

**Intraoperative Flussmessungen mittels Transit-Time Flowmetry und
mikrovaskulärer Indocyaningrün Angiographie bei freien DIEP und
ms-TRAM Lappenplastiken bei der autologen mikrochirurgischen
Brustrekonstruktion**

Im Original:

Intraoperative Blood Flow Analysis of DIEP vs. ms-TRAM Flap Breast
Reconstruction Combining Transit-Time Flowmetry and Microvascular
Indocyanine Green Angiography

**Plastisch- und Handchirurgische Klinik
des Universitätsklinikums Erlangen**

Der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

zur

Erlangung des Doktorgrades Dr. med.
vorgelegt von

Dr. med. univ. Alexander Geierlehner, M.Sc.

Erlangen 2023

**Als Dissertation genehmigt
von der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg**

Vorsitzender des Promotionsorgans: Prof. Dr. Markus F. Neurath

Gutachter: Prof. Dr. Andreas Arkudas

Gutachter: Prof. Dr. Christoph Alexiou

Tag der mündlichen Prüfung: 25. April 2023

Diese Arbeit wurde selbstständig erfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel verwendet.

Meiner Familie gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1	ZUSAMMENFASSUNG.....	- 1 -
1.1	HINTERGRUND UND ZIELE	- 1 -
1.2	METHODEN	- 1 -
1.3	ERGEBNISSE	- 1 -
1.4	SCHLUSSFOLGERUNG.....	- 2 -
2	EINORDNUNG IN DEN FACHWISSENSCHAFTLICHEN KONTEXT	- 3 -
2.1	AUTOLOGE BRUSTREKONSTRUKTION (DIEP/MS-TRAM LAPPENPLASTIK)	- 3 -
2.1.1	<i>Operationsverfahren</i>	- 4 -
2.1.2	<i>Messzeitpunkte</i>	- 7 -
2.2	TRANSIT-TIME FLOWMETRY	- 9 -
2.2.1	<i>Arterieller Gefäßwiderstand</i>	- 9 -
2.3	MIKROVASKULÄRE INDOCYANINGRÜN ANGIOGRAPHIE.....	- 13 -
2.4	FAZIT.....	- 16 -
3	LITERATURVERZEICHNIS	- 17 -
4	ORIGINAL PAPER / ORIGINALPUBLIKATION.....	- 25 -
5	ANHANG.....	- 38 -
5.1	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	- 38 -

1 Zusammenfassung

Intraoperative Flussmessungen mittels Transit-Time Flowmetry und mikrovaskulärer Indocyaningrün Angiographie bei freien DIEP und ms-TRAM Lappenplastiken bei der autologen mikrochirurgischen Brustrekonstruktion.

1.1 Hintergrund und Ziele

Die suffiziente Blutversorgung ist ein entscheidender Faktor für die Überlebensrate freier Lappenplastiken. Das Ziel dieser Studie war es Blutflusseigenschaften der Anschluss- und Empfängergefäße bei freien DIEP (= Deep Inferior Epigastric Perforator) und ms-TRAM (= muscle-sparing Transverse Rectus Abdominis Muscle) Lappenplastiken im Rahmen autologer mikrochirurgischer Brustrekonstruktionen zu analysieren und miteinander zu vergleichen.

1.2 Methoden

Diese prospektive klinische Studie kombiniert hierfür erstmals die Technologie der Ultraschall-basierten Transitzeit-Flussmessung (TTFM = Transit-Time Flowmetry) mit der mikrovaskulären Indocyaningrün Angiographie zur Messung des Blutflussvolumens, des Gefäßwiderstandes, sowie der intrinsischen Durchflussrate von Lappenplastiken (ITT = Intrinsic Transit Time) bei freien DIEP und ms-TRAM Lappenplastiken.

1.3 Ergebnisse

20 Patientinnen (Durchschnittsalter: 52 Jahre) mit 24 freien Lappenplastiken, wovon 14 DIEP und 10 ms-TRAM Lappenplastiken waren, wurden in diese Studie eingeschlossen. Das mittlere arterielle Blutflussvolumen vor Absetzen des Lappenstiels war mit 11.5 ± 4.8 ml/min bei ms-TRAM Lappenplastiken signifikant höher als bei DIEP Lappenplastiken mit 7.2 ± 1.9 ml/min ($p < 0.05$). Nach Anastomose mit der Arteria mammaria interna lag das durchschnittliche Blutflussvolumen von ms-TRAM Lappenplastiken bei 13.5 ± 4.2 ml/min und war somit ebenfalls höher als bei DIEP Lappenplastiken mit 9.7 ± 5.6 ml/min ($p = 0.07$). Im Gegensatz dazu zeigte sich der durchschnittliche arterielle Gefäßwiderstand bei DIEP Lappenplastiken sowohl vor Lappenhebung als auch nach Anastomosierung signifikant höher als bei ms-TRAM Lappenplastiken. Die Intrinsic Transit Time von DIEP Lappenplastiken war mit 52 ± 18

Sekunden signifikant länger als die von ms-TRAM Lappenplastiken mit 33 ± 11 Sekunden. Die Gesamtüberlebensrate aller Lappenplastiken betrug 100%. Die DIEP Lappenplastik mit der längsten Intrinsic Transit Time (77 Sekunden) musste jedoch aufgrund einer arteriellen Thrombose operativ revidiert werden.

1.4 Schlussfolgerung

In dieser Studie konnten durch den Vergleich von Blutflusseigenschaften zwischen DIEP und ms-TRAM Lappenplastiken Unterschiede des Blutflussvolumens, dem arteriellen Gefäßwiderstand und der Intrinsic Transit Time erhoben werden. Diese Messungen zu definierten Zeitpunkten sollen als Normwerte und in weiterer Folge als Grundstein für die Erhebung positiv prädiktiver Werte von Durchblutungsstörungen im Rahmen autologer Brustrekonstruktionen mittels DIEP und ms-TRAM Lappenplastiken dienen.

2 Einordnung in den fachwissenschaftlichen Kontext

2.1 Autologe Brustrekonstruktion (DIEP/ms-TRAM Lappenplastik)

Brustkrebs ist die häufigste bösartige Tumorerkrankung bei Frauen weltweit [1-3]. Trotz zunehmendem Tumorverständnis und sich daraus entwickelnden nicht-chirurgischen Therapieansätzen, ist die chirurgische Entfernung des Brustgewebes (sogenannte Mastektomie) weiterhin ein essentieller Teil der Brustkrebstherapie [4]. Die Erkenntnis, dass spezielle Genmutationen das Brustkrebsrisiko deutlich erhöhen, führte zusätzlich zu einer vermehrten Anzahl chirurgischer Eingriffe im Sinne einer prophylaktischen Mastektomie [5-8]. Die hieraus deutlich erkennbare Veränderung des äußeren weiblichen Habitus und maßgebliche Reduktion des subjektiven Wohlbefindens der betroffenen Frauen, führte in den letzten Jahrzehnten zu einer zunehmenden Zahl an rekonstruktiven Eingriffen an der Brust mittels Eigengewebettransfer [9]. Das Ziel eines solchen Eingriffes ist die Wiederherstellung der natürlichen weiblichen Brust und in weiterer Folge die Verbesserung der Lebensqualität [10-12]. Die erste Veröffentlichung einer autologen Brustrekonstruktion war 1895 durch den deutschen Chirurg Vincenz Czerny, welcher im Jahr 1893 als Transplantat allerdings ein nicht vaskularisiertes Lipom aus dem Hüftbereich verwendete [13]. Weitere Verfahren des Brustaufbaus mittels Eigengewebe durch Verwendung einer gefäßgestielten Musculus latissimus dorsi Lappenplastik im Jahre 1896 sowie einer Musculus pectoralis minor Lappenplastik im Jahre 1906 folgten [14-17]. Als Daniel und Taylor 1973 zum ersten Mal einen freien Gewebstransfer durchführten erschlossen sich auch für den autologen Brustaufbau neue Möglichkeiten [18]. Die erste Beschreibung der Verwendung von Unterbauchgewebe als sogenannter fTRAM (free Transverse Rectus Abdominis Muscle) Lappenplastik zum Brustaufbau war Ende der 1970er Jahre durch Holmstroem et al. [19]. Es dauerte weitere 15 Jahre bis Robert Allen aufbauend auf die Arbeit von Koshima und Soeda die Verwendung einer sogenannten DIEP (Deep Inferior Epigastric Perforator) Lappenplastik veröffentlichte [20, 21]. Die Verwendung von Gewebe aus dem Unterbauch im Sinne einer DIEP (Deep Inferior Epigastric Perforator) oder einer sogenannten ms-TRAM (muscle-sparing Transverse Rectus Abdominis Muscle) Lappenplastik geht als Modifikation der fTRAM Lappenplastik hervor und wird heutzutage als weltweiter Goldstandard zur Neuformung einer weiblichen Brust gesehen [22, 23]. Sowohl die DIEP als auch die ms-TRAM Lappenplastik basieren auf

dem inferioren epigastrischen Gefäßnetzwerk [23]. Bei der DIEP Lappenplastik, bestehend aus Haut und Unterhautfettgewebe, wird dabei die Kontinuität des Musculus rectus abdominis nicht maßgeblich beeinflusst. Bei der ms-TRAM Lappenplastik hingegen wird zusätzlich ein Teil des Musculus rectus abdominis in die Lappenplastik integriert [23]. Sowohl DIEP als auch ms-TRAM Lappenplastiken werden als freie Lappenplastik gehoben (siehe 2.1.1 Operationsverfahren). Wie bei jedem Gewebetransfer ist auch bei autologen Brustrekonstruktionen eine suffiziente Durchblutung des transplantierten Gewebes entscheidend für den postoperativen Verlauf und das Ergebnis. Ein besseres Verständnis der Gewebepерfusion, als ein wissenschaftlicher und klinischer Schwerpunkt der rekonstruktiven Chirurgie, konnte in den letzten Jahrzehnten die Rate an Komplikationen, wie Teilnekrosen oder ein komplettes Absterben des transplantierten Gewebes, reduzieren [24, 25]. Maßgeblich dazu beigetragen hat die Entwicklung verschiedenster Technologien zur Darstellung und Beurteilung der Gewebedurchblutung wie die Farbduplexsonographie, die Nahinfrarotspektroskopie, die Thermographie, implantierbare Doppler-Sonden, die kombinierte Laser Doppler Spektrophotometrie sowie die Fluoreszenzangiographie sowohl zu einem prä-, intra- als auch postoperativen Zeitpunkt [26-39]. Im Folgenden werden zuerst die einzelnen Operationsschritte im Rahmen einer autologen Brustrekonstruktion mittels DIEP beziehungsweise ms-TRAM Lappenplastik genauer erklärt. Anschließend werden die verwendeten Verfahren zur Erhebung der einzelnen hämodynamischen Parameter beschrieben und erörtert.

2.1.1 Operationsverfahren

Entscheidend für die Wahl einer DIEP oder ms-TRAM Lappenplastik zur autologen Brustrekonstruktion ist die Lage und der Verlauf der Perforatoren der Arteria und Vena epigastrica inferior. Aus diesem Grund wird mittlerweile standardmäßig an allen Schwerpunktzentren eine computertomographische Angiographie (CTA) der Bauchwand durchgeführt. Diese ermöglicht eine exakte Darstellung des Verlaufes der einzelnen Perforatoren und des oberflächlichen venösen Systems der Bauchwand. Studien konnten zeigen, dass dies die Operationszeit sowie postoperative Komplikationen reduzieren konnte [40, 41]. An der Plastisch- und Handchirurgischen Klinik des Universitätsklinikums Erlangen wird hierfür ein 128-Zeilen CT (Multidetektor-CT SOMATOM AS+, Siemens Healthcare GmbH, Forchheim, Deutschland) in einem eigens hierfür entwickelten standardisierten Verfahren

angewandt. Aus der CT angiographischen Darstellung der Arteria epigastrica inferior inklusive Perforatoren entwickelte sich historisch die Moon und Taylor Klassifikation modifiziert nach Rozen et al. zur Einteilung des Verzweigungsmuster der Gefäße [42-44]. Die Operationsschritte im Rahmen der autologen Brustrekonstruktion mittels DIEP bzw. ms-TRAM Lappenplastik lassen sich grob in drei Abschnitte einteilen, welche wie folgt erläutert werden. Der zeitliche Ablauf kann jedoch individuell davon abweichen.

2.1.1.1 Hebung DIEP/ms-TRAM Lappenplastik

Nach den üblichen präoperativen Vorbereitungen erfolgt zunächst die Hebung der Lappenplastik inklusive Gefäßstiel im Bereich des Abdomens. Hierfür wird zunächst die Lappenplastik spindelförmig mit Umschneidung des Bauchnabels suprafaszial freipräpariert. Im Rahmen dessen wird/werden der bzw. die geeignete/n Perforator/en dargestellt und bis zum Eintritt in den Musculus rectus abdominis präpariert. Je nach Größe, Verlauf und der Anzahl an geeigneten Perforatoren unterscheidet sich hier das operative Vorgehen bei DIEP und ms-TRAM Lappenplastiken. Bei der DIEP Lappenplastik, bestehend aus Haut und Unterhautfettgewebe, wird dabei kein Anteil des Musculus rectus abdominis in den Lappen inkludiert. Es wird/werden ein oder mehrere geeignete Perforatoren durch Eröffnung der vorderen Rektusscheide und Spaltung des Musculus rectus abdominis entlang des Faserverlaufes und in weiterer Folge die Arteria und Vena epigastrica inferior als Gefäßstiel bis kurz vor den Abgang aus der Arteria und Vena iliaca externa dargestellt und freipräpariert. Bei der ms-TRAM Lappenplastik hingegen wird zusätzlich ein Teil des Musculus rectus abdominis in die Lappenplastik integriert ohne hierbei die einzelnen Perforatoren in der Muskulatur vollständig zu skelettieren [23]. Ein in der Literatur propagierter Vorteil von ms-TRAM Lappenplastiken ist der Einschluss mehrerer myokutaner Perforatoren, was wiederum vorteilhaft für die Perfusion der Lappenplastik sein soll. Ein häufig diskutierter Nachteil von ms-TRAM Lappenplastiken hingegen ist deren fragliche größere Hebmorbidität aufgrund der partiellen Mitnahme des Musculus rectus abdominis inklusive korrespondierendem Anteil der vorderen Rektusscheide. Bis dato besteht bei Experten die Diskussion, ob hierdurch eine höhere Hernienrate bei ms-TRAM Lappenplastiken verantwortlich ist [23]. Eine Studie von Wan et al. konnte jedoch zeigen, dass es bei ms-TRAM Lappenplastiken durch eine adäquate Bauchwandverstärkung mittels Netzimplantation keine höhere Hernienrate gibt [45].

Eine von Nahabedian et al. veröffentlichte Klassifikation (ms-0 bis ms-3) ermöglicht die Einteilung von ms-TRAM Lappenplastiken gemäß dem inkludierten Anteil des Rektusmuskels [46]. Sobald die Lappenplastik inklusive Gefäßstiel vollständig freipräpariert ist, erfolgt die Darstellung der Gewebepfusion und des Perfusionsmusters der jeweiligen Lappenplastik mittels Indocyaningrün Angiographie (SPY Elite Stryker Corporation, Michigan, USA). Bei adäquater Perfusion der Lappenplastik wird die Arteria und Vena epigastrica inferior nahe dem Abgang aus der Arteria und Vena iliaca externa abgesetzt, was den Beginn der Ischämie-Zeit bedeutet. Die DIEP bzw. ms-TRAM Lappenplastik ist somit bereit für die Anastomosierung an das jeweilige Anschlussgefäß im Brustbereich. Nach Absetzen der Lappenplastik und vor Anastomosierung mit dem Anschlussgefäß wird das Gewicht der jeweiligen Lappenplastik mit einer sterilen Waage.

2.1.1.2 Darstellung Anschlussgefäße

Parallel zur Lappenhebung (siehe 2.1.1.1) erfolgt durch ein zweites Operationsteam die Darstellung und Präparation eines geeigneten Anschlussgefäßes. Als Standardverfahren werden hierfür die Arteria und Vena mammaria interna auf der Seite der zu rekonstruierenden Brust verwendet. Zunächst wird im Bereich der geplanten rekonstruierten Brust ein geeignetes Brustpocket geschaffen. Daraufhin wird nach Spaltung des Musculus pectoralis major auf geeigneter Höhe der mediale Anteil einer Rippe (üblicherweise 3.-5. Rippe) inklusive vorderem Anteil des Periostes dargestellt und abgetragen. Danach wird der hintere Periostanteil des entfernten Rippenanteiles eröffnet und die Arteria und Vena mammaria interna unter Koagulation beziehungsweise Clip Ligatur von Gefäßabgängen dargestellt und freipräpariert.

2.1.1.3 Anastomosierung und Rekonstruktion Brust

Nach Absetzen der Lappenplastik im Bereich des Abdomens (siehe 2.1.1.1) und Präparation der Arteria und Vena mammaria interna (siehe 2.1.1.2) erfolgt unter dem Mikroskop die Anastomosierung des Gefäßstiels (Arteria und Vena epigastrica inferior) mit dem Anschlussgefäß (Arteria und Vena mammaria interna). Sowohl die arterielle als auch die venöse Anastomose werden üblicherweise End-zu-End durchgeführt. Die arterielle Anastomose wird per Handnaht mittels synthetischem, nicht-resorbierbarem, monofilem Nahtmaterial (Ethilon™, Ethicon, New Jersey und Ohio, USA) in Einzelknopftechnik in einem standardisierten Verfahren durchgeführt.

Die Vene wird mittels venösem Koppler (Synovis Micro Companies Alliance, Inc., Birmingham, Alabama, USA) anastomosiert [47]. Dies bedeutet das Ende der Ischämie-Zeit. Sodann erfolgt die Überprüfung einer suffizienten venösen und arteriellen Anastomose einerseits durch die klinische Begutachtung wie die Pulsation des Gefäßstiels, und andererseits durch die in das Mikroskop integrierte mikrovaskuläre Indocyaningrün Angiographie. Zur Beurteilung einer adäquaten Perfusion der gesamten Lappenplastik werden klinische Parameter wie Kolorit, Rekapillarisation der Lappenplastik und Blutungsquellen im Kapillargefäßsystem, die Doppler-Sonographie und eine erneute Indocyaningrün Angiographie (SPY Elite Stryker Corporation, Michigan, USA) zur Darstellung der Gewebepfusion und des Perfusionsmusters von Lappenplastiken standardmäßig durchgeführt. Sobald sich eine suffiziente Perfusion der transplantierten Lappenplastik zeigt, erfolgt die Neuformung der Brust durch die jeweilige Lappenplastik. Parallel hierzu erfolgt der Verschluss des Entnahmedefektes am Abdomen mit Einlage eines titanisierten Polypropylen-Netzes zur Bauchwandverstärkung in Sublay-Technik. Der Bauchnabel wird bei Verschluss des Entnahmedefektes neu positioniert und eingenäht.

2.1.2 Messzeitpunkte

Die Erhebung der einzelnen hämodynamischen Parameter, wie das Blutflussvolumen, der arterielle Gefäßwiderstand und die Intrinsic Transit Time bei DIEP und ms-TRAM Lappenplastiken im Rahmen autologer Brustrekonstruktionen wurden zu definierten intraoperativen Zeitpunkten, welche sich aus den einzelnen Operationsschritten (siehe 2.1.1 Operationsverfahren) erklären lassen, festgelegt. Hieraus ergeben sich in dieser Studie folgende drei intraoperative Messzeitpunkte (siehe Abbildung 1):

Messzeitpunkt 1 ($F = Flap\ in\ situ$): Messung des Blutflussvolumens mittels Transit-Time Flowmetry und Berechnung des arteriellen Gefäßwiderstandes des Lappenstiels (Arteria und Vena epigastrica inferior) nach Darstellung und vollständiger Präparation kurz vor Absetzen der Lappenplastik im Bereich des Abdomens

Messzeitpunkt 2 ($R = Recipient\ Vessel$): Messung des Blutflussvolumens mittels Transit-Time Flowmetry und Berechnung des arteriellen Gefäßwiderstandes des Anschlussgefäßes (Arteria und Vena mammaria interna) nach vollständiger Darstellung und Präparation kurz vor Anastomose mit dem Lappenstiel

Messzeitpunkt 3 (AA = After Anastomosis): Messung des Blutflussvolumens mittels Transit-Time Flowmetry und Berechnung des arteriellen Gefäßwiderstandes sowie Errechnung der Intrinsic Transit Time mittels mikrovasculärer Indocyaningrün Angiographie im Bereich des Lappenstiels nach Anastomosierung mit dem Anschlussgefäß (Arteria und Vena mammaria interna)

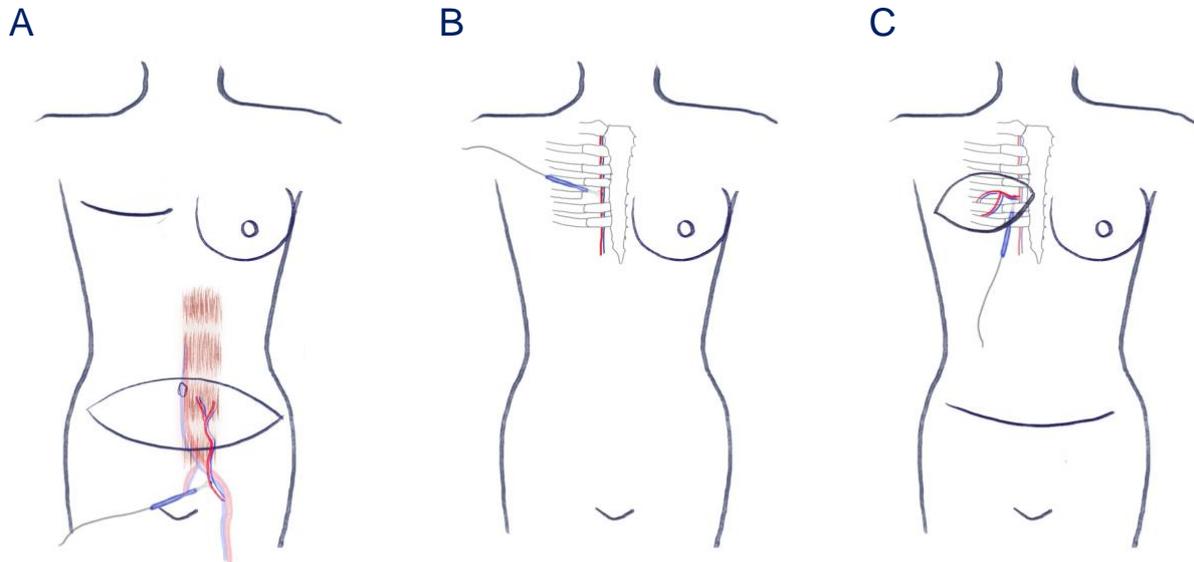


Abbildung 1. Die 3 intraoperativen Zeitpunkte der Transit-Time Flowmetry (TTFM) Messung. **A:** Messzeitpunkt 1 - Lappenstiel (Arteria und Vena epigastrica inferior) nach Darstellung und vollständiger Präparation kurz vor Absetzen der Lappenplastik im Bereich des Abdomens. **B:** Messzeitpunkt 2 - Anschlussgefäß (Arteria und Vena mammaria interna) nach vollständiger Darstellung und Präparation kurz vor Anastomose mit dem Lappenstiel. **C:** Messzeitpunkt 3 - Nach Anastomosierung des Lappenstiels mit dem Anschlussgefäß

2.2 Transit-Time Flowmetry

Die Transit-Time Flowmetry (TTFM) ist ein ultraschallbasiertes Verfahren zur Messung des Blutflussvolumens in Gefäßen, welches ursprünglich für herzchirurgische Eingriffe entwickelt wurde [48, 49]. Beldi et al. konnten in einer Studie zeigen, dass diese Technologie eine hohe Korrelation ($r = 0,93 - 0,95$) mit dem tatsächlichen Flussvolumen in Blutgefäßen aufweist und somit ein zuverlässiges Verfahren zur Messung des Blutflussvolumens ist [50]. Das in dieser Studie verwendete TTFM Gerät (MiraQ™ Vascular, Medistim ASA, Oslo, Norwegen) besteht aus einer Konsole mit integriertem Touchscreen und Anschlussmöglichkeiten für die jeweils notwendige Sonde. Für die Messung des Flussvolumens in einem Blutgefäß wird eine auf Ultraschall basierende Sonde verwendet. Diese beinhaltet zwei im 45° Winkel zueinander stehende piezoelektrische Kristalle mit einem gegenüberliegenden Reflektor. Für die Messung wird das gewünschte Blutgefäß zwischen den Ultraschallkristallen und dem Reflektor gerade und ohne Gefäßkompression platziert. Die Piezokristalle emittieren das Ultraschallsignal über den Reflektor und fungieren somit als Sender und Empfänger des Ultraschallsignales. Die Messung beruht auf dem Prinzip, dass das Ultraschallsignal entlang des Blutflusses schneller als entgegen des Blutflusses ist, unabhängig vom Gefäßdurchmesser und von rheologischen Eigenschaften. Die zeitliche Differenz der zwei Transitzeiten ist direkt proportional zum Blutflussvolumen. Das maximale, minimale und mittlere Blutflussvolumen sowie der Pulsatilitätsindex (PI), eine Kennziffer für den Gefäßwiderstand, werden hierbei abgebildet. Arterielle und venöse TTFM Messungen wurden in dieser Arbeit jeweils zu den 3 oben genannten Messzeitpunkten durchgeführt (siehe Abbildung 1). Zusätzlich wurde zu den 3 Messzeitpunkten der systemische mittlere arterielle Druck (MAD) erhoben. Anhand des Blutflussvolumens und des MADs lässt sich der arterielle Gefäßwiderstand bestimmen.

2.2.1 Arterieller Gefäßwiderstand

Der arterielle Gefäßwiderstand errechnet sich als Millimeter-Quecksilbersäule pro Milliliter pro Minute (mmHG/ml/min) basierend auf eine durch Warren et al. und Mahabir et al. publizierte Formel unter Beachtung des Gesetzes von Hagen-Poiseuille wie folgt [51, 52]:

$$R = \Delta P / Q$$

$R = aVR =$ arterieller Gefäßwiderstand; ΔP (in mmHg) = Blutdruckgradient = mittlerer arterieller Blutdruck (MAD; engl. Mean Arterial Pressure = MAP) – mittlerer venöser Blutdruck (MVD; engl. Mean Venous Pressure = MVP)); Q (in ml/min) = arterielles Blutflussvolumen (aBF).

Der mittlere venöse Blutdruck wird als annähernd 0 mmHg angesehen und ist somit als vernachlässigbar zu betrachten. Dies ergibt folgende Umwandlung der Formel zur Errechnung des arteriellen Gefäßwiderstandes (aVR) [51-54]:

$$aVR = MAP/aBF$$

Die Studiengruppe von Lorenzetti et al. war eine der ersten, welche mittels TTFM das Blutflussvolumen und den arteriellen Gefäßwiderstand verschiedenster freier Lappenplastiken bestimmt haben [55]. Lorenzetti et al. als auch Takanari et al. konnten in klinischen Vergleichsstudien von Muskellappenplastiken, myo-, osteo- und fasziokutanen Lappenplastik zeigen, dass sowohl der Blutfluss als auch der arterielle Gefäßwiderstand maßgeblich von der Gewebezusammensetzung von Lappenplastiken abhängig sind. Lappenplastiken mit einem großen muskulären Anteil weisen höhere Blutflüsse und folglich einen geringeren Gefäßwiderstand als Lappenplastiken mit geringerem oder fehlendem muskulärem Anteil auf. [54-57]. Dies ist auf die unterschiedliche Architektur und Dichte des Gefäßnetzwerkes innerhalb von Lappenplastiken mit unterschiedlicher Gewebezusammensetzung zurückzuführen. Muskelgewebe besitzt ein stark ausgeprägtes und gut strukturiertes Gefäßnetzwerk mit einer hohen Anzahl an Arteriolen und Kapillargefäßen, welche die einzelnen Muskelfasern umgeben und durch zahlreiche Anastomosen ein reiches Gefäßnetzwerk bilden [58]. Lappenplastiken mit fehlendem muskulären Anteil, wie faszio- und osteokutane Lappenplastiken hingegen besitzen ein geringer ausgeprägtes Gefäßnetzwerk mit einer niedrigeren Dichte an Arteriolen, welche als sogenannte Widerstandsgefäße maßgeblich an der Regulation des peripheren Gefäßwiderstandes beteiligt sind [54]. Die Innervation von Blutgefäßen erfolgt durch sympathische Nervenfasern, welche bei vermehrter Aktivierung eine Vasokonstriktion auslösen. Mit Ausnahme der Genitalgefäße, Piaarterien und Koronararterien besitzen Blutgefäße keine parasymphatische Innervation. Eine Vasodilatation wird somit durch eine reduzierte Aktivität der sympathisch-konstruktiven Nervenfasern erzielt. Der Durchmesser von Blutgefäßen und somit der Gefäßwiderstand werden zusätzlich

durch lokale sowie systemische Mediatoren beeinflusst, wobei die sympathisch-konstriktorischen Fasern den wesentlichen Einfluss auf den peripheren Widerstand in Organen haben [59]. Im Rahmen von freien Lappenplastiken kommt es zur sympathischen Denervierung von Gefäßen innerhalb des transplantierten Gewebes, was zu einer Erweiterung des Gefäßdurchmessers unter anderem von Arteriolen und folglich zu einer Reduktion des Gefäßwiderstandes und einer erhöhten Kapillardurchblutung in Lappenplastiken führt [53, 56, 60, 61]. DIEP und ms-TRAM Lappenplastiken haben, bis auf einen geringen muskulären Anteil bei ms-TRAM Lappenplastiken, eine ähnliche Gewebezusammensetzung. Somit kann von einem vergleichbaren Gefäßnetzwerk innerhalb der DIEP und ms-TRAM Lappenplastik ausgegangen werden. Dennoch gab es in dieser Studie teils sogar signifikante Unterschiede der Blutflussvolumina und Gefäßwiderstände zwischen DIEP und ms-TRAM Lappenplastiken. Dies dürfte weniger auf die Gewebezusammensetzung, sondern vielmehr auf die Anzahl der den Arteriolen vorgeschalteten Perforatorgefäßen, welche bei ms-TRAM Lappenplastiken definitionsgemäß höher ist, zurückzuführen sein. Dies lässt sich durch ein im Jahr 2009 von Saint-Cyr et al. veröffentlichtes Konzept erklären. Die sogenannte „Perforasomen-Theorie“ beruht darauf, dass jeder Perforator im menschlichen Körper ein eigenes Gefäßnetzwerk (sogenanntes Perforasom) aufweist. Perforasome sind jedoch nicht strikt voneinander abgegrenzt, sondern durch sogenannte „Direct Linking Vessels“ und „Indirect Linking Vessels“ miteinander verbunden [62]. Diese „Linking Vessels“ sind maßgeblich verantwortlich für den Gefäßwiderstand in einem Perforator. Je mehr Perforasome von einem Perforator versorgt werden müssen, umso mehr „Linking Vessels“ müssen überwunden werden. In einer Studie von Tao et al. werden diese als „Blutflusswiderstand-Netzwerk“ bezeichnet. Je mehr solche Netzwerke in einer Lappenplastik überwunden werden müssen, umso höher ist der Blutflusswiderstand in dem einzelnen Perforator und folglich in dem arteriellen Gefäßstiel. Eine höhere Anzahl an Perforatoren in der gleichen Lappenplastik ermöglicht ein direktes Ansteuern mehrerer Perforasome, was wiederum die Anzahl an zu überwindenden Netzwerken („Linking Vessels“) für die Durchblutung des transplantierten Gewebes reduziert und somit den Gefäßwiderstand im arteriellen Einstromgefäß (Arteria epigastrica inferior) reduziert [63]. In einer Studie von Lorenzetti et al. wurde das Blutflussverhalten von 25 ms-TRAM Lappenplastiken untersucht, welche mit der Arteria und Vena thoracodorsalis (n = 21) bzw. der Arteria mammaria interna (n = 4)

als Anschlussgefäß anastomosiert wurden. Es konnte gezeigt werden, dass nach Anastomosierung ein ursprünglich niedriger Blutfluss der Arteria thoracodorsalis von 5 ± 3 ml/min auf 14 ± 5 ml/min hochreguliert und ein relativ hoher originärer Blutfluss der Arteria mammaria interna von 25 ± 10 ml/min nach Anastomosierung auf 12 ± 3 ml/min herabreguliert wurde. Das Blutflussvolumen im Anschlussgefäß hat sich somit nach Anastomosierung an die Blutflusswerte der Lappenplastik vor Anastomosierung (11 ± 6 ml/min) angenähert [57]. Dies konnte ebenfalls bei Lappenplastiken mit anderen Gewebezusammensetzungen (Muskel, myokutan, fasziokutan und osteokutan) gezeigt werden [54-56]. Ähnliche Beobachtungen gab es auch in dieser Studie sowohl bei DIEP als auch bei ms-TRAM Lappenplastiken. Nach Anastomosierung wurde ein ursprünglich hohes durchschnittliches arterielles Blutflussvolumen des Anschlussgefäßes (Arteria mammaria interna) auf annähernd den ursprünglichen Blutfluss der Lappenplastiken in-situ vor Absetzen herabreguliert. Ergebnisse dieser Arbeit bekräftigen die Annahme, dass das Blutflussvolumen nach Anastomosierung mit dem Anschlussgefäß vorwiegend durch die Lappenplastik bestimmt wird. Dies kann vor allem bei End-zu-Seit Anastomosen insbesondere bei Defektdeckung an den Extremitäten im Sinne eines Steal-Phänomens von Bedeutung sein. Blutflussanalysen bei großteils fasziokutanen Lappenplastiken konnten mittels TTFM 1,5-fach höhere Blutflussvolumina im arteriellen Einstrom als im venösen Ausstrom (A/V Ratio) messen [64]. Ähnliche A/V Ratios konnten in dieser Studie sowohl bei DIEP als auch bei ms-TRAM Lappenplastiken festgestellt werden. Die Theorie hinter dieser Beobachtung ist, dass es an den Wundrändern von Lappenplastiken im Rahmen punktueller Blutungsquellen von kleineren Blutgefäßen zu einer peripheren Leckage kommt und somit der venöse Ausstrom geringer als der arterielle Einstrom im Bereich des Lappenstielgefäßes ist.

2.3 Mikrovaskuläre Indocyaningrün Angiographie

Eine technologische Erfolgsgeschichte in der plastisch-rekonstruktiven Chirurgie ist die Anwendung der Indocyaningrün Angiographie (ICG-A). Dies ermöglicht eine Visualisierung und Messung der Gewebepfusion von Lappenplastiken und deren Perfusionsgrenzen. Somit können minderdurchblutete Areale intraoperativ visualisiert werden, was in weiterer Folge Rückschlüsse über das Risiko postoperativer Nekrosen im transplantierten Gewebe erlaubt. Diese Technologie findet bereits seit mehr als 50 Jahren klinische Anwendung in der Leberfunktions-, Herz-Kreislauf und ophthalmologischen Mikrozirkulationsdiagnostik [65-68]. In den Anfängen der 2000er-Jahre wurden die ersten Studien zur Verwendung der ICG-A in der plastischen und rekonstruktiven Chirurgie veröffentlicht [69, 70]. Eine Studie von Holm et al. konnte damals schon zeigen, dass im Rahmen freier Lappenplastiken die ICG-A intraoperativ eine höhere Sensitivität zur Detektion von Lappenverlusten aufweist als rein klinische Parameter wie Turgor, Temperatur und Rekapillarisation [69]. Zahlreiche wissenschaftliche Veröffentlichungen folgten und konnten seither die Bedeutung der ICG-A zur Beurteilung der Perfusion von Lappenplastiken, der Durchgängigkeit von mikrovaskulären Anastomosen und des Lymphabflusses im Rahmen von Lymphödemen anhand präklinischer und klinischer Untersuchungen bestätigen [30, 31, 37, 69, 71-74]. Aufgrund des breiten Anwendungsspektrums zählt die ICG-A mittlerweile zum Standardrepertoire in der plastisch-rekonstruktiven Chirurgie [30, 31, 73]. Die Implementierung der ICG-A Technologie in das Operationsmikroskop ermöglicht die Echtzeit-Visualisierung und Beurteilung von Gefäßanastomosen im Millimeterbereich und dient somit als sogenannter „fluoreszenzangiographischen Patency-Test“ in der Mikrochirurgie [74-77]. Ein Exzitationsfilter erlaubt die Erfassung des Absorptionsspektrums von Indocyaningrün (700 - 850 nm). Die herbeigeführte Erregung der intravasalen Fluoreszenz führt zu reflektierenden Emissionen, welche nach Durchquerung des Filters digital aufgenommen und in Echtzeit dargestellt werden. Dies ermöglicht eine intraoperative Beurteilung des Blutflusses und der Durchgängigkeit von Blutgefäßen. Die mikrovaskuläre Indocyaningrün Angiographie (mICG-A) wird bereits seit mehreren Jahren in der Neurochirurgie unter anderem zur Beurteilung der Blutflussdynamik arteriovenöser Malformationen sowie in der Herzchirurgie zur Beurteilung der Durchgängigkeit koronarer Bypässe verwendet [78-80]. Die Möglichkeit zur Darstellung und Beurteilung der Durchgängigkeit von

mikrochirurgischen Anastomosen im Rahmen freier Lappenplastiken führte zu deren Anwendung in der rekonstruktiven Mikrochirurgie [75, 76, 78-80]. Die in das Mikroskop integrierte Software FLOW® 800 (Carl Zeiss, Oberkochen, Deutschland) ermöglicht eine Darstellung der zeitlichen Latenz der maximalen Fluoreszenzintensität mittels farbiger Übersichtskarten (sog. Delay Maps). Dies erlaubt die Darstellung und Analyse der Blutflussrichtung und Blutflussdynamik. An durch den Untersucher festgelegten „Regions-of-Interest“ (ROIs) errechnet die Software den sogenannten Blutfluss-Index, welcher ein Parameter der Intensitätssteigerung ist, die maximale Fluoreszenzintensität sowie die Zeit bis zum Erreichen der Hälfte der maximalen Intensität [74, 76]. Aus diesen Daten lässt sich die Intrinsic Transit Time (ITT), welche als Zeitraum zwischen maximaler Fluoreszenzintensität in der Arterie (arterieller Einstrom = „In-Flow“) und maximaler Fluoreszenzintensität in der Vene (venöser Ausstrom = „Out-Flow“) definiert wird, berechnen [81]. Die ITT ist die Passagezeit, die das Kontrastmittel benötigt, um das Gefäßnetzwerk des transplantierten Gewebes zu durchlaufen und ist somit ein Maß der Blutflussgeschwindigkeit innerhalb von Lappenplastiken. Dies soll in weiterer Folge eine Einschätzung über das Risiko einer Stase-induzierten Thrombose erlauben [82]. Das Messverfahren wurde erstmalig durch Holm et al. bei unterschiedlichen Arten von freien Lappenplastiken angewandt. Deren Ziel war die Untersuchung der klinischen Relevanz der ITT im Hinblick auf die frühzeitige Erkennung von Durchblutungsproblemen freier Lappenplastiken. Eine Intrinsic Transit Time von mehr als 50 Sekunden war mit einem signifikant erhöhten Risiko einer operativen Revision aufgrund einer Perfusionsstörung und/oder eines Lappenverlustes verbunden [81]. Holm et al. haben bei ihrer Berechnung des Cut-off Wertes von 50 Sekunden nicht zwischen den unterschiedlichen Arten von Lappenplastiken unterschieden. In der Literatur wird jedoch diskutiert, ob die Gewebezusammensetzung von Lappenplastiken und somit deren Gefäßnetzwerk einen Einfluss auf die ITT hat [77]. Die Gewebezusammensetzung von DIEP und ms-TRAM Lappenplastiken unterscheidet sich, bis auf einen geringen Muskelanteil bei ms-TRAM Lappenplastiken, nicht. Eine größere Anzahl an das Gefäßnetzwerk versorgenden Perforatoren bei ms-TRAM Lappenplastiken kann ebenfalls einen Einfluss auf die ITT haben und somit zu unterschiedlichen Passagezeiten bei DIEP und ms-TRAM Lappenplastiken führen. Die Messung der ITT erfolgte in dieser Studie zu dem Messzeitpunkt 3, nach Anastomosierung der Lappenplastik mit dem

Anschlussgefäß. In der Literatur wird ebenfalls diskutiert, ob das Gewicht von Lappenplastiken einen Einfluss auf die ITT hat. Aus diesem Grund wurde untersucht, ob das Gewicht von DIEP und ms-TRAM Lappenplastiken mit der ITT korreliert. Zudem wurde eine mögliche Korrelation der ITT und der jeweiligen intraoperativen Lappenischämie-Zeit untersucht.

2.4 Fazit

Eine strukturierte, ausführliche Literaturrecherche zu Beginn des Forschungsprojektes ergab, dass es bis dato keine systematische Erhebung und Vergleich von Blutflusseigenschaften zwischen DIEP und ms-TRAM Lappenplastiken zu mehreren relevanten intraoperativen Zeitpunkten (siehe 2.1.2 Messzeitpunkte) im Rahmen autologer Brustrekonstruktionen gab. Die Kombination von TTFM und mICG-A ermöglicht die Erhebung intraoperativ relevanter Blutflusseigenschaften wie das Blutflussvolumen, den arteriellen Gefäßwiderstand sowie die Intrinsic Transit Time. Im Tierexperiment wurde die kombinierte Anwendung von TTFM und mICG-A am Rattenhinterlaufmodell bereits untersucht. Hierbei konnte gezeigt werden, dass die Kombination beider Verfahren bereits bei einer Gefäßverengung von 25% des Gefäßdurchmessers eine hohe diagnostische Aussagekraft zur Detektion arterieller als auch venöser Thrombosen hat [83]. Eine Hypothese unserer Studie war, dass sich aufgrund des unterschiedlichen anatomisch-strukturellen Aufbaus, das Blutflussvolumen, der arterielle Gefäßwiderstand sowie die Intrinsic Transit Time bei DIEP und ms-TRAM Lappenplastiken voneinander unterscheiden. Eine weitere Annahme war, dass nicht nur die Gewebezusammensetzung und somit die Struktur der Lappenplastik, sondern auch das Gewicht sowie die Ischämie-Zeit von Lappenplastiken einen Einfluss auf die erwähnten Blutflussparameter haben. Die erhobenen Blutflusswerte sollen als Referenz dienen und somit zu einer Verbesserung der intraoperativen Beurteilung einer adäquaten Perfusion von DIEP und ms-TRAM Lappenplastiken führen. Die Erhebung und Auswertung dieser Messwerte kann für die Bestimmung prädiktiver Werte zur frühzeitigen intraoperativen Detektion von Durchblutungsstörungen dienen, wodurch das Risiko postoperativer Lappenkomplikationen reduziert werden soll.

3 Literaturverzeichnis

1. Tao Z, Shi A, Lu C, Song T, Zhang Z, Zhao J. Breast Cancer: Epidemiology and Etiology. *Cell biochemistry and biophysics*. 2015;72(2):333-8.
2. Ghoncheh M, Pournamdar Z, Salehiniya H. Incidence and Mortality and Epidemiology of Breast Cancer in the World. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*. 2016;17(S3):43-6.
3. Curado MP. Breast cancer in the world: incidence and mortality. *Salud publica de Mexico*. 2011;53(5):372-84.
4. Wolters R, Regierer AC, Schwentner L, Geyer V, Possinger K, Kreienberg R, Wischnewsky MB, Wöckel A. A comparison of international breast cancer guidelines - do the national guidelines differ in treatment recommendations? *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2012;48(1):1-11.
5. Carbine NE, Lostumbo L, Wallace J, Ko H. Risk-reducing mastectomy for the prevention of primary breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;4:CD002748.
6. Noditi A, Carageorghe G, Stoleru S, Blidaru A, Bordea CI. Contralateral Prophylactic Mastectomy in Patients with Breast Cancer. *Chirurgia (Bucur)*. 2021;116(2 Suppl):73-83.
7. Jatoi I, Kemp Z. Surgery for Breast Cancer Prevention. *JAMA*. 2021;325(17):1804.
8. Lostumbo L, Carbine NE, Wallace J. Prophylactic mastectomy for the prevention of breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010(11):CD002748.
9. Fritschen UV, Grill B, Wagner J, Schuster H, Sukhova I, Giunta RE, Heitmann C, Andree C, Horch RE, Kneser U, et al. [Quality assurance in breast reconstruction - Establishment of a prospective national online registry for microsurgical breast reconstructions]. *Handchir Mikrochir Plast Chir*. 2020;52(2):58-66.
10. Cederna PS, Yates WR, Chang P, Cram AE, Ricciardelli EJ. Postmastectomy reconstruction: comparative analysis of the psychosocial, functional, and cosmetic effects of transverse rectus abdominis musculocutaneous flap versus breast implant reconstruction. *Ann Plast Surg*. 1995;35(5):458-68.
11. Hu ES, Pusic AL, Waljee JF, Kuhn L, Hawley ST, Wilkins E, Alderman AK. Patient-reported aesthetic satisfaction with breast reconstruction during the long-term survivorship Period. *Plast Reconstr Surg*. 2009;124(1):1-8.

12. Ng SK, Hare RM, Kuang RJ, Smith KM, Brown BJ, Hunter-Smith DJ. Breast Reconstruction Post Mastectomy: Patient Satisfaction and Decision Making. *Ann Plast Surg.* 2016;76(6):640-4.
13. Czerny V. Plastischer Ersatz der Brustdrüse durch ein Lipom. *Zentralbl Chir.* 1895;27:72; zitiert nach Cevik J, Hunter-Smith DJ, Rozen WM. Current Advances in Breast Reconstruction. *J Clin Med.* 2022;11(12).
14. Tanzini I. Sopra il mio nuovo processo di amputazione della mammella. *Gazz Med Ital.* 1906;57(57):141; zitiert nach Cevik J, Hunter-Smith DJ, Rozen WM. Current Advances in Breast Reconstruction. *J Clin Med.* 2022;11(12).
15. Ombredanne L. Restauration autoplastique du sein apres amputation totale. *Trb Med.* 1906;4:325; zitiert nach Cevik J, Hunter-Smith DJ, Rozen WM. Current Advances in Breast Reconstruction. *J Clin Med.* 2022;11(12).
16. Uroskie TW, Colen LB. History of breast reconstruction. *Semin Plast Surg.* 2004;18(2):65-9.
17. Cevik J, Hunter-Smith DJ, Rozen WM. Current Advances in Breast Reconstruction. *J Clin Med.* 2022;11(12).
18. Daniel RK, Taylor GI. Distant transfer of an island flap by microvascular anastomoses. A clinical technique. *Plast Reconstr Surg.* 1973;52(2):111-7.
19. Holmstrom H. The free abdominoplasty flap and its use in breast reconstruction. An experimental study and clinical case report. *Scand J Plast Reconstr Surg.* 1979;13(3):423-27.
20. Koshima I, Soeda S. Inferior epigastric artery skin flaps without rectus abdominis muscle. *Br J Plast Surg.* 1989;42(6):645-8.
21. Allen RJ, Treece P. Deep inferior epigastric perforator flap for breast reconstruction. *Ann Plast Surg.* 1994;32(1):32-8.
22. Cai A, Suckau J, Arkudas A, Beier JP, Momeni A, Horch RE. Autologous Breast Reconstruction with Transverse Rectus Abdominis Musculocutaneous (TRAM) or Deep Inferior Epigastric Perforator (DIEP) Flaps: An Analysis of the 100 Most Cited Articles. *Med Sci Monit.* 2019;25:3520-36.
23. Eisenhardt SU, Momeni A, von Fritschen U, Horch RE, Stark GB, Bannasch H, Harder Y, Heitmann C, Kremer T, Rieger UM, et al. [Breast reconstruction with the free TRAM or DIEP flap - What is the current standard? Consensus Statement of the German Speaking Working Group for Microsurgery of the Peripheral Nerves and Vessels]. *Handchir Mikrochir Plast Chir.* 2018;50(4):248-55.

24. Hauck T, Horch RE, Schmitz M, Arkudas A. Secondary breast reconstruction after mastectomy using the DIEP flap. *Surg Oncol.* 2018;27(3):513.
25. Steiner D, Horch RE, Ludolph I, Schmitz M, Beier JP, Arkudas A. Interdisciplinary Treatment of Breast Cancer After Mastectomy With Autologous Breast Reconstruction Using Abdominal Free Flaps in a University Teaching Hospital- A Standardized and Safe Procedure. *Front Oncol.* 2020;10:177.
26. Beier JP, Horch RE, Arkudas A, Dragu A, Schmitz M, Kneser U. Decision-making in DIEP and ms-TRAM flaps: the potential role for a combined laser Doppler spectrophotometry system. *Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery : JPRAS.* 2013;66(1):73-9.
27. Wechselberger G, Rumer A, Schoeller T, Schwabegger A, Ninkovic M, Anderl H. Free-flap monitoring with tissue-oxygen measurement. *J Reconstr Microsurg.* 1997;13(2):125-30.
28. Machens HG, Mailänder P, Pasel J, Lutz BS, Funke M, Siemers F, Berger AC. Flap perfusion after free musculocutaneous tissue transfer: the impact of postoperative complications. *Plast Reconstr Surg.* 2000;105(7):2395-9.
29. Udesen A, Løntoft E, Kristensen SR. Monitoring of free TRAM flaps with microdialysis. *J Reconstr Microsurg.* 2000;16(2):101-6.
30. Ludolph I, Arkudas A, Schmitz M, Boos AM, Taeger CD, Rother U, Horch RE, Beier JP. Cracking the perfusion code?: Laser-assisted Indocyanine Green angiography and combined laser Doppler spectrophotometry for intraoperative evaluation of tissue perfusion in autologous breast reconstruction with DIEP or ms-TRAM flaps. *Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery : JPRAS.* 2016;69(10):1382-8.
31. Ludolph I, Horch RE, Arkudas A, Schmitz M. Enhancing Safety in Reconstructive Microsurgery Using Intraoperative Indocyanine Green Angiography. *Front Surg.* 2019;6:39.
32. Yuen JC, Feng Z. Monitoring free flaps using the laser Doppler flowmeter: five-year experience. *Plast Reconstr Surg.* 2000;105(1):55-61.
33. Salmi AM, Tierala EK, Tukiainen EJ, Asko-Seljavaara SL. Blood flow in free muscle flaps measured by color Doppler ultrasonography. *Microsurgery.* 1995;16(10):666-72.
34. Heitland AS, Markowicz M, Koellensperger E, Schoth F, Feller AM, Pallua N. Duplex ultrasound imaging in free transverse rectus abdominis muscle, deep inferior

epigastric artery perforator, and superior gluteal artery perforator flaps: early and long-term comparison of perfusion changes in free flaps following breast reconstruction. *Ann Plast Surg.* 2005;55(2):117-21.

35. Nasir S, Baykal B, Altuntas S, Aydin MA. Hemodynamic differences in blood flow between free skin and muscles flaps: prospective study. *J Reconstr Microsurg.* 2009;25(6):355-60.

36. Schrogendorfer KF, Nickl S, Keck M, Lumenta DB, Loewe C, Gschwandtner M, Haslik W, Nedomansky J. Viability of five different pre- and intraoperative imaging methods for autologous breast reconstruction. *Eur Surg.* 2016;48(6):326-33.

37. Hembd AS, Yan J, Zhu H, Haddock NT, Teotia SS. Intraoperative Assessment of DIEP Flap Breast Reconstruction Using Indocyanine Green Angiography: Reduction of Fat Necrosis, Resection Volumes, and Postoperative Surveillance. *Plast Reconstr Surg.* 2020;146(1):1e-10e.

38. Akita S, Mitsukawa N, Tokumoto H, Kubota Y, Kuriyama M, Sasahara Y, Yamaji Y, Satoh K. Regional Oxygen Saturation Index: A Novel Criterion for Free Flap Assessment Using Tissue Oximetry. *Plast Reconstr Surg.* 2016;138(3):510e-8e.

39. Muller-Seubert W, Ostermaier P, Horch RE, Distel L, Frey B, Cai A, Arkudas A. Intra- and Early Postoperative Evaluation of Malperfused Areas in an Irradiated Random Pattern Skin Flap Model Using Indocyanine Green Angiography and Near-Infrared Reflectance-Based Imaging and Infrared Thermography. *J Pers Med.* 2022;12(2).

40. Fitzgerald O'Connor E, Rozen WM, Chowdhry M, Band B, Ramakrishnan VV, Griffiths M. Preoperative computed tomography angiography for planning DIEP flap breast reconstruction reduces operative time and overall complications. *Gland Surg.* 2016;5(2):93-8.

41. Wade RG, Watford J, Wormald JCR, Bramhall RJ, Figus A. Perforator mapping reduces the operative time of DIEP flap breast reconstruction: A systematic review and meta-analysis of preoperative ultrasound, computed tomography and magnetic resonance angiography. *Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery : JPRAS.* 2018;71(4):468-77.

42. Rozen WM, Ashton MW, Grinsell D. The branching pattern of the deep inferior epigastric artery revisited in-vivo: a new classification based on CT angiography. *Clin Anat.* 2010;23(1):87-92.

43. Frank K, Strobel A, Ludolph I, Hauck T, May MS, Beier JP, Horch RE, Arkudas A. Improving the Safety of DIEP Flap Transplantation: Detailed Perforator Anatomy Study Using Preoperative CTA. *J Pers Med*. 2022;12(5).
44. Moon HK, Taylor GI. The vascular anatomy of rectus abdominis musculocutaneous flaps based on the deep superior epigastric system. *Plast Reconstr Surg*. 1988;82(5):815-32.
45. Wan DC, Tseng CY, Anderson-Dam J, Dalio AL, Crisera CA, Festekjian JH. Inclusion of mesh in donor-site repair of free TRAM and muscle-sparing free TRAM flaps yields rates of abdominal complications comparable to those of DIEP flap reconstruction. *Plast Reconstr Surg*. 2010;126(2):367-74.
46. Nahabedian MY, Momen B, Galdino G, Manson PN. Breast Reconstruction with the free TRAM or DIEP flap: patient selection, choice of flap, and outcome. *Plast Reconstr Surg*. 2002;110(2):466-75; discussion 76-7.
47. Geierlehner A, Rodi T, Mosahebi A, Tanos G, Wormald JCR. Meta-analysis of venous anastomosis techniques in free flap reconstruction. *Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery : JPRAS*. 2020;73(3):409-20.
48. Groom R, Tryzelaar J, Forest R, Niimi K, Cecere G, Donegan D, Katz S, Weldner P, Quinn R, Braxton J, et al. Intra-operative quality assessment of coronary artery bypass grafts. *Perfusion*. 2001;16(6):511-8.
49. D'Ancona G, Karamanoukian HL, Ricci M, Schmid S, Bergsland J, Salerno TA. Graft revision after transit time flow measurement in off-pump coronary artery bypass grafting. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2000;17(3):287-93.
50. Beldi G, Bosshard A, Hess OM, Althaus U, Walpoth BH. Transit time flow measurement: experimental validation and comparison of three different systems. *Ann Thorac Surg*. 2000;70(1):212-7.
51. Warren JV, Gorlin R. Calculation of vascular resistance. *Methods Med Res*. 1958;7:98-9.
52. Mahabir RC, Williamson JS, Carr NJ, Courtemanche DJ. Vascular resistance in human muscle flaps. *Ann Plast Surg*. 2001;47(2):148-52.
53. Sasmor MT, Reus WF, Straker DJ, Colen LB. Vascular resistance considerations in free-tissue transfer. *J Reconstr Microsurg*. 1992;8(3):195-200.

54. Takanari K, Kamei Y, Toriyama K, Yagi S, Torii S. Differences in blood flow volume and vascular resistance between free flaps: assessment in 58 cases. *J Reconstr Microsurg.* 2009;25(1):39-45.
55. Lorenzetti F, Suominen S, Tukiainen E, Kuokkanen H, Suominen E, Vuola J, Asko-Seljavaara S. Evaluation of blood flow in free microvascular flaps. *J Reconstr Microsurg.* 2001;17(3):163-7.
56. Lorenzetti F, Giordano S, Tukiainen E. Intraoperative hemodynamic evaluation of the latissimus dorsi muscle flap: a prospective study. *J Reconstr Microsurg.* 2012;28(4):273-8.
57. Lorenzetti F, Kuokkanen H, von Smitten K, Asko-Seljavaara S. Intraoperative evaluation of blood flow in the internal mammary or thoracodorsal artery as a recipient vessel for a free TRAM flap. *Ann Plast Surg.* 2001;46(6):590-3.
58. Kusters YH, Barrett EJ. Muscle microvasculature's structural and functional specializations facilitate muscle metabolism. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2016;310(6):E379-87.
59. Brandes R, Busse R. *Kreislauf. Physiologie des Menschen: mit Pathophysiologie.* 31. Auflage ed. Springer Verlag: Schmidt, R.F. (Hrg.), Lang, F. (Hrg.), Heckmann, M. (Hrg.); 2011. p. 573-626.
60. Banbury J, Siemionow M, Porvasnik S, Petras S, Zins JE. Muscle flaps' triphasic microcirculatory response to sympathectomy and denervation. *Plast Reconstr Surg.* 1999;104(3):730-7.
61. Siemionow M, Andreasen T, Chick L, Lister G. Effect of muscle flap denervation on flow hemodynamics: a new model for chronic in vivo studies. *Microsurgery.* 1994;15(12):891-4.
62. Saint-Cyr M, Wong C, Schaverien M, Mojallal A, Rohrich RJ. The perforasome theory: vascular anatomy and clinical implications. *Plast Reconstr Surg.* 2009;124(5):1529-44.
63. Tao Y, Ding M, Wang A, Zhuang Y, Chang SM, Mei J, Tang M, Hallock GG. Basic Perforator Flap Hemodynamic Mathematical Model. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2016;4(5):e714.
64. Selber JC, Garvey PB, Clemens MW, Chang EI, Zhang H, Hanasono MM. A prospective study of transit-time flow volume measurement for intraoperative evaluation and optimization of free flaps. *Plast Reconstr Surg.* 2013;131(2):270-81.

65. Yamamichi T, Oue T, Yonekura T, Owari M, Nakahata K, Umeda S, Nara K, Ueno T, Uehara S, Usui N. Clinical application of indocyanine green (ICG) fluorescent imaging of hepatoblastoma. *J Pediatr Surg*. 2015;50(5):833-6.
66. Kokudo N, Ishizawa T. Clinical application of fluorescence imaging of liver cancer using indocyanine green. *Liver Cancer*. 2012;1(1):15-21.
67. Ishizawa T, Fukushima N, Shibahara J, Masuda K, Tamura S, Aoki T, Hasegawa K, Beck Y, Fukayama M, Kokudo N. Real-time identification of liver cancers by using indocyanine green fluorescent imaging. *Cancer*. 2009;115(11):2491-504.
68. Guyer DR, Puliafito CA, Mones JM, Friedman E, Chang W, Verdooner SR. Digital indocyanine-green angiography in chorioretinal disorders. *Ophthalmology*. 1992;99(2):287-91.
69. Mothes H, Donicke T, Friedel R, Simon M, Markgraf E, Bach O. Indocyanine-green fluorescence video angiography used clinically to evaluate tissue perfusion in microsurgery. *J Trauma*. 2004;57(5):1018-24.
70. Holm C, Mayr M, Hofter E, Becker A, Pfeiffer UJ, Muhlbauer W. Intraoperative evaluation of skin-flap viability using laser-induced fluorescence of indocyanine green. *Br J Plast Surg*. 2002;55(8):635-44.
71. Burnier P, Niddam J, Bosc R, Hersant B, Meningaud JP. Indocyanine green applications in plastic surgery: A review of the literature. *Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery : JPRAS*. 2017;70(6):814-27.
72. Zetzmann K, Ludolph I, Horch RE, Boos AM. [Imaging for treatment planning in lipo-and lymphedema]. *Handchir Mikrochir Plast Chir*. 2018;50(6):386-92.
73. Li K, Zhang Z, Nicoli F, D'Ambrosia C, Xi W, Lazzeri D, Feng S, Su W, Li H, Ciudad P, et al. Application of Indocyanine Green in Flap Surgery: A Systematic Review. *J Reconstr Microsurg*. 2018;34(2):77-86.
74. Hitier M, Cracowski JL, Hamou C, Righini C, Bettega G. Indocyanine green fluorescence angiography for free flap monitoring: A pilot study. *Journal of cranio-maxillo-facial surgery : official publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery*. 2016;44(11):1833-41.
75. Eguchi T, Kawaguchi K, Basugi A, Kanai I, Hamada Y. Intraoperative real-time assessment of blood flow using indocyanine green angiography after anastomoses in free-flap reconstructions. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2017;55(6):628-30.
76. Preidl RH, Schlittenbauer T, Weber M, Neukam FW, Wehrhan F. Assessment of free microvascular flap perfusion by intraoperative fluorescence angiography in

craniomaxillofacial surgery. *Journal of cranio-maxillo-facial surgery : official publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery.* 2015;43(5):643-8.

77. Holzbach T, Artunian N, Spanholtz TA, Volkmer E, Engelhardt TO, Giunta RE. [Microscope-integrated intraoperative indocyanine green angiography in plastic surgery]. *Handchir Mikrochir Plast Chir.* 2012;44(2):84-8.

78. Takagi Y, Kikuta K, Nozaki K, Sawamura K, Hashimoto N. Detection of a residual nidus by surgical microscope-integrated intraoperative near-infrared indocyanine green videoangiography in a child with a cerebral arteriovenous malformation. *J Neurosurg.* 2007;107(5 Suppl):416-8.

79. Martirosyan NL, Cavalcanti DD, Eschbacher JM, Delaney PM, Scheck AC, Abdelwahab MG, Nakaji P, Spetzler RF, Preul MC. Use of in vivo near-infrared laser confocal endomicroscopy with indocyanine green to detect the boundary of infiltrative tumor. *J Neurosurg.* 2011;115(6):1131-8.

80. Rubens FD, Ruel M, Fremes SE. A new and simplified method for coronary and graft imaging during CABG. *Heart Surg Forum.* 2002;5(2):141-4.

81. Holm C, Dornseifer U, Sturtz G, Basso G, Schuster T, Ninkovic M. The intrinsic transit time of free microvascular flaps: clinical and prognostic implications. *Microsurgery.* 2010;30(2):91-6.

82. Dornseifer U, Kleeberger C, Kimelman M, Kargl L, Holm C, Moog P, Ninkovic M. Less Is More? Impact of Single Venous Anastomosis on the Intrinsic Transit Time of Free Flaps. *J Reconstr Microsurg.* 2017;33(2):137-42.

83. Mucke T, Hapfelmeier A, Schmidt LH, Fichter AM, Kanatas A, Wolff KD, Ritschl LM. A comparative analysis using flowmeter, laser-Doppler |spectrophotometry, and indocyanine green-videoangiography for detection of vascular stenosis in free flaps. *Sci Rep.* 2020;10(1):939.

4 Original Paper / Originalpublikation

Geierlehner, A.; Horch, R.E.; Ludolph, I.; Arkudas, A. Intraoperative Blood Flow Analysis of DIEP vs. ms-TRAM Flap Breast Reconstruction Combining Transit-Time Flowmetry and Microvascular Indocyanine Green Angiography. *J. Pers. Med.* **2022**, *12*, 482. <https://doi.org/10.3390/jpm12030482>

Article

Intraoperative Blood Flow Analysis of DIEP vs. ms-TRAM Flap Breast Reconstruction Combining Transit-Time Flowmetry and Microvascular Indocyanine Green Angiography

Alexander Geierlehner ^{*}, Raymund E. Horch , Ingo Ludolph and Andreas Arkudas 

Department of Plastic and Hand Surgery and Laboratory for Tissue Engineering and Regenerative Medicine, University Hospital Erlangen, Friedrich Alexander University Erlangen-Nürnberg (FAU), 91054 Erlangen, Germany; raymund.horch@uk-erlangen.de (R.E.H.); ingo.ludolph@uk-erlangen.de (I.L.); andreas.arkudas@uk-erlangen.de (A.A.)

* Correspondence: alexander.geierlehner@uk-erlangen.de; Tel.: +49-9131-85-33277

Abstract: Background: Vascular patency is the key element for high flap survival rates. The purpose of this study was to assess and compare the blood flow characteristics of deep inferior epigastric perforator (DIEP) and muscle-sparing transverse rectus abdominis musculocutaneous (ms-TRAM) flaps for autologous breast reconstruction. Methods: This prospective clinical study combined Transit-Time Flowmetry and microvascular Indocyanine Green Angiography for the measurement of blood flow volume, vascular resistance, and intrinsic transit time. Results: Twenty female patients (mean age, 52 years) received 24 free flaps (14 DIEP and 10 ms-TRAM flaps). The mean arterial blood flow of the flap in situ was 7.2 ± 1.9 mL/min in DIEP flaps and 11.5 ± 4.8 mL/min in ms-TRAM flaps ($p < 0.05$). After anastomosis, the mean arterial blood flow was 9.7 ± 5.6 mL/min in DIEP flaps and 13.5 ± 4.2 mL/min in ms-TRAM flaps ($p = 0.07$). The arterial vascular resistance of DIEP flaps was significantly higher than that of ms-TRAM flaps. The intrinsic transit time of DIEP flaps was 52 ± 18 s, and that of ms-TRAM flaps was 33 ± 11 s ($p < 0.05$). The flap survival rate was 100%. One DIEP flap with the highest intrinsic transit time (77 s) required surgical revision due to arterial thrombosis. Conclusion: In this study, we established the blood flow characteristics of free DIEP and ms-TRAM flaps showing different blood flow rates, vascular resistances, and intrinsic transit times. These standard values will help to determine the predictive values for vascular compromise, hence improving the safety of autologous breast reconstruction procedures.

Keywords: microsurgery; flap imaging; perforator flaps; autologous breast reconstruction; free tissue transfer; indocyanine green angiography; transit-time flowmetry



Citation: Geierlehner, A.; Horch, R.E.; Ludolph, I.; Arkudas, A. Intraoperative Blood Flow Analysis of DIEP vs. ms-TRAM Flap Breast Reconstruction Combining Transit-Time Flowmetry and Microvascular Indocyanine Green Angiography. *J. Pers. Med.* **2022**, *12*, 482. <https://doi.org/10.3390/jpm12030482>

Academic Editor: Gianluca Franceschini

Received: 27 January 2022

Accepted: 14 March 2022

Published: 16 March 2022

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

Nowadays, abdominal tissue as the main source for breast reconstruction is preferably harvested either as a complete muscle-preserving deep inferior epigastric perforator (DIEP) flap or as a muscle-sparing transverse rectus abdominis musculocutaneous (ms-TRAM) flap [1,2]. The ability to reconstruct the female breast in a like-with-like fashion with low donor site morbidity has led to its widespread use [3]. Some of the latest tissue engineering and regenerative medicine methods aiming to overcome donor site sequelae are promising but not yet clinically feasible [4,5]. Although both DIEP and ms-TRAM flaps have overall low complication rates, partial flap necrosis and total flap loss due to vascular compromise remain imminent postoperative risks [6]. Sufficient vascular perfusion remains a key aspect for the overall outcome and flap survival. In the last few years, numerous clinical studies assessed the intra- and postoperative perfusion of free flaps using different technologies [7–14]. However, several studies aiming to understand the hemodynamics of free flaps showed methodological flaws such as a heterogeneous study population, small sample sizes of the included flap types in terms of tissue composition,

the sole assessment of arterial flow characteristics, or the use of nowadays outdated technologies [15–19]. This study measures and compares intraoperative arterial and venous blood flow and perfusion characteristics of DIEP and ms-TRAM flaps for breast reconstruction combining Transit-Time Flowmetry (TTFM) and Indocyanine Green Angiography at a microscopic level (mICG-A). TTFM, an ultrasound-based technology for the assessment of vascular blood flow, was originally introduced into clinical practice for cardiac surgery [20,21]. Validation studies showed highly accurate and reproducible measurements which enabled its extension towards other surgical specialties such as vascular surgery and microsurgery [22–24]. The intravenous application of Indocyanine Green in combination with microscope-integrated fluorescence-based video angiography (IR800) and the analysis tool FLOW800 (Carl Zeiss, Oberkochen, Germany) enables the recording, measurement, and assessment of the microvascular patency and blood flow characteristics of vessels just a few millimeters in diameter [25,26]. The assembly of these two state-of-the-art technologies is considered a novel approach. We believe that an advanced understanding of their hemodynamic properties will improve the safety of the two most commonly used free flaps for autologous breast reconstruction. This study further aimed to establish normative blood flow and perfusion values as groundwork for the determination of predictive values for postoperative thrombotic events.

2. Materials and Methods

Patients receiving DIEP or ms-TRAM flaps for breast reconstruction were enrolled in this prospective mono-centered clinical study. The study was approved by the Ethical Committee in accordance with the Declaration of Helsinki. Prior to study inclusion, written consent was given by each patient.

2.1. Surgical Technique

Autologous breast reconstructions were performed by three experienced surgeons. All patients received a standardized computed tomography angiography (CTA) of the abdomen for perforator mapping prior to surgery. Depending on the anatomy of the selected perforators (size, course, and number), the patients included in this study received DIEP or ms-TRAM free flaps for autologous breast reconstruction. Our postoperative anticoagulation regimen usually consists of low-molecular-weight heparin application subcutaneously until full mobilization is achieved. If contraindications for low-molecular-weight heparin exist, patients usually receive weight-adjusted unfractionated heparin. Patients suffering from hyperthyroidism, thyroid adenoma or autonomy, and known allergies/hypersensitivity to Indocyanine green or sodium iodide were excluded. The patient body temperature was kept stable by using a warming mattress (37 °C) and maintaining the ambient temperature between 20 °C and 22 °C. All patients received a balanced intraoperative crystalloid volume substitution of, on average, 53 mL/kg (mean: 3780 ± 1710 mL) in order to maintain stable hemodynamic conditions. The average intraoperative blood loss was 140 ± 100 mL. The internal mammary artery (IMA) and vein (IMV) were used as recipient vessels in all cases. Each flap was harvested in a standardized fashion with the inferior epigastric artery and the inferior epigastric vein as vascular pedicle dissected towards their origin at the external iliac artery and vein. Each vascular pedicle consisted of one artery and one vein. DIEP and ms-TRAM flaps with more than one venous anastomosis were excluded from this study. All arterial and venous anastomoses were performed end to end. Arterial anastomoses were hand-sewn with interrupted nylon sutures, whereas all venous anastomoses were performed using a venous coupler device (Synovis Micro Companies Alliance, Inc., Birmingham, AL, USA).

2.2. Transit-Time Flow Measurement (TTFM)

MiraQ™ Vascular (Medistim ASA, Oslo, Norway) was used for intraoperative blood flow measurements. The probe diameter ranged from 1.5 to 4 mm depending on the vessel size. Blood flow values were recorded for several minutes until a steady curve of blood

flow occurred (Figure 1). Arterial and venous blood flow volume measurements were performed at three predefined time points during surgery:

- Measurement F was taken after flap elevation and isolation on its vascular pedicle prior to free flap transfer
- Measurement R was performed at the recipient vessel prior to anastomosis.
- Measurement AA was taken at the vascular pedicle after anastomosis and flap reperfusion.

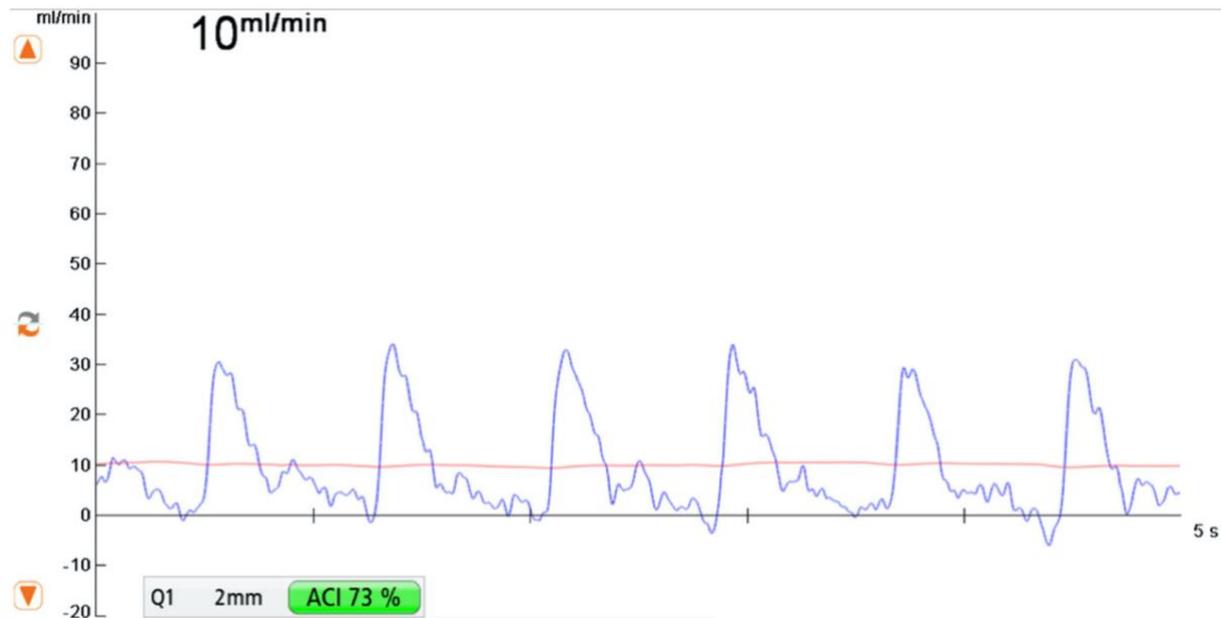


Figure 1. Transit-Time Flow Volume Measurement (TTFM) showing a flow volume of 10 mL/min with an Acoustic Coupling Index (ACI) of 73% using a 2 mm probe.

The mean arterial pressure was measured and documented at each measurement time point.

2.3. Microvascular Indocyanine Green Angiography (mICG-A)

In this clinical study, Indocyanine Green (ICG) was administered as an intravenous bolus (3 mL VERDYE 5 mg/mL) after arterial and venous anastomosis and flap reperfusion. The anastomosed flap pedicle was placed below the microscope (KINEVO 900, Carl Zeiss, Oberkochen, Germany). Recordings of the supplying artery and draining vein started immediately after intravenous ICG application and were continued until the intensity of the ICG markedly decreased in the artery and vein. Intraoperative fluorescence analysis requires the selection of certain regions of interest (ROI). Two ROIs were placed at the flap pedicle, one at the supplying artery, and the other at the draining vein close to the anastomosis, uncovered from any surrounding tissue (Figure 2). FLOW800 measures the intensity of ICG in the regions of interest for a time period and enables the instant visualization of blood flow variations within small vessels. The time between the maximum ICG intensity of arterial inflow and venous outflow is defined as Intrinsic Transit Time (ITT), which is considered as a parameter of blood flow velocity within the flap (Figure 2) [27].

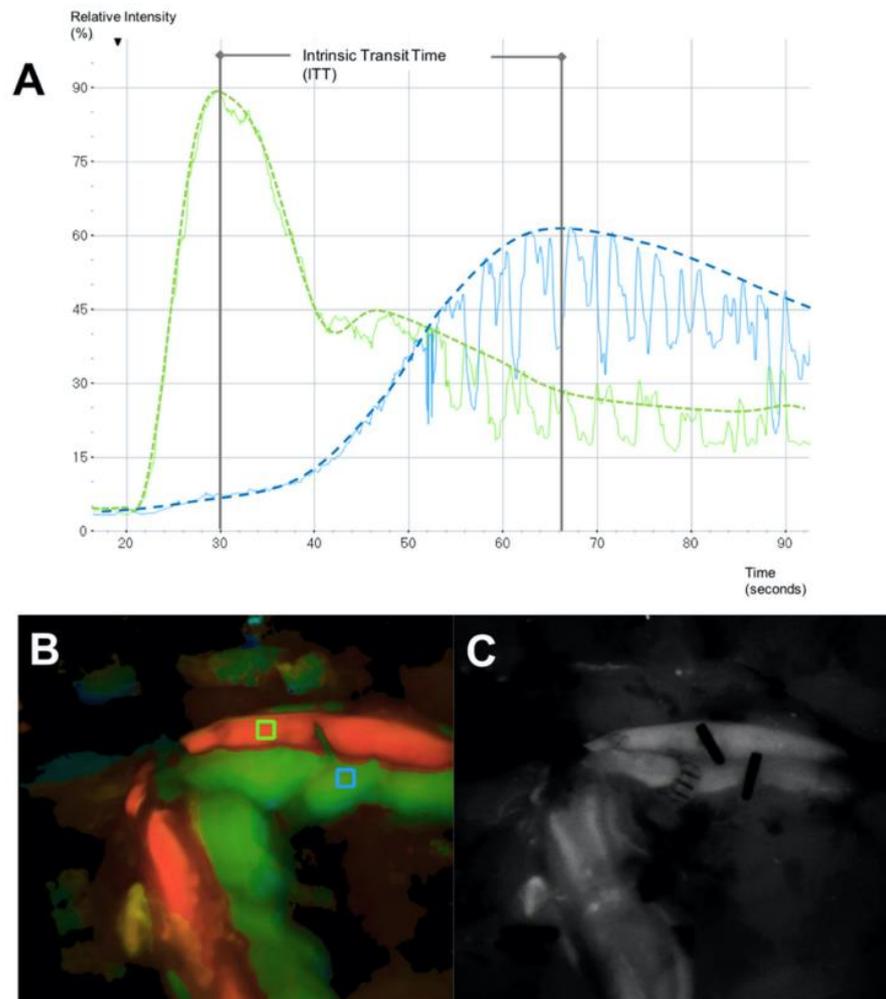


Figure 2. (A) Microvascular Indocyanine Green Angiography (mICG-A) flow curves in two selected regions of interest (ROI) (green curve: arterial flow, blue curve: venous flow). The spikes are artefacts caused by respiratory movements. (B) Delay Map obtained with FLOW800 illustrating both ROIs (green ROI placed at the artery, blue ROI placed at the vein) and picturing the two flow curves. (C) Gray-scale map of fluorescence intensity (Intensity Map) illustrating both artery and vein after anastomosis.

2.4. Vascular Resistance

Arterial vascular Resistance (*aVR*) was calculated as millimeters of mercury per milliliter per minute (mmHg/mL/min) based on a previously reported method in adherence to the Poiseuille’s Law, using the following formula: [28,29]

$$R = \Delta P/Q$$

$R = aVR$ = arterial vascular resistance, ΔP = blood pressure gradient = mean arterial blood pressure (*MAP*)–mean venous blood pressure (*MVP*). The mean venous blood pressure (*MVP*) is estimated to be close to 0 and, as a result, disregarded in the calculation of vascular resistances. This results in the following formula: [28–31]

$$aVR = MAP/aBF$$

2.5. Data Analysis and Synthesis

Descriptive analysis was performed for patient demographics. Data are shown as mean \pm standard deviation. Changes in blood flow and vascular resistance between the different time points within one group were calculated using the paired Student's *t*-test. Blood flow and vascular resistance between DIEP and ms-TRAM flaps at different time points was analyzed using an unpaired Student's *t*-test. Nonparametric data were analyzed with the Wilcoxon matched-pairs rank test within one group, whereas the Mann–Whitney U test was used for analyses of nonparametric data between DIEP and ms-TRAM flaps. The correlation of data assuming Gaussian distribution was calculated using the Pearson correlation coefficient. The Spearman's rank correlation coefficient was used for data not passing a test for normality. The significance level was set at $p < 0.05$. Three outliers (one arterial and two venous blood flow values at the recipient site (Measurement R) before anastomosis) were identified using the ROUT method ($Q = 1\%$) and appropriately excluded from statistical analysis. Statistical analyses and graphic illustrations were performed using GraphPad Prism (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA, USA).

3. Results

A total of 20 female patients receiving 24 DIEP or ms-TRAM flaps for breast reconstruction were included in this prospective study. Patients' average age was 52 years, ranging from 39 to 68 years. Fourteen flaps were harvested as DIEP (57%), and 10 as ms-TRAM (43%). Seven ms-TRAM flaps were classified as ms1-TRAM flap, and three as ms2-TRAM flap, according to the classification by Nahabedian et al. (Table 1) [32]. The median flap weight was 435 g, ranging from 299 to 1169 g. The median weight of DIEP flaps (390 g) was not significantly different from that of ms-TRAM flaps (491 g). The average flap ischemia time was 46 min. The venous coupler size ranged from 2.5 to 3.5 mm.

3.1. Blood Flow Volume (mL/min)

The average blood flow of the flap artery isolated as pedicle prior to free tissue transfer (F) was 9 ± 4 mL/min (mean \pm SD). Its venous outflow was lower (7.5 ± 3.5 mL/min), resulting in an artery-to-vein (A/V) flow ratio of 1.4 ± 0.7 . The mean blood flow of the recipient internal mammary artery and vein prior to flap anastomosis (R) was 16.9 ± 6.3 and 9.4 ± 8 mL/min, respectively. After anastomosis (AA), the arterial and venous blood flow volume was 11.3 ± 5.3 and 7.4 ± 4.1 mL/min, respectively, with an A/V flow ratio of 1.8 ± 1.3 . The arterial blood flow of the intact recipient artery (R) significantly decreased after anastomosis with the flap artery (AA) ($p = 0.002$). However, the arterial and venous blood flow of the included flaps did not significantly change after flap transfer. (Figure 3) The blood flow of the intact recipient artery (R) did not alter the blood flow of the flaps after anastomosis. There was a significant positive correlation between the arterial inflow and the venous outflow both before (F) and after anastomosis (AA) ($p < 0.05$). The arterial and venous blood flow rates before and after anastomosis in DIEP flaps were lower than in ms-TRAM flaps (Table 2). There was no correlation between the arterial blood flow volume and the flap weight. The flap ischemia time did not change the blood flow rates of the examined flaps.

3.2. Vascular Resistance (mmHg/mL/min)

The mean arterial vascular resistance (aVR) of the included flaps prior to tissue transfer (10 ± 4.2 mmHg/mL/min) did not significantly change after anastomosis (9.2 ± 5.2 mmHg/mL/min). The vascular resistance of the recipient artery, however, significantly increased from 5.4 ± 2.6 to 9.2 ± 5.2 mmHg/mL/min after anastomosis to the flap ($p < 0.001$). The average arterial vascular resistance (aVR) of DIEP flaps prior to (F) and after flap transfer (AA) was 12 ± 3.8 and 11.2 ± 5.8 mmHg/mL/min, respectively. By contrast, ms-TRAM flaps had significantly lower arterial vascular resistance values prior to (7.2 ± 3 mmHg/mL/min; $p = 0.004$) and after flap reperfusion (6.5 ± 2.3 mmHg/mL/min;

$p = 0.02$) (Figure 4 and Table 3). There was no correlation between the arterial vascular resistance and the weight of the included flaps before or after flap transfer.

Table 1. Characteristics of the included patients. Abbreviations: DIEP: deep inferior epigastric perforator; ms-TRAM: muscle-sparing transverse rectus abdominis musculocutaneous.

Patient Number	Age (Years)	Type of Flap	Flap Weight (g)	Ischemia Time (min)	Intrinsic Transit Time (s)	Hemodynamic Postoperative Complications
1	46	DIEP	459	70	37	-
2	55	ms-TRAM	340	49	46	-
		DIEP	314	53	36	-
3	57	DIEP	1036	45	27	-
4	46	ms-TRAM	344	46	50	-
5	39	ms-TRAM	1169	35	22	-
6	62	DIEP	309	37	60	-
7	49	DIEP	370	56	14	-
		ms-TRAM	310	64	25	-
8	47	DIEP	514	42	76	-
9	57	ms-TRAM	328	56	30	-
10	55	DIEP	591	54	59	-
11	51	DIEP	352	50	77	Arterial Thrombosis
12	55	ms-TRAM	464	42	28	-
		ms-TRAM	517	32	27	-
13	44	DIEP	365	44	72	-
14	56	DIEP	310	48	48	-
15	49	DIEP	688	44	63	-
16	43	DIEP	299	41	51	-
17	64	ms-TRAM	691	41	20	-
		ms-TRAM	810	40	44	-
18	68	DIEP	713	43	57	-
19	42	ms-TRAM	631	38	39	-
20	51	DIEP	410	42	52	-

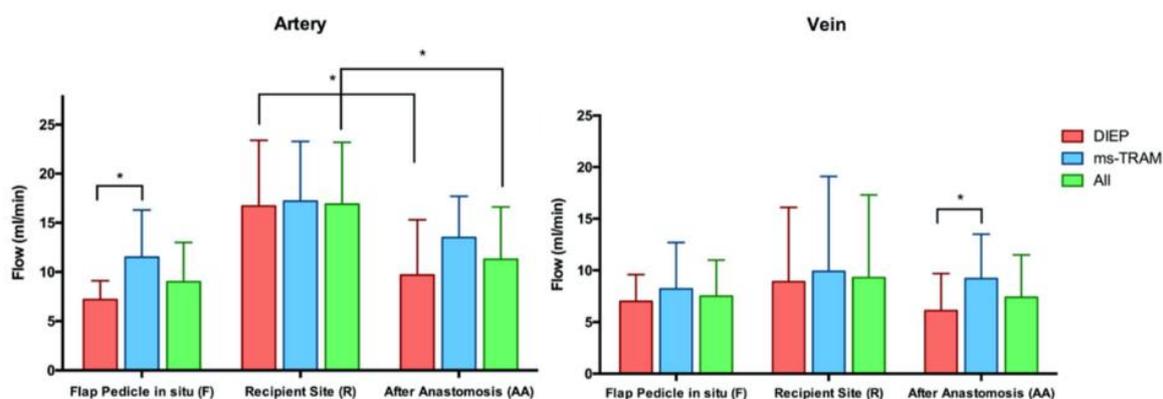


Figure 3. Arterial and venous blood flows (mL/min) at three predefined time points (F, R, AA). The bars represent means \pm standard error (* indicates significant differences).

Table 2. Comparison of the Blood flow (mL/min) of the Flap Pedicle in situ (F), of the Recipient Artery (R), and After Anastomosis (AA).

Type of Flap	No. of Flaps	Flow in mL/in (Mean ± SD)								p-Value		
		Flap Pedicle In Situ (F)			Recipient Vessel (R)		After Anastomosis (AA)			Artery vs. Vein	F vs. AA	R vs. AA
		Artery	Vein	Ratio A/V	Artery	Vein	Artery	Vein	Ratio A/V			
All	24	9 ± 4	7.5 ± 3.5	1.4 ± 0.7	16.9 ± 6.3	9.4 ± 8	11.3 ± 5.3	7.4 ± 4.1	1.8 ± 1.3	0.07 (F); 0.0001 (AA)	0.1 (A); 0.9 (V)	0.002 (A); 0.4 (V)
DIEP	14	7.2 ± 1.9	7 ± 2.6	1.1 ± 0.3	16.7 ± 6.7	8.9 ± 7.2	9.7 ± 5.6	6.1 ± 3.6	1.9 ± 1.6	0.5 (F); 0.002 (AA)	0.2 (A); 0.5 (V)	0.01 (A); 0.2 (V)
ms-TRAM	10	11.5 ± 4.8	8.2 ± 4.5	1.8 ± 1	17.2 ± 6.1	9.9 ± 9.2	13.5 ± 4.2	9.2 ± 4.3	1.7 ± 0.8	0.04 (F); 0.02 (AA)	0.1 (A); 0.5 (V)	0.1 (A); 0.9 (V)
p-value (DIEP vs. ms-TRAM)		0.02	0.5	0.06	0.85	0.96	0.07	0.04	0.8			

Bold numbers indicate significant differences.

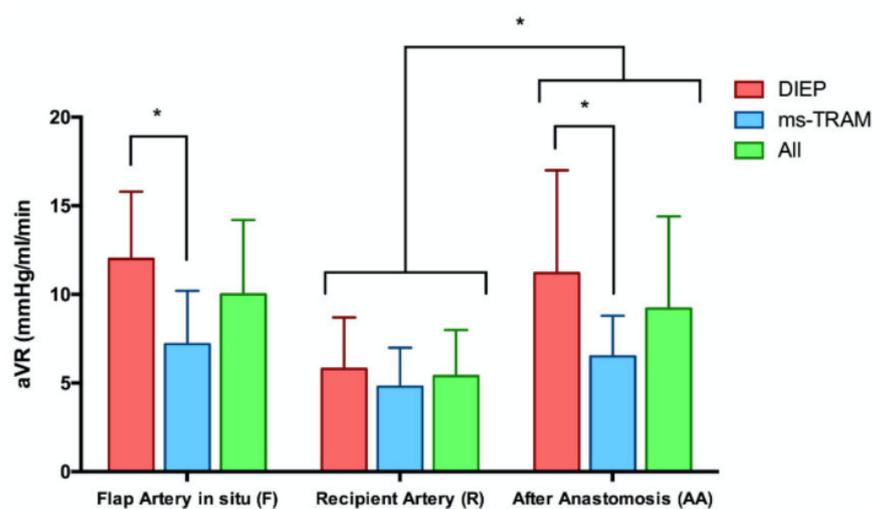


Figure 4. Arterial Vascular Resistance (aVR) at three predefined time points (F, R, AA). The bars represent means ± standard error (* indicates significant differences).

Table 3. Comparison of Arterial Vascular Resistances (mmHg/mL/min) of the flap pedicle in situ (F), of the Recipient Artery (R) and After Anastomosis (AA).

Type of Flap	Arterial Vascular Resistance (aVR) in mmHg/mL/min (Mean ± SD)			p-Value	
	Flap Artery (FA)	Recipient Artery (RA)	After Anastomosis (AA)	FA vs. AA	RA vs. AA
All	10 ± 4.2	5.4 ± 2.6	9.2 ± 5.2	0.5	0.0002
DIEP	12 ± 3.8	5.8 ± 2.9	11.2 ± 5.8	0.7	0.005
ms-TRAM	7.2 ± 3	4.8 ± 2.2	6.5 ± 2.3	0.5	0.02
p-value (DIEP vs. ms-TRAM)		0.004	0.4	0.02	

The bold numbers indicate significant differences.

3.3. Intrinsic Transit Time

The mean Intrinsic Transit Time (ITT) after flap reperfusion was 44 ± 18 s (s), ranging from 14 to 77 s. The average ITT of DIEP flaps (52 ± 18 s) was significantly higher than the average ITT of ms-TRAM flaps (33 ± 11 s) ($p = 0.005$). The average vascular resistance at the time of ITT measurements was 9 ± 4.7 mmHg/mL/min. There was a significant negative correlation between the arterial blood flow and the ITT after anastomosis ($p = 0.001$).

(Figure 5). By contrast, a significant positive correlation was seen between the arterial vascular resistance (aVR) and the ITT after anastomosis ($p = 0.0006$) (Figure 6). There was no correlation between the ITT and flap ischemia time, flap weight, or mean arterial pressure (MAP).

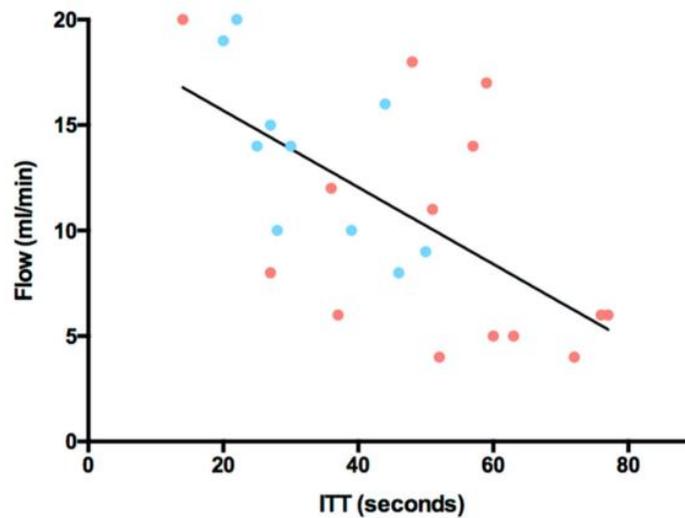


Figure 5. Arterial blood flow (mL/min) versus Intrinsic Transit Time (ITT, seconds); $y = -0.182x + 19.33$; $p = 0.001$; $r^2 = 0.3875$; red dots = DIEP flaps; blue dots = ms-TRAM flaps.

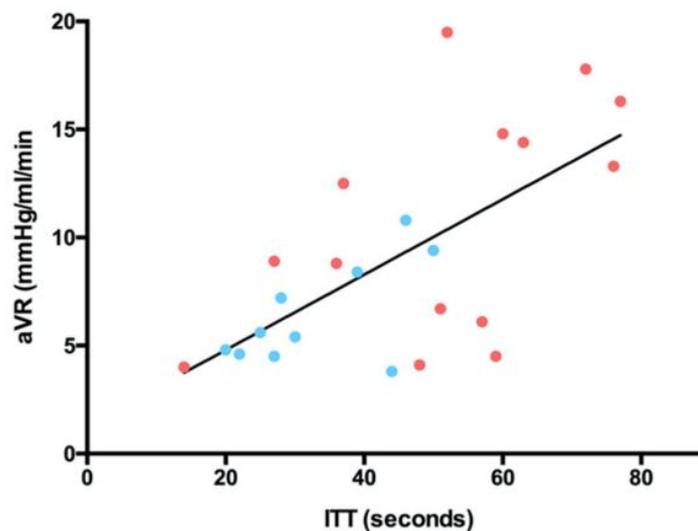


Figure 6. Arterial Vascular Resistance (aVR, mmHg/mL/min) versus Intrinsic Transit Time (ITT, seconds); $y = 0.1744x + 1.308$; $p = 0.0006$; $r^2 = 0.4196$; red dots = DIEP flaps; blue dots = ms-TRAM flaps.

Of all included free flaps, one DIEP flap required surgical revision due to a thrombotic event occurring on the fourth day after autologous breast reconstruction. The ITT of this flap was 77 s. After emergency thrombectomy, no further complication occurred. The overall flap survival rate was 100%.

4. Discussion

Numerous recently developed technologies enable the illustration and measurement of vascularity and perfusion in free flaps at a pre-, intra-, or postoperative stage, with the ultimate goal to increase their safety and efficacy [7,11,12,18,33–36]. The combination of Transit-Time Flowmetry (TTFM) and microvascular Indocyanine Green Angiography (mICG-A) is

considered a unique approach aiming to meticulously evaluate and compare the intraoperative blood flow characteristics of DIEP and ms-TRAM flaps. A recent study successfully established this combination for the detection of early venous congestion in an animal flap model [37]. However, no study so far assessed the combined potential of these techniques in a clinical setting for autologous breast reconstructions. Our results show that the overall arterial blood flow of both DIEP and ms-TRAM flaps did not significantly increase after anastomosis with the recipient internal mammary vessel. The blood flow of the intact recipient artery did not influence the arterial blood flow of the included flaps. In fact, it seemed to be the opposite. In this study, both DIEP and ms-TRAM flaps downregulated the recipient artery flow towards blood flow values of the in situ flap prior to tissue transfer. These observations are supported by other studies showing that the flow of the recipient artery can either be down- or upregulated after flap anastomosis, approximating blood flow values of the flap isolated on its pedicle before tissue transfer [19,38–40]. Lorenzetti et al. measured the blood flow of the thoracodorsal artery before and after anastomosis with ms-TRAM flaps and reported an upregulation of the recipient artery. Before anastomosis, the thoracodorsal artery had relatively low blood flow values (4.9 ± 3 mL/min) in situ. However, after anastomosis with the ms-TRAM flap, the blood flow increased (13.7 ± 5 mL/min) towards the original blood flow rate of the isolated flap pedicle in situ before tissue transfer [38]. This phenomenon was observed not only in fasciocutaneous but also in musculocutaneous and muscle free flaps and therefore seems to be irrespective of the tissue composition [40]. Previous studies reported generally different blood flow rates and vascular resistances in fasciocutaneous, musculocutaneous, muscle, and intraperitoneal flaps [31,38]. These findings support the notion that both blood flow and vascular resistance depend on the type of tissue and its relative proportion. The tissue composition determines the vascularity of each flap, which at the same time, reflects the vascular resistance. Free flaps mainly composed of muscle tissue contain a rich vascular network connected by resistance vessels, resulting in a lower vascular resistance than fasciocutaneous flaps with a rather sparse network of much smaller vessels [30,31]. In our study, ms-TRAM flaps had an average arterial blood flow of 13.5 mL/min and a vascular resistance of 6.4 mmHg/mL/min after anastomosis. By contrast, DIEP flaps showed significantly lower blood flow values and consequently a higher vascular resistance. Although both flaps were, apart from a small segment of the rectus abdominis muscle in ms-TRAM flaps, grossly composed of the same tissue, the difference in vascular resistance seemed to be a matter of vascularity. We theorize that a larger number of perforators in ms-TRAM flaps was the main reason for a lower vascular resistance, hence providing a higher overall and weight-adjusted arterial blood flow in comparison to DIEP flaps. The overall arterial inflow of the included flaps was about 1.4 to 1.8 times greater than the venous outflow. Selber et al. reported similar results in ms-TRAM and other fasciocutaneous flaps [41]. We theorize that the peripheral leakage of small blood vessels at the flap edges caused the disparity between arterial inflow and venous outflow. An A/V ratio of more than 1 seems to a certain level inevitable and needs to be considered by surgeons during free flap flow measurements.

Microvascular Indocyanine Green Angiography (mICG-A) combined with the microscope-integrated software FLOW800 provides valuable information on vascular patency and enables the real-time visualization of arterial in- and venous outflow in free flaps [42–44]. It is a matter of common pathophysiological knowledge that the alteration in blood flow, as part of the Virchow's triad, is a main contributor to thrombus formation in blood vessels [45,46]. Previous studies have already theorized that a prolonged ITT might be an indicator of low blood flow velocities, hence accounting for increased vascular resistances [27]. The combination of TTFM with mICG-A enabled to measure and detect a positive correlation of ITT with vascular resistance in free flaps. ITT, similar to blood flow, seems to depend on the flap tissue composition. In our study, the DIEP flap, which was composed of fasciocutaneous tissue, had a significantly higher average ITT (52 s) than the ms-TRAM flap (33 s), classified as musculocutaneous flap. These observations are supported by a previous study measuring a shorter ITT in muscle flaps (27.7 s) than in fasciocutaneous flaps (47.5 s) [26]. Holm et al. reported that an ITT of more than 50 s was associated with an increased risk for vascular compromise and surgical revision in free

tissue transfer procedures [27]. The study, however, showed essential methodological flaws such as a heterogenous study population with varying free flap entities. In our study, eight flaps surpassed the threshold of 50 s without any hemodynamic postoperative complication. Only one DIEP flap with an ITT of 77 s required surgical revision due to a thrombotic event several days after flap transplantation. Although this was the highest ITT of all included flaps, the scarce occurrence of just a single hemodynamic complication several days after autologous breast reconstruction did not allow drawing any correlation between a prolonged ITT and the increased risk of postoperative hemodynamic complications. To the best of our knowledge, this is the first study that measures, compares, and detects hemodynamic differences between DIEP and ms-TRAM flaps. The clinical relevance of this study is the establishment of standard values of intraoperative hemodynamic and perfusion properties of DIEP and ms-TRAM flaps. We could detect significant differences in hemodynamics properties between DIEP and ms-TRAM flaps. Flaps with abnormally high or low blood flow values, according to our newly established standard hemodynamic characteristics, made a closer intraoperative assessment of anastomotic patency necessary. We are aware that these techniques do not replace a clinical examination but rather help to improve our intraoperative decision-making process. The results of this study, however, do not provide any recommendation in terms of favoring one or the other free flap type for autologous breast reconstruction. Historically, the choice between DIEP and ms-TRAM flap has been a far more extensive topic that needs to take numerous other variables into account. Our meticulous assessment of arterial and venous blood flow, arterial vascular resistance, and ITT at crucial intraoperative time points enables the establishment of normative values. This should help to assess vascular patency especially in cases where the surgeon or devices such as a regular hand-held Doppler fail to detect a more subtle vascular compromise.

5. Conclusions

In this study, we evaluated the hemodynamic characteristics of free DIEP and ms-TRAM flaps. The combination of Transit-Time Flowmetry and microvascular Indocyanine Green Angiography enabled the qualitative and quantitative intraoperative assessment of anastomotic patency. Our study serves as fundamental work for the determination of predictive values for postoperative thrombotic events and of cut-off values that will ease intraoperative decision making in the future.

Author Contributions: Conceptualization: A.G., R.E.H. and A.A.; Investigation: A.G., R.E.H., I.L. and A.A.; Methodology: A.G., I.L. and A.A.; Project administration: A.G., R.E.H. and A.A.; Resources: R.E.H.; Supervision: R.E.H. and A.A.; Validation: A.G. and A.A.; Visualization: A.G.; Writing—original draft: A.G.; Writing—review & editing: A.G., R.E.H., I.L. and A.A. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: We acknowledge financial support by Deutsche Forschungsgemeinschaft and Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg within the funding programme “Open Access Publication Funding”.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki and approved by the Ethics Committee of Friedrich-Alexander-University of Erlangen-Nuremberg, Germany (registration number: 447_19B).

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Data Availability Statement: The datasets generated during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Acknowledgments: The present work was performed in fulfillment of the requirements for obtaining the degree “Dr. med.” for the author A.G.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

- Eisenhardt, S.U.; Momeni, A.; von Fritschen, U.; Horch, R.E.; Stark, G.B.; Bannasch, H.; Harder, Y.; Heitmann, C.; Kremer, T.; Rieger, U.M.; et al. Breast reconstruction with the free TRAM or DIEP flap—What is the current standard? Consensus Statement of the German Speaking Working Group for Microsurgery of the Peripheral Nerves and Vessels. *Handchirurgie Mikrochirurgie Plastische Chirurgie* **2018**, *50*, 248–255. [\[CrossRef\]](#)
- Cai, A.; Suckau, J.; Arkudas, A.; Beier, J.P.; Momeni, A.; Horch, R.E. Autologous Breast Reconstruction with Transverse Rectus Abdominis Musculocutaneous (TRAM) or Deep Inferior Epigastric Perforator (DIEP) Flaps: An Analysis of the 100 Most Cited Articles. *Med. Sci. Monit.* **2019**, *25*, 3520–3536. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Fritschen, U.V.; Grill, B.; Wagner, J.; Schuster, H.; Sukhova, I.; Giunta, R.E.; Heitmann, C.; Andree, C.; Horch, R.E.; Kneser, U.; et al. Quality assurance in breast reconstruction—Establishment of a prospective national online registry for microsurgical breast reconstructions. *Handchirurgie Mikrochirurgie Plastische Chirurgie* **2020**, *52*, 58–66. [\[CrossRef\]](#)
- Kengelbach-Weigand, A.; Tasbihi, K.; Strissel, P.L.; Schmid, R.; Marques, J.M.; Beier, J.P.; Beckmann, M.W.; Strick, R.; Horch, R.E.; Boos, A.M. Plasticity of patient-matched normal mammary epithelial cells is dependent on autologous adipose-derived stem cells. *Sci. Rep.* **2019**, *9*, 10722. [\[CrossRef\]](#)
- Tong, J.; Mou, S.; Xiong, L.; Wang, Z.; Wang, R.; Weigand, A.; Yuan, Q.; Horch, R.E.; Sun, J.; Yang, J. Adipose-derived mesenchymal stem cells formed acinar-like structure when stimulated with breast epithelial cells in three-dimensional culture. *PLoS ONE* **2018**, *13*, e0204077. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Jeong, W.; Lee, S.; Kim, J. Meta-analysis of flap perfusion and donor site complications for breast reconstruction using pedicled versus free TRAM and DIEP flaps. *Breast* **2018**, *38*, 45–51. [\[CrossRef\]](#)
- Beier, J.P.; Horch, R.E.; Arkudas, A.; Dragu, A.; Schmitz, M.; Kneser, U. Decision-making in DIEP and ms-TRAM flaps: The potential role for a combined laser Doppler spectrophotometry system. *J. Plast. Reconstr. Aesthetic Surg. JPRAS* **2013**, *66*, 73–79. [\[CrossRef\]](#)
- Wechselberger, G.; Rumer, A.; Schoeller, T.; Schwabegger, A.; Ninkovic, M.; Anderl, H. Free-flap monitoring with tissue-oxygen measurement. *J. Reconstr. Microsurg.* **1997**, *13*, 125–130. [\[CrossRef\]](#)
- Machens, H.G.; Mailänder, P.; Pasel, J.; Lutz, B.S.; Funke, M.; Siemes, F.; Berger, A.C. Flap perfusion after free musculocutaneous tissue transfer: The impact of postoperative complications. *Plast. Reconstr. Surg.* **2000**, *105*, 2395–2399. [\[CrossRef\]](#)
- Udesen, A.; Løntoft, E.; Kristensen, S.R. Monitoring of free TRAM flaps with microdialysis. *J. Reconstr. Microsurg.* **2000**, *16*, 101–106. [\[CrossRef\]](#)
- Ludolph, I.; Arkudas, A.; Schmitz, M.; Boos, A.M.; Taeger, C.D.; Rother, U.; Horch, R.E.; Beier, J.P. Cracking the perfusion code?: Laser-assisted Indocyanine Green angiography and combined laser Doppler spectrophotometry for intraoperative evaluation of tissue perfusion in autologous breast reconstruction with DIEP or ms-TRAM flaps. *J. Plast. Reconstr. Aesthetic Surg. JPRAS* **2016**, *69*, 1382–1388. [\[CrossRef\]](#)
- Ludolph, I.; Horch, R.E.; Arkudas, A.; Schmitz, M. Enhancing Safety in Reconstructive Microsurgery Using Intraoperative Indocyanine Green Angiography. *Front. Surg.* **2019**, *6*, 39. [\[CrossRef\]](#)
- Yuen, J.C.; Feng, Z. Monitoring free flaps using the laser Doppler flowmeter: Five-year experience. *Plast. Reconstr. Surg.* **2000**, *105*, 55–61. [\[CrossRef\]](#)
- Salmi, A.M.; Tierala, E.K.; Tukiainen, E.J.; Asko-Seljavaara, S.L. Blood flow in free muscle flaps measured by color Doppler ultrasonography. *Microsurgery* **1995**, *16*, 666–672. [\[CrossRef\]](#)
- Figus, A.; Mosahebi, A.; Ramakrishnan, V. Microcirculation in DIEP flaps: A study of the haemodynamics using laser Doppler flowmetry and lightguide reflectance spectrophotometry. *J. Plast. Reconstr. Aesthetic Surg. JPRAS* **2006**, *59*, 604–612, discussion 613. [\[CrossRef\]](#)
- Heitland, A.S.; Markowicz, M.; Koellensperger, E.; Schoth, F.; Feller, A.M.; Pallua, N. Duplex ultrasound imaging in free transverse rectus abdominis muscle, deep inferior epigastric artery perforator, and superior gluteal artery perforator flaps: Early and long-term comparison of perfusion changes in free flaps following breast reconstruction. *Ann. Plast. Surg.* **2005**, *55*, 117–121. [\[CrossRef\]](#)
- Sekido, M.; Yamamoto, Y.; Sugihara, T. Arterial blood flow changes after free tissue transfer in head and neck reconstruction. *Plast. Reconstr. Surg.* **2005**, *115*, 1547–1552. [\[CrossRef\]](#)
- Nasir, S.; Baykal, B.; Altuntas, S.; Aydin, M.A. Hemodynamic differences in blood flow between free skin and muscles flaps: Prospective study. *J. Reconstr. Microsurg.* **2009**, *25*, 355–360. [\[CrossRef\]](#)
- Malagon, P.; Carrasco, C.; Vila, J.; Priego, D.; Higuera, C. Intraoperative hemodynamic changes in the arterial blood flow measured by transit time flowmetry (TTFM) during breast reconstruction with free diep flap. *J. Plast. Reconstr. Aesthetic Surg. JPRAS* **2020**, *73*, 1775–1784. [\[CrossRef\]](#)
- Groom, R.; Tryzelaar, J.; Forest, R.; Niimi, K.; Cecere, G.; Donegan, D.; Katz, S.; Weldner, P.; Quinn, R.; Braxton, J.; et al. Intra-operative quality assessment of coronary artery bypass grafts. *Perfusion* **2001**, *16*, 511–518. [\[CrossRef\]](#)
- D'Ancona, G.; Karamanoukian, H.L.; Ricci, M.; Schmid, S.; Bergsland, J.; Salerno, T.A. Graft revision after transit time flow measurement in off-pump coronary artery bypass grafting. *Eur. J. Cardio-Thorac. Surg. Off. J. Eur. Assoc. Cardio-Thorac. Surg.* **2000**, *17*, 287–293. [\[CrossRef\]](#)
- Albäck, A.; Mäkisalo, H.; Nordin, A.; Lepäntalo, M. Validity and reproducibility of transit time flowmetry. *Ann. Chir. Gynaecol.* **1996**, *85*, 325–331.

23. Laustsen, J.; Pedersen, E.M.; Terp, K.; Steinbrüchel, D.; Kure, H.H.; Paulsen, P.K.; Jørgensen, H.; Paaske, W.P. Validation of a new transit time ultrasound flowmeter in man. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. Off. J. Eur. Soc. Vasc. Surg.* **1996**, *12*, 91–96. [[CrossRef](#)]
24. Beldi, G.; Bosshard, A.; Hess, O.M.; Althaus, U.; Walpoth, B.H. Transit time flow measurement: Experimental validation and comparison of three different systems. *Ann. Thorac. Surg.* **2000**, *70*, 212–217. [[CrossRef](#)]
25. Holm, C.; Mayr, M.; Höfner, E.; Dornseifer, U.; Ninkovic, M. Assessment of the patency of microvascular anastomoses using microscope-integrated near-infrared angiography: A preliminary study. *Microsurgery* **2009**, *29*, 509–514. [[CrossRef](#)]
26. Holzbach, T.; Artunian, N.; Spanholtz, T.A.; Volkmer, E.; Engelhardt, T.O.; Giunta, R.E. Microscope-integrated intraoperative indocyanine green angiography in plastic surgery. *Handchirurgie Mikrochirurgie Plastische Chirurgie* **2012**, *44*, 84–88. [[CrossRef](#)]
27. Holm, C.; Dornseifer, U.; Sturtz, G.; Basso, G.; Schuster, T.; Ninkovic, M. The intrinsic transit time of free microvascular flaps: Clinical and prognostic implications. *Microsurgery* **2010**, *30*, 91–96. [[CrossRef](#)]
28. Mahabir, R.C.; Williamson, J.S.; Carr, N.J.; Courtemanche, D.J. Vascular resistance in human muscle flaps. *Ann. Plast. Surg.* **2001**, *47*, 148–152. [[CrossRef](#)]
29. Warren, J.V.; Gorlin, R. Calculation of vascular resistance. *Methods Med. Res.* **1958**, *7*, 98–99. [[PubMed](#)]
30. Sasmor, M.T.; Reus, W.F.; Straker, D.J.; Colen, L.B. Vascular resistance considerations in free-tissue transfer. *J. Reconstr. Microsurg.* **1992**, *8*, 195–200. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
31. Takanari, K.; Kamei, Y.; Toriyama, K.; Yagi, S.; Torii, S. Differences in blood flow volume and vascular resistance between free flaps: Assessment in 58 cases. *J. Reconstr. Microsurg.* **2009**, *25*, 39–45. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
32. Nahabedian, M.Y.; Momen, B.; Galdino, G.; Manson, P.N. Breast Reconstruction with the free TRAM or DIEP flap: Patient selection, choice of flap, and outcome. *Plast. Reconstr. Surg.* **2002**, *110*, 466–475, discussion 467–476. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
33. Steiner, D.; Horch, R.E.; Ludolph, I.; Schmitz, M.; Beier, J.P.; Arkudas, A. Interdisciplinary Treatment of Breast Cancer After Mastectomy with Autologous Breast Reconstruction Using Abdominal Free Flaps in a University Teaching Hospital—A Standardized and Safe Procedure. *Front. Oncol.* **2020**, *10*, 177. [[CrossRef](#)]
34. Hembd, A.S.; Yan, J.; Zhu, H.; Haddock, N.T.; Teotia, S.S. Intraoperative Assessment of DIEP Flap Breast Reconstruction Using Indocyanine Green Angiography: Reduction of Fat Necrosis, Resection Volumes, and Postoperative Surveillance. *Plast. Reconstr. Surg.* **2020**, *146*, 1e–10e. [[CrossRef](#)]
35. Akita, S.; Mitsukawa, N.; Tokumoto, H.; Kubota, Y.; Kuriyama, M.; Sasahara, Y.; Yamaji, Y.; Satoh, K. Regional Oxygen Saturation Index: A Novel Criterion for Free Flap Assessment Using Tissue Oximetry. *Plast. Reconstr. Surg.* **2016**, *138*, 510e–518e. [[CrossRef](#)]
36. Rother, U.; Muller-Mohnsen, H.; Lang, W.; Ludolph, I.; Arkudas, A.; Horch, R.E.; Regus, S.; Meyer, A. Wound closure by means of free flap and arteriovenous loop: Development of flap autonomy in the long-term follow-up. *Int. Wound J.* **2020**, *17*, 107–116. [[CrossRef](#)]
37. Ritschl, L.M.; Schmidt, L.H.; Fichter, A.M.; Hapfelmeier, A.; Wolff, K.D.; Mucke, T. Multimodal analysis using flowmeter analysis, laser-Doppler spectrophotometry, and indocyanine green videoangiography for the detection of venous compromise in flaps in rats. *J. Cranio-Maxillo-Fac. Surg. Off. Publ. Eur. Assoc. Cranio-Maxillo-Fac. Surg.* **2018**, *46*, 905–915. [[CrossRef](#)]
38. Lorenzetti, F.; Suominen, S.; Tukiainen, E.; Kuokkanen, H.; Suominen, E.; Vuola, J.; Asko-Seljavaara, S. Evaluation of blood flow in free microvascular flaps. *J. Reconstr. Microsurg.* **2001**, *17*, 163–167. [[CrossRef](#)]
39. Lorenzetti, F.; Kuokkanen, H.; von Smitten, K.; Asko-Seljavaara, S. Intraoperative evaluation of blood flow in the internal mammary or thoracodorsal artery as a recipient vessel for a free TRAM flap. *Ann. Plast. Surg.* **2001**, *46*, 590–593. [[CrossRef](#)]
40. Lorenzetti, F.; Giordano, S.; Tukiainen, E. Intraoperative hemodynamic evaluation of the latissimus dorsi muscle flap: A prospective study. *J. Reconstr. Microsurg.* **2012**, *28*, 273–278. [[CrossRef](#)]
41. Selber, J.C.; Garvey, P.B.; Clemens, M.W.; Chang, E.L.; Zhang, H.; Hanasono, M.M. A prospective study of transit-time flow volume measurement for intraoperative evaluation and optimization of free flaps. *Plast. Reconstr. Surg.* **2013**, *131*, 270–281. [[CrossRef](#)]
42. Preidl, R.H.; Schlittenbauer, T.; Weber, M.; Neukam, F.W.; Wehrhan, F. Assessment of free microvascular flap perfusion by intraoperative fluorescence angiography in craniomaxillofacial surgery. *J. Cranio-Maxillo-Fac. Surg. Off. Publ. Eur. Assoc. Cranio-Maxillo-Fac. Surg.* **2015**, *43*, 643–648. [[CrossRef](#)]
43. Eguchi, T.; Kawaguchi, K.; Basugi, A.; Kanai, I.; Hamada, Y. Intraoperative real-time assessment of blood flow using indocyanine green angiography after anastomoses in free-flap reconstructions. *Br. J. Oral Maxillofac. Surg.* **2017**, *55*, 628–630. [[CrossRef](#)]
44. Hitier, M.; Cracowski, J.L.; Hamou, C.; Righini, C.; Bettega, G. Indocyanine green fluorescence angiography for free flap monitoring: A pilot study. *J. Cranio-Maxillo-Fac. Surg. Off. Publ. Eur. Assoc. Cranio-Maxillo-Fac. Surg.* **2016**, *44*, 1833–1841. [[CrossRef](#)]
45. Aschoff, L. *Thrombosis. Lectures on Pathology*; Paul, B., Ed.; Hoeber, Inc.: New York, NY, USA, 1924; pp. 253–278.
46. Bagot, C.N.; Arya, R. Virchow and his triad: A question of attribution. *Br. J. Haematol.* **2008**, *143*, 180–190. [[CrossRef](#)]

5 Anhang

5.1 Abkürzungsverzeichnis

aBF	arterielles Blutflussvolumen
aVR	arterial Vascular Resistance
CT	Computertomographie
CTA	Computertomographische Angiographie
DIEP	Deep Inferior Epigastric Perforator
fTRAM	free Transverse Rectus Abdominis Muscle
ICG-A	Indocyaningrün Angiographie
IMA	Arteria mammaria interna
IMV	Vena mammaria interna
ITT	Intrinsic Transit Time
MAD	Mittlerer Arterieller Blutdruck
MAP	Mean Arterial Pressure
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule
ms-TRAM	Muscle-sparing Transverse Rectus Abdominis Muscle
MVD	Mittlerer Venöser Blutdruck
MVP	Mean Venous Pressure
ROI	Region of Interest
TTFM	Transit-Time Flowmetry
USA	United States of America