ub.uni-muenchen.de/21779/1/Krug_Christian.pdf)> (Abruf: 26.03.19)

**39.** Ris F, Liot E, Buchs NC et al. (2018) Multicentre phase II trial of near-infrared imaging in elective colorectal surgery. Br J Surg 105(10): 1359-1367

## **5. Anhang**

### **Patienteninformation**

Studie: „Vaskuläre Grenzzonendefinition mittels intraoperativem Hyperspektral-Imaging (HSI) bei Resektionen und Rekonstruktionen wegen gut- und bösartiger Erkrankungen des Ösophagus, Magens, Pankreas, Dünn-, Dickdarms und Rektums zur Optimierung von Heilungs-relevanten Parametern intestinaler Anastomosen“

#### Allgemeine Information

##### Durchführung der Aufklärung

Bitte lesen Sie diese Patienteninformation sorgfältig durch. Ihr Arzt wird Ihnen direkt über die Inhalte und Ziele dieser Studie sprechen. Bitte fragen Sie Ihren Arzt, wenn Sie etwas nicht verstehen oder wenn Sie zusätzlichen Informationsbedarf haben. Sie können Ihr Einverständnis zur Teilnahme an der Studie jederzeit und ohne Angabe von Gründen zurückziehen. Die Teilnahme oder Nicht-Teilnahme an der Studie hat keine Auswirkungen auf die geplante(n) Behandlung(en) in unserer Klinik.

#### Spezielle Information

##### Hintergrund, Inhalte und Ziele der Untersuchungen

Die Heilung von neu zusammengenähten (anastomosierten) Abschnitten des Magen-Darm-Trakts hängt – neben einer technisch perfekten Nahttechnik und einer Spannungsfreiheit – ganz wesentlich von der Durchblutung beider Komponenten dieser Neuverbindung ab. Ist diese vermindert, kann es zu Heilungsstörungen der Nahtstellen mit Ausbreitung einer Infektion in die Bauchhöhle kommen (sog. Anastomoseninsuffizienzen, mit Peritonitis). Diese können ggf. mit schweren septischen Allgemeinreaktionen einhergehen und im Extremfall eine erneute Operation mit notfallmäßiger Auflösung der Anastomose bedingen. Unsere Untersuchung mit der Hyperspektral-Kamera dient der Identifikation der am besten durchbluteten Abschnitte des Magen-Darm-Trakts, die für diese Neuverbindungen ausgewählt werden, um derartige Komplikationen zu vermeiden. Mit dem bloßen Auge des Chirurgen ist dies nicht hinreichend möglich. Deshalb haben wir in



unserem OP die Möglichkeit, spezielle Abschnitte der Bauchorgane mit Hilfe einer Hyperspektral-Kamera während der OP zu messen und zu evaluieren. Das im Universitätsklinikum Leipzig vorhandene TIVITA Tissue T2-Kamerasystem zeichnet den sichtbaren (VIS) und nahen Infrarotbereich (NIR) der o.g. Segmente auf und die Aufnahme­fläche kann über größere OP-Gebiete im Abdomen reichen. Die Analysesoftware verarbeitet die Daten und generiert ein RGB-Bild (Rot-Grün-Blau-Farbbild, welches einem aus den Falschfarbbild für die Parameter Gewe­beoxygenierung (StO<sub>2</sub>)(Sauerstoffgehalt des Gewebes), Gewebe-Hämoglobin (Gehalt des roten Blutfarbstoffs des Gewebes)(THI)-, NIR-Perfusion (Durchblutungs)- und Gewebe-Wasser-Index (TWI).

Eine Definition bzw. Etablierung von Norm-, Grenz- und pathologischen Werten im Rahmen der o.g. viszeralchirurgischen Resektionen, die eine schrittweise Skelettierung des entsprechenden Abschnitts des Magen-Darm-Trakts sowie eine Rekonstruktion mittels unterschiedlicher Anastomosenarten (=Verbindungsarten zwischen zwei Darmabschnitten) erfordert, ist Ziel unseres aktuellen Projekts. Hiermit könnten die „idealen“ Resektionsgrenzen bzw. Anastomosenregionen/ -lokalisationen (Regionen der Neuverbindungen) selektioniert werden, die die beste Perfusion (=Durchblutung) bzw. die optimale Konstellation von zusätzlichen Gewebeparametern, wie Oxygenierung (Sauerstoffgehalt) und Gewebewasser aufweisen. Dies könnte dazu führen, dass neben weiteren unabdingbaren Voraussetzungen, wie Spannungsfreiheit und primärer Dichtigkeit, die Grundlage für eine möglichst unbeeinträchtigte Anastomosenheilung zu gewährleisten.

Hierzu soll die Möglichkeit der Nutzung des neuartigen optischen Verfahrens mittels Hyperspektral-Bildgebung zur Entwicklung einer besseren und objektiven Gewe­beidentifikation untersucht werden, was künftig zu einer sicheren und präzisen Durchführung unserer viszeralchirurgischen Operationen führen soll.

#### Durchführung der Messungen

Alle Messungen werden in-vivo während der Operation durchgeführt. Es werden Messungen während der Operation an den zu entfernenden Abschnitten des Magen-Darm-Trakts durchgeführt. Es handelt sich dabei um ein bildgebendes, optisches Messverfahren. Der Messbereich wird mit weißem (Halogen-) Licht beleuchtet und die Datenaufnahme entspricht einer normalen Fotografie. Sie ist kontaktfrei während

der OP möglich und geht sehr schnell vonstatten (wenige Sekunden). Eine radioaktive Strahlung ist bei der Messung nicht vorhanden. Ebenso wenig sind für die in vivo-Messungen die Applikation eines Kontrastmittels oder anderweitiger Medikamente erforderlich.

Die Messungen beeinflussen in keinster Weise das übliche Vorgehen der geplanten Operation.

Aus der Analyse der aufgenommenen Daten sollen Merkmale des untersuchten Gewebes (z.B. die Durchblutungsqualität, Wasseranteil, usw.) bestimmt werden, die objektiver und genauer sind als die reine Visualisation und optische Beurteilung durch den Chirurgen.

#### Risiko/Nutzen

Es besteht kein Risiko für Sie vor, während und nach der Operation. Die normale Behandlung wird nicht beeinflusst. Nebenwirkungen sind nicht vorhanden. Die OP-Dauer wird nur minimal verlängert. Ein potentieller Nutzen bei Studienteilnahme könnte darin liegen, dass optimal durchblutete zu anastomosierende (=neu zu verbindende) Abschnitte des Magen-Darm-Trakts mit der Hyperspektral-Kamera besser identifiziert werden als durch das Auge des Chirurgen und Komplikationen (z.B. durch Vermeiden der Anastomosierung (=Neuverbindung im Magen-Darm-Trakt) minderdurchbluteter Abschnitte) vermieden werden können.

#### Datenauswertung/Datenschutz

Die Auswertung der aufgenommenen Daten geschieht pseudonymisiert, d.h. die Daten werden eindeutig dem entsprechenden Patienten mittels eines Identifikationscodes zugeordnet. Die Zuordnung und die Patientendaten verbleiben ausschließlich bei den behandelnden Ärzten und werden nach Abschluss der Studie nicht weiter gespeichert.

Die Daten werden ausschließlich für dieses Forschungsprojekt verwendet.

#### Freiwilligkeit, Rücktritt

Ihre Einwilligung zur Durchführung der Messung ist freiwillig und kann jederzeit und ohne Angabe von Gründen widerrufen werden.

Sie können jederzeit und ohne Angabe von Gründen die Teilnahme an der Studie beenden ohne dass dadurch Nachteile im Hinblick auf die Behandlung oder Ihr

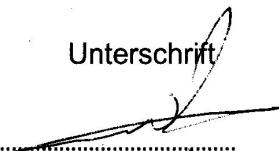
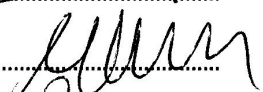
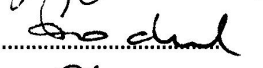

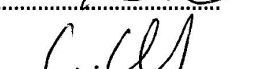
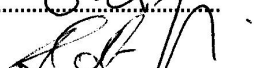

Verhältnis zu Ihren behandelnden Ärzten entstehen. Nach Beendigung Ihrer Teilnahme werden keine weiteren Daten von Ihnen erhoben. Ihre bisherigen Daten werden pseudonymisiert.

Für weitere Rückfragen steht Ihnen unser Studienteam jederzeit sehr gerne zur Verfügung. Wenn Sie sich für die Teilnahme an dieser Studie interessieren, erläutern wir Ihnen die Details selbstverständlich im Rahmen eines persönlichen Gesprächs.

## Darstellung des eigenen Beitrags

Hiermit versichere ich, Nico Holfert, dass ich in folgenden genannten Punkten zur Erstellung der Publikationspromotion „*Determination of the transection margin during colorectal resection with hyperspectral imaging (HSI)*“ eigenständig beigetragen habe:

- Vorbereitung und Planung der Studie mit Jansen-Winkeln, Boris
- Literaturrecherche und -auswertung
- Intraoperative Messungen mithilfe der HSI Kamera in gemeinsamer Zusammenarbeit mit Jansen-Winkeln, Boris (OA der Klinik für Viszeralchirurgie)
- Aufbereitung der Daten
- Eigenständige postoperative Datenerhebung durch Setzen von Markern, Visualisieren der Grenzzone und Messen des Abstandes zwischen geplanter und tatsächlicher Resektionslinie mithilfe der Software *TIVITA Suite*
- Statistische Auswertung mit SPSS
- Deskriptive Datenauswertung in Zusammenarbeit mit Köhler, Hannes
- Verfassen des Manuskripts mit Überarbeitung durch Gockel, Ines und Jansen-Winkeln, Boris

Namen der Co-Autoren	Ort, Datum	Unterschrift
Yusef Moulla	Leipzig, 9.12.2019	
Sebastian Morat Rabe	Leipzig, 9.12.2019	
Gockel	Leipzig, 9.12.2019	
Jansen-Winkeln	Leipzig, 9.12.2019	
Hannes Köhler	Leipzig, 09.12.19	
Claire Chalopin	Leipzig, 09.12.19	
Nico Holfert	Leipzig, 09.12.19	

## **Eigenständigkeitserklärung**

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar eine Vergütung oder geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Die aktuellen gesetzlichen Vorgaben in Bezug auf die Zulassung der klinischen Studien, die Bestimmungen des Tierschutzgesetzes, die Bestimmungen des Gentechnikgesetzes und die allgemeinen Datenschutzbestimmungen wurden eingehalten. Ich versichere, dass ich die Regelungen der Satzung der Universität Leipzig zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis kenne und eingehalten habe.

.....  
Datum

.....  
Unterschrift

## **Lebenslauf**

### **Persönliche Daten**

Name: Nico Holfert

Adresse: Philipp-Rosenthal-Straße 33 Zimmer 314, 04103 Leipzig

Geburtstag: 06.01.1997 in Spremberg

Familienstand: ledig

### **Schulbildung**

2003-2008 Grundschule Wadelsdorf/Graustein

2008-2009 Lessing-Gymnasium Hoyerswerda

2009-2015 Erwin-Strittmatter-Gymnasium Spremberg

06/2015 Abitur

### **Studium**

10/2015 Beginn Studium der Humanmedizin Universität Leipzig

08/2017 Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung

### **Wissenschaftlicher Werdegang**

Co-Autorenschaft, Vortrag beim 8. Symposium Junge Chirurgen für Mitteldeutschland, Posterpräsentation: 22. Chirurgische Forschungstage in Erlangen 2018 und 49. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Endoskopie und Bildgebende Verfahren e.V. 2019 Stuttgart

Gewinner des DGE-BV Preises 2019 in Stuttgart

### **Dazugehöriges Paper:**

Köhler H, Jansen-Winkel B, Maktabi M, Holfert N et. al (2019) Evaluation of hyperspectral imaging (HSI) for the measurement of ischemic conditioning effects of the gastric conduit during esophagectomy. Surg Endosc 33(11): 3775-3782

Posterpräsentation bei den 22. Chirurgischen Forschungstagen in Erlangen 2018, Vortrag 49. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Endoskopie und Bildgebene Verfahren e.V. 2019 Stuttgart

Dazugehöriges Paper:

Jansen-Winkeln B, Holfert N et. al (2019) Determination of the transection margin during colorectal resection with hyperspectral Imaging. Int J Colorectal Dis 34(4): 731-739

Co-Autorenschaft

Dazugehöriges Paper:

Gockel I, Jansen-Winkeln B, Holfert N et al. (2019) Possibilities and perspectives of hyperspectral imaging in visceral surgery. Chirurg. doi: 10.1007/s00104-019-01016-6

## Danksagung

Ich möchte mich an dieser Stelle bei all denjenigen bedanken, die mich bei der Studiendurchführung und Finalisierung der Dissertation unterstützt haben.

Ein besonderes Dankeschön gilt meiner Betreuerin Prof. Dr. Ines Gockel. Sie stand bei allen Fragen mit Rat und Tat zur Seite und hat mich besonders in der Publikation und Finalisierung des Papers unterstützt. Für dieses überdurchschnittliche Engagement möchte ich mich bedanken.

Ein weiterer Dank gilt Herrn Dr. Boris Jansen-Winkeln, der mich besonders in der Studiendurchführung unterstützt und telefonisch informiert hat, wann ich mit ihm die Messungen im OP gemeinsam durchführen kann.

Besonders möchte ich der Firma Diaspective Vision danken, welche im Rahmen einer Leihstellung mit der Universität Leipzig die HSI-Kameratechnik bereitgestellt hat. Auch dem Entwicklungsingenieur Hannes Köhler bin ich zum Dank verpflichtet, da er sich um alle technischen Fragestellungen gekümmert und die HSI-Technik während der Studie konsequent weiterentwickelt und verbessert hat.

Zu guter Letzt möchte ich meinen Eltern danken, die mir zu jeder Zeit den Rücken freigehalten und mich motiviert haben. Ohne meine Eltern wäre dieser reibungslose Ablauf der Dissertation sicherlich nicht möglich gewesen.