

University of Groningen

## Clinical translation of laser speckle contrast imaging

Heeman, Wido

DOI:  
[10.33612/diss.256850700](https://doi.org/10.33612/diss.256850700)

**IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.**

*Document Version*  
Publisher's PDF, also known as Version of record

*Publication date:*  
2022

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

*Citation for published version (APA):*  
Heeman, W. (2022). *Clinical translation of laser speckle contrast imaging*. [Thesis fully internal (DIV), University of Groningen]. University of Groningen. <https://doi.org/10.33612/diss.256850700>

### Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

### Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.


Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

# NEDERLANDSE SAMENVATTING

---

**Wido Heeman**

De mensheid zit momenteel in een stroomversnelling van technologische innovatie en vooruitgang. Hierdoor is het opmerkelijk dat de huidige standard-of-care voor de beoordeling van doorbloeding al decennia onveranderd is gebleven. De wens om intra-operatief de perfusie (m.a.w. doorbloeding) van weefsel te kunnen 'zien' is nog nooit zo groot geweest vanwege de toenemende bewustwording dat adequate perfusie een essentieel onderdeel is van de orgaanfunctie en wondgenezing en het daarnaast een leidende rol speelt bij het voorkomen van mortaliteit en morbiditeit bij een veelvoud van ziektebeelden<sup>1</sup>. Momenteel bestaat intra-operatieve perfusiemeting uit de visuele beoordeling van de chirurg. Deze observaties zijn in het algemeen gebaseerd op subjectieve klinische indicatoren van weefsel vitaliteit (bijvoorbeeld weefselkleur, het bloeden van geresecteerde randen of pulserende beweging van weefsel)<sup>2</sup>. De som van deze, veelal vaag gedefinieerde, visuele hints is het 'fingerspitzengefühl' van de chirurg. Dit heeft veel tijd nodig om zich te ontwikkelen en gaat verloren met het einde van zijn of haar carrière. De subjectiviteit gaat samen met lage betrouwbaarheid en reproduceerbaarheid tussen verschillende chirurgen. Dit voedt de behoefte voor een objectieve beeldvormingsmethode die in staat is om de perfusie van organen en weefsels in real-time af te beelden<sup>3</sup>.



Omdat de staat van perfusie indicatief is voor de vitaliteit van weefsel en organen is perfusiebeeldvorming van toegevoegde waarde voor de meeste medische specialismen. Verstoring van de normale perfusietoestand is vaak een indicatie van ziekte, dreigend of direct verlies van (orgaan) functie of chronische ziekte. In de chirurgische setting wordt perfusiebeeldvorming intra-operatief gebruikt om de gevolgen van onvermijdelijke vasculaire schade veroorzaakt door de operatie en de daaruit voortvloeiende perfusie veranderingen te monitoren.

De beoordeling van perfusie door middel van beeldvorming op zichzelf heeft geen therapeutisch effect, maar het moet worden beschouwd als 'red flag' diagnostiek. Het is de taak van de chirurg om i) een gestandaardiseerd beeldvormingsprotocol uit te voeren, ii) de beelden correct te interpreteren en iii) er op een verstandige manier naar te handelen, waarbij altijd de gevolgen van chirurgisch handelen of een terughoudende observatie worden afgewogen. Alleen wanneer alle drie eerdergenoemde pijlers worden nageleefd, kan er een weloverwogen op beeldvorming gebaseerde verbetering in de klinische besluitvorming worden verwacht. Perfusiebeeldvorming fungeert als een aanvullende informatiebron van real-time informatie waar de chirurg gebruik van kan maken tijdens de klinische besluitvorming. Chirurgen voorzien van geavanceerde hulpmiddelen waarmee ze perfusie op een objectieve manier kunnen 'zien' en daarnaar kunnen handelen is de kern van de toegevoegde klinische waarde van perfusiebeeldvorming. Het handelen op de aanvullende visuele feedback kan bijvoorbeeld leiden tot verplaatsing van een colonanastomose naar het best doorbloede stuk colonweefsel, waardoor een mogelijke naadlekkage wordt voorkomen<sup>4,5</sup>. Bij transplantatie chirurgie kan bijvoorbeeld een getransplanteerde nier in de ontvanger worden geherpositioneerd om een verdraaide of afgeknelde slagader te verhelpen<sup>6</sup>. Desondanks al deze onderzoeken zijn er nog relatief weinig use-cases waarbij intra-operatieve perfusiebeeldvorming de standard-of-care is. In dit proefschrift beschrijven we de ontwikkeling en validatie van een

nieuw multi-orgaan perfusiebeeldvormingsapparaat die gebaseerd is op laser speckle contrast imaging (LSCI) technologie.

Het doel van dit proefschrift is het begrijpen, valideren en verbeteren van LSCI voor klinische perfusiebeeldvorming (deel I), het opzetten van een wetenschappelijk verantwoord beeldvormingsprotocol (deel II) en de implementatie van laparoscopische LSCI-metingen in colon chirurgie voor de bepaling van de optimale locatie voor een anastomose (deel III).


**Hoofdstuk 1** is de algemene introductie van dit proefschrift. Het geeft een overzicht van LSCI en perfusiebeeldvorming binnen de geneeskunde. Het eerste deel van dit proefschrift is gericht op het beschrijven van de basisconcepten van de technologie, de huidige klinische toepassingen en het begrijpen, valideren en verbeteren van LSCI voor perfusiebeeldvorming.

## **Deel I: Perfusiebeoordeling middels LSCI**

**Hoofdstuk 2** geeft een overzicht van de klinische toepassingen van LSCI. Het artikel geeft een uitleg over het mechanisme achter LSCI door middel van de wiskundige basisprincipes. We bespreken recente verbeteringen van LSCI met betrekking tot kwantitatieve resultaten en bewegingsartefacten. Kwantitatieve resultaten kunnen worden behaald door multi-exposure speckle toe te passen. Dit model vertoont lineariteit met de relatieve veranderingen in de stroomsnelheid van het bloed over een breed scala aan stroomsnelheden. Dit in tegenstelling tot de standaard (d.w.z. single-exposure speckle imaging) waarbij de meting minder nauwkeurig wordt bij grotere variaties in stroomsnelheid<sup>7-9</sup>. Bewegingsartefacten staan bekend als het grootste en belangrijkste probleem van LSCI. De biomedische toepassing is gebaseerd op de detectie van de beweging van rode bloedcellen met een diameter van 0.0075mm<sup>10</sup>. Deze extreem hoge gevoeligheid voor beweging is echter ook de valkuil van deze techniek. Beweging van een patiënt, meestal in de orde grote van meerdere centimeters (of 10<sup>5</sup> keer groter), overschaduwet dan de beweging van de rode bloedcellen. Dit resulteert in onbetrouwbare perfusiemetingen die sterk worden beïnvloed door de beweging van de patiënt in plaats van de beweging van de rode bloedcellen. In het verleden zijn er verschillende methodes ontwikkeld om dit probleem te verhelpen. Bijvoorbeeld door stickers te gebruiken om de beweging van de patiënt te kunnen volgen in combinatie met corrigerende beeldregistratie achteraf<sup>11</sup>. Een andere veelgebruikte methode is om de LSCI-waardes gemeten over een niet-biologisch oppervlak (bijvoorbeeld een pleister of stuk tape) te verrekenen met de LSCI-waardes van het weefsel<sup>12</sup>. Hoewel deze methodes tot op zekere hoogte effectief zijn, is het verre van real-time waardoor klinisch gebruik uitblijft. Er is nog steeds behoefte aan een robuuste, real-time bewegingscorrectie. Onze oplossing voor dit probleem wordt gepresenteerd in hoofdstuk 4, bestaande uit een real-time bewegingscompensatie en correctie op basis van multi-spectrale optical flow. Kwantificering van het signaal en robuustheid tegen bewegingsartefacten zijn de belangrijkste uitdagingen voor de klinische acceptatie van LSCI. In deze review laten we zien dat LSCI momenteel nergens standard-of-care is binnen de geneeskunde. De geringe klinische acceptatie kan het gevolg zijn van de relatieve onbekendheid van de techniek in ziekenhuizen,



het ontbreken van commercieel beschikbare LSCI-systemen of het ontbreken van kwantificering en robuustheid tegen bewegingsartefacten. Met een verbeterd LSCI-apparaat zou de technologie mogelijk kunnen worden uitgebreid naar andere medische specialismes. Dit moet uiteraard gepaard gaan met diagnostische nauwkeurigheidstudies, gestandaardiseerde beeldvorming en protocollen voor objectieve interpretatie van de gegevens.



**Hoofdstuk 3** is gericht op de validatie van LSCI voor perfusiemetingen op een *ex vivo* machine geperfundeed varkensniermodel. De monitoring van perfusie met LSCI is relevant bij een niertransplantatie, aangezien de functionele weefsels, zoals glomeruli, zich in de nierschors bevinden<sup>13-16</sup>. De validatie is uitgevoerd middels een reeks van klassieke hemodynamische experimenten. Het perfusiemodel, ontworpen door de afdeling transplantatiechirurgie van het Universitair Medisch Centrum Groningen, zorgt voor een hoge mate van controle over hemodynamische parameters, waaronder temperatuur, bloeddruk, nierweerstand, nierfunctie en vooral de arteriële flow<sup>17</sup>. Met dit model konden we de totale arteriële renale perfusie manipuleren terwijl we de corticale perfusie monitoren met LSCI. We concludeerden dat de correlatie tussen de totale arteriële renale perfusie en LSCI negatief werd beïnvloed door de herlokalisatie van de perfusie tijdens periodes van hypoperfusie. Met andere woorden, wanneer de nier onvoldoende bloedtoevoer krijgt, heeft de corticale perfusie prioriteit boven de medulla. Dit lijkt logisch omdat de nier de bloedstroom verplaatst naar de actieve weefsels om zijn vitale functie in stand te houden<sup>18</sup>. Om te bevestigen dat LSCI inderdaad de perfusie meet aan het oppervlak, werden de gegevens vergeleken met sidestream darkfield-imaging. Sidestream darkfield-imaging is een microscopiemethode die de beweging van individuele rode bloedcellen optisch kan volgen, wat resulteert in kwantitatieve bloedstroommetingen<sup>19,20</sup>. De hoge correlatie tussen sidestream darkfield-imaging en LSCI bevestigde dat LSCI de perfusie net onder het oppervlak meet. Deze studie toonde aan dat LSCI kleine veranderingen in de renale corticale microcirculatie kan detecteren met een hoge spatiele en temporele resolutie. Vervolgonderzoek naar de implementatie van LSCI tijdens transplantatiechirurgie zou kunnen bijdragen aan het vroegtijdig opstellen van een adequaat behandelplan, direct na de reperfusie van het orgaan, waardoor het acceptatie percentage van getransplanteerde organen mogelijk wordt verbeterd.

**Hoofdstuk 4** presenteert een nieuwe oplossing voor bewegingsartefacten bij LSCI-metingen in de vorm van een multi-spectrale, real-time bewegingsartefact correctie- en compensatiemodel. Dit model vormt de basis voor de in deel III beschreven onderzoeken waarbij metingen zwaar worden beïnvloed door ademhalingsartefacten en de peristaltiek van de darm. De effectiviteit van het model wordt onderzocht door een flow fantoom en een *ex vivo* geperfundeede varkensnier (uit hoofdstuk 3) te onderwerpen aan computergestuurde bewegingen. Ons nieuwe LSCI-model maakt gebruik van optical flow en de plotselinge veranderingen in LSCI-waarden om bewegingsartefacten te corrigeren en te compenseren. De beelden worden gecorrigeerd door middel van beeldregistratie en gecompenseerd door middel van een gewogen gemiddelde wat omgekeerd evenredig is aan de, door optical flow gemeten, beweging. Het model resulteert in een grote ver-

betering van de signaal-ruisverhouding en lagere overschatting van de perfusie. Hierdoor konden we onderscheid maken tussen wel- en niet-doorbloed weefsel op een bewegende nier. Dit was met het standaard LSCI-model niet mogelijk. De voordelen ten opzichte van conventionele correctiemethoden voor bewegingsartefacten zijn dat dit model real-time is en dat er geen sticker of referentiemarkering op het betreffende weefsel moet worden geplaatst<sup>11,21-24</sup>. De implementatie van dit model kan zorgen voor nieuwe toepassingen van LSCI. Zo zou het de perfusiebeeldvorming kunnen verbeteren bij patiënten die niet stil kunnen zitten of weefsels die niet stil gelegd kunnen worden. Denk hierbij aan patiënten met brandwonden die vaak rillen van de pijn of zoals tijdens laparoscopische chirurgie, beschreven in de hoofdstukken 7 t/m 10.

De onderzoeken die in deel I zijn beschreven, hebben ons laten zien dat LSCI het vermogen heeft om zelfs de kleinste veranderingen in perfusie direct te visualiseren. Het direct kunnen visualiseren van perfusie is een waardevolle toevoeging aangezien de huidige gouden standaard, het oog van de chirurg, een aanzienlijke hoeveelheid tijd nodig heeft voordat perfusieverschillen zichtbaar worden via weefselverkleuring. De voorspellende kracht van LSCI is daarom relevant bij een verstoring van de normale perfusietoestand. De studies in het eerste deel van dit proefschrift, geven aanleiding tot de volgende vraag; wat is de klinische waarde van de aanvullende visuele feedback? Dit zal in deel III worden onderzocht.

## **Deel II: Standaardisatie en reproduceerbaarheid bij fluorescentiebeeldvorming**

Het tweede deel van dit proefschrift is gericht op de standaardisatie en reproduceerbaarheid van fluorescentiebeeldvormingsprocedures. Fluorescentiebeeldvorming en LSCI zijn verschillende technieken met verschillende toepassingen, maar beide zijn optische beeldvormingsmethoden. Dit betekent dat licht (d.w.z. niet-ioniserende straling) de primaire informatiebron is die voor beeldvorming wordt gebruikt<sup>25</sup>. Hierdoor zijn alle optische beeldvormingsmethoden tot op zekere hoogte onderworpen aan dezelfde fysische principes. De principes die in dit deel worden beschreven, moeten derhalve worden geïntegreerd in fluorescentiebeeldvorming en kunnen worden geëxtrapoleerd naar LSCI-perfusiemetingen.

**Hoofdstuk 5** is een richtlijn voor klinici die klinische studies uitvoeren met fluorescentiebeeldvorming, gericht op de standaardisatie van de beeldvormingsprocedures. Fluorescentiebeeldvorming is een opkomende imaging techniek die veel voordelen heeft ten opzichte van de huidige standard-of-care<sup>26-28</sup>. Het aantal klinici dat toegang heeft tot fluorescentiebeeldvormingsystemen groeit snel, terwijl de kennis die nodig is om het juiste imaging protocol te formuleren, gestandaardiseerd uit te voeren en correct te interpreteren vaak ontbreekt. Het ontwerpen van een wetenschappelijk onderbouwd protocol vereist een basiskennis van de onderliggende fysica van fluorescentiebeeldvorming. In dit hoofdstuk worden de hoofdbestanddelen van een uniform fluorescentiebeeldvormingsprotocol dat aansluit bij de klinische behoefte besproken om te zorgen voor betrouwbare dataverzameling. Klinische acceptatie van fluorescentiebeeldvorming



vereist gestandaardiseerde en reproduceerbare data. De basis aspecten van een wetenschappelijk onderbouwde beeldvormingsprotocollen zijn reproduceerbaarheid en standaardisatie. Het artikel treedt in detail over de basiscomponenten van het protocol, zoals de klinische indicatie, het toegepaste fluorescentiebeeldvormingssysteem, speurstof, gestandaardiseerde beeldacquisitie, gegevensverwerking en beeldinterpretatie. Daarnaast wordt de benchmarking van camera-systemen beschreven, aangezien de resultaten sterk worden beïnvloed door camera eigenschappen zoals lichtgevoeligheid, dieptegevoeligheid, homogeniteit van de verlichting, belichtingstijd, resolutie en dynamisch bereik. Bovendien moeten beeldvormingsprocedures worden gestandaardiseerd met betrekking tot werkafstand, invalshoek, omgevingslicht en speurstoftoediening (d.w.z. dosis, volume, infusiesnelheid). De resultaten van de gestandaardiseerde procedure moeten worden uitgedrukt in contrast-ruisverhouding. De afbeeldingen moeten worden weergegeven met perceptueel uniforme colormaps (bijvoorbeeld Viridis)<sup>29</sup>. Deze specifiek ontworpen colormaps zullen de interobserver-overeenkomst maximaliseren. Deze bovengenoemde aspecten, vooral met betrekking tot de gestandaardiseerde beeldvormingsprocedure, moeten ook in overweging worden genomen bij het uitvoeren van een LSCI-studie.



In **Hoofdstuk 6** beschrijven we een klinische studie met de meest gebruikte perfusiebeeldvormingstechniek: indocyanine groen (ICG) fluorescentie perfusiebeeldvorming. ICG-perfusiebeeldvorming wordt al vele jaren gebruikt om de orgaanperfusie te beoordelen<sup>30</sup>. Het doel van deze studie was het ontwikkelen en implementeren van een reproduceerbaar protocol binnen de schildklierchirurgie voor ICG-perfusiebeeldvorming met de focus op standaardisatie en kwantificering. Een dergelijk model is nodig omdat de interpretatie van ICG-perfusieplaatjes subjectief (d.w.z. kwalitatieve observaties in plaats van kwantitatief) en foutgevoelig is wegens het ontbreken van een gestandaardiseerd protocol<sup>31</sup>. Uit onderzoek naar de visuele interpretatie van de chirurgen werd duidelijk dat drie van de vier chirurgen, op basis van de subjectieve visuele interpretatie, één van de patiënten met hypoparathyreoïdie verkeerd hebben ingeschat. Bovendien zou één chirurg bij vijf van de zeven patiënten zonder hypoparathyreoïdie onnodig autotransplantatie uitvoeren op basis van de subjectieve kwalitatieve beoordeling. Dit levert een nauwkeurigheid van 60% op voor het beoordelen van de levensvatbaarheid van een bijschildklier, wat de noodzaak van kwantificering en standaardisatie in beeldvormingsprocedures nogmaals benadrukt. Ons voorgestelde standaardisatieprotocol minimaliseert de ongewenste variatie in de gegevens, waardoor de kwaliteit van de gegevens toeneemt. Het kwantificeringsmodel is gebaseerd op de hypothese dat een perfusie gerelateerde complicatie, arterieel of veneus, in de aanwezigheid van een gecompromitteerde instroom of uitstroom van ICG gedetecteerd kan worden. Daarom worden de instroom-naar-uitstroomcurves beoordeeld op vijf kwantificatie-eindpunten. Het model werd geïmplementeerd in bijschildklieren tijdens thyroïdectomieprocedures om de klinische haalbaarheid te onderzoeken. Tijdens de klinische multicenter studie liet het protocol veelbelovende resultaten zien voor de preventie van hypoparathyreoïdie op basis van de voorgestelde kwantificeringseindpunten<sup>32</sup>. Er wordt momenteel een grotere vervolgstudie uitgevoerd.

### **Deel III: Laparoscopische laser speckle contrast imaging**

Het derde deel van dit proefschrift is gericht op de implementatie en klinische haalbaarheid van laparoscopische LSCI. De potentie van laparoscopische LSCI is groot gezien de toename van minimaal invasieve chirurgie wereldwijd. De ontwikkeling van laparoscopische LSCI werd in gang gezet door de wens om de incidentie van een ernstige complicatie bij colonchirurgie te verminderen: naadlekkage<sup>33</sup>. Als een patiënt naadlekkage ontwikkelt, vervuult de darminhoud de abdominale holte wat aanzienlijke morbiditeit en soms zelfs mortaliteit veroorzaakt. Naadlekkage is multifactorieel waarbij een aantal factoren buiten de macht van het chirurgisch team liggen zoals levensstijl, roken, hart- en vaatziekten en body mass index<sup>34-36</sup>. Daarnaast zijn er factoren die wel binnen het bereik van het chirurgisch team liggen zoals naleving van chirurgische standaarden en correcte anastomose-techniek<sup>37</sup>. De algemene consensus is echter dat adequate perfusie rondom de anastomose één van de belangrijkste voorwaarden is voor optimale anastomotische genezing<sup>38</sup>. Het idee van intra-operatieve perfusiebeoordeling werd geconceptualiseerd in het PerfusiX-Imaging®-project in 2014 (destijds het LapVas-Imaging-project genoemd). PerfusiX-Imaging® is ontworpen als een laparoscopisch LSCI-apparaat waarmee chirurgen de perfusie van weefsels in real-time kunnen bekijken. In het geval van de darm kunnen de afbeeldingen van het apparaat ervoor zorgen dat de anastomose in het best doorbloede stuk darm wordt geplaatst waardoor het op termijn mogelijk de incidentie van naadlekkage vermindert. De bevindingen uit de eerder beschreven hoofdstukken zijn de basis geweest voor de technologische ontwikkeling van het apparaat en worden in de volgende hoofdstukken gevalideerd in verschillende (pre-) klinische studies.

Zoals hierboven vermeld, wordt gedacht dat ischemie (d.w.z. onvoldoende bloed toevoer) op de plaats van de darmanastomose de kans op naadlekkage vergroot<sup>3,39,40</sup>. Om naadlekkage te voorkomen moet het apparaat ischemisch weefsel kunnen identificeren. **Hoofdstuk 7** valideert PerfusiX-Imaging® met behulp van lactaatmetingen in de haarvaten van de dunne darm van een varken. Het lactaatgehalte stijgt door zuurstofgebrek en is een van de meest gebruikte maatstaven voor ischemie in de wereld van geneeskunde<sup>41,42</sup>. Binnen de sportwereld staat een hoog lactaatgehalte beter bekend als verzuring. Voor dit experiment werd een ischemisch darmlusmodel gebruikt. Ischemische gebieden werden gecreëerd door het doornemen van verschillende mes-enteriale slagaders. Na een vooraf bepaalde tijd werd het lokale lactaat in de haarvaten gemeten. LSCI-perfusiebeelden en lactaatmetingen werden synchroon buiten de buikholte gemaakt direct na het creëren van de lus. Uit deze data is gebleken dat ischemie direct na het doornemen van de bloedvaten goed kan worden voorspeld door LSCI, terwijl dit pas na een half uur met het menselijk oog kon worden waargenomen. Daarnaast werd er een significante relatie gevonden tussen lokale lactaat en LSCI-waarden. PerfusiX-Imaging® is in staat real-time intra-operatieve intestinale microperfusie tekorten te visualiseren, waardoor mogelijk postoperatieve ischemische complicaties beter kunnen worden voorspeld dan enkel met het blote oog van de chirurg.





**Hoofdstuk 8** beschrijft het gebruik van PerfusiX-Imaging® voor de visualisatie van lokale darmperfusie tijdens het aanleggen van een dunne darm anastomose in een varken. De perfusie van drie segmenten werd verslechterd door het doornemen van verschillende mesenteriale slagaders. Darmuiteinden werden gebruikt om drie verschillend geperfundeerde anastomosen van de afferente en efferente lus te maken; een goed/goed doorbloede, een goed/slecht doorbloede en een slecht/slecht doorbloede anastomose. De laparoscopische PerfusiX-Imaging® setup maakte een continue beoordeling van de lokale darmperfusie mogelijk. De slechte doorbloeding rondom de anastomosen werd direct gevisualiseerd ten behoeve van de beoordeling van de perfusiestatus door de chirurg. De studie toonde aan dat middels laparoscopische LCSI een onderscheid gemaakt kan worden tussen goed- en slecht doorbloed weefsel rondom de anastomose.

De initiële klinische validatie bij mensen wordt beschreven in **hoofdstuk 9**, waar we de fundamentele vraag wilden beantwoorden: is laparoscopische LCSI in staat om de perfusie van de dikke darm te meten in de buikholte? Dit werd onderzocht door middel van de vasculaire occlusietest, een klassiek hemodynamisch experiment waarbij de slagader gedurende een korte periode werd afgeklemd. Dit zorgt ervoor dat het weefsel voor korte tijd werd onthouden van bloed, gevolgd door een reperfusie<sup>43,44</sup>. De reperfusie fase wordt gekenmerkt door een korte periode waarin de doorbloeding het basisoniveau overschrijdt. Na deze korte periode komt de doorbloeding weer op het basisoniveau. Om het LCSI-apparaat te valideren, werd dit experiment uitgevoerd op de dikke darm en vergeleken met de ischemie-reperfusie op het nagelbed van gezonde vrijwilligers. Dit laatste is veelvoudig beschreven in de wetenschappelijke literatuur. In deze prospectieve observationele multicenter studie werden in totaal veertien patiënten geïncludeerd. Daarnaast is de perfusie meting op het nagelbed uitgevoerd bij tien gezonde vrijwilligers. We laten met deze first-in-human studie zien dat de LCSI-opstelling in staat is om de perfusie van de dikke darm te meten in de buikholte. Verbeteringen met betrekking tot de beeldkwaliteit zijn nodig om klinisch bruikbaar te worden.

Het laatste hoofdstuk van dit proefschrift, **hoofdstuk 10**, beschrijft de klinische haalbaarheidsstudie SCOUT-I, waarin we de potentiële klinische waarde van PerfusiX-Imaging® perfusiemetingen binnen colonchirurgie hebben onderzocht. Er werden perfusiebeelden gemaakt van het weefsel rondom de anastomose tijdens colonresecties. Na de operatie werden de beelden aan de chirurg getoond met de vraag of ze achteraf gezien de plaats van de anastomose zouden hebben veranderd op basis van de extra informatie. In totaal zijn er zevenenzestig patiënten opgenomen in deze studie en zijn alle beeldvormende procedures succesvol uitgevoerd. De afbeeldingen tonen duidelijke perfusieverschillen wat de klinische relevantie van perfusiebeeldvorming benadrukt. Het waterscheidingsgebied (d.w.z. het gebied waar goed en slecht doorbloed weefsel samenkomen) ligt zeer dicht bij de locatie van de anastomose. De data toont aan dat chirurgen de anastomose bij een significant aantal patiënten zouden verplaatsen op basis van de LCSI-beelden. De gemiddelde aanvullende operatietijd nodig voor beoordeling van de twee beeldvormingsmomenten was beperkt tot 2.5 minuten. Dit is korter in vergelijking met ICG-fluorescentie perfusiebeeldvorming,



omdat er geen fluorescerende kleurstof injectie nodig is voor LSCI45. Het ontbreken van een kleurstof injectie bij LCSI maakt het mogelijk om herhaaldelijk en continu perfusie te meten<sup>46</sup>. De waargenomen lage inter-observer variabiliteit is veelbelovend voor deze technologie. Dit geeft aan dat, hoewel dit een kwalitatieve meting is, het collectieve oordeel van de chirurgen vrij objectief is. Ten slotte is de gemiddelde verplaatsingsafstand van 1.3 centimeter een indicatie van de delicaatheid van de plaatsing van de anastomose. Vanwege het prospectieve observationele karakter van deze studie, kunnen de gegevens alleen leiden tot speculatieve conclusies met betrekking tot naadlekkage. Daarom moet een groot interventieonderzoek worden uitgevoerd om de impact van LCSI op naadlekkage vast te stellen.

## **ALGEMENE CONCLUSIE**

Dit proefschrift beschrijft de ontwikkeling en validatie van laparoscopische LSCI. De fundamentele preklinische studies leveren bewijs dat LSCI in staat is om kleine perfusieverschillen in real-time te meten. Wanneer deze technologie wordt gebruikt in een gestandaardiseerde en reproduceerbare beeldvormingsprocedure, kan het betrouwbare perfusiemetingen opleveren die de dagelijkse klinische besluitvorming kunnen ondersteunen. De klinische waarde van laparoscopische LSCI in minimaal invasieve chirurgie moet nog worden onderzocht met behulp van interventiestudies, maar de observationele studies laten veel potentie zien. Kortom: 'LCSI is on the Move!'



## REFERENTIES

1. B. T. Phillips et al., "The Role of Intraoperative Perfusion Assessment: What Is the Current State and How Can I Use It in My Practice?" *Plast. Reconstr. Surg.* 137(2), 731–741 (2016) [doi:10.1097/01.prs.0000475765.83901.80].
2. A. Karliczek et al., "Intraoperative assessment of microperfusion with visible light spectroscopy for prediction of anastomotic leakage in colorectal anastomoses," *Color. Dis.* 12(10), 1018–1025 (2010) [doi:10.1111/j.1463-1318.2009.01944.x].
3. A. Karliczek et al., "Surgeons lack predictive accuracy for anastomotic leakage in gastrointestinal surgery," *Int. J. Colorectal Dis.* 24(5), 569–576 (2009) [doi:10.1007/s00384-009-0658-6].
4. D. K. H. Chan, S. K. F. Lee, and J. J. Ang, "Indocyanine green fluorescence angiography decreases the risk of colorectal anastomotic leakage: Systematic review and meta-analysis," *Surg. (United States)* 168(6), 1128–1137, Elsevier Inc. (2020) [doi:10.1016/j.surg.2020.08.024].
5. M. Rutegård, "Anastomotic leakage in rectal cancer surgery: The role of blood perfusion," *World J. Gastrointest. Surg.* 7(11), 289 (2015) [doi:10.4240/wjgs.v7.i11.289].
6. C. Hoffmann et al., "Intraoperative Assessment of Kidney Allograft Perfusion by Laser-Assisted Indocyanine Green Fluorescence Videography," *Transplant. Proc.* 42(5), 1526–1530, Elsevier Inc. (2010) [doi:10.1016/j.transproceed.2010.01.069].
7. A. B. Parthasarathy et al., "Robust flow measurement with multi-exposure speckle imaging," *Opt. Express* 16(3), 1975–1989 (2008).
8. O. B. Thompson and M. K. Andrews, "Tissue perfusion measurements: multiple-exposure laser speckle analysis generates laser Doppler-like spectra," *J. Biomed. Opt.* 15(2), 27015 (2010) [doi:10.1117/1.3400721].
9. L. M. Richards et al., "Intraoperative multi-exposure speckle imaging of cerebral blood flow," *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 37(9), 3097–3109 (2017) [doi:10.1177/0271678X16686987].
10. J. Zötterman et al., "Methodological concerns with laser speckle contrast imaging in clinical evaluation of microcirculation," *PLoS One* 12(3), 1–11 (2017) [doi:10.1371/journal.pone.0174703].
11. L. M. Richards et al., "Intraoperative laser speckle contrast imaging with retrospective motion correction for quantitative assessment of cerebral blood flow," *Neurophotonics* 1(1), 15006 (2014) [doi:10.1117/1.NPh.1.1.015006].
12. G. Mahé et al., "Laser speckle contrast imaging accurately measures blood flow over moving skin surfaces," *Microvasc. Res.* 81(2), 183–188 (2011) [doi:10.1016/j.mvr.2010.11.013].
13. T. W. L. Scheeren et al., "Prognostic value of intraoperative renal tissue oxygenation measurement on early renal transplant function," *Transpl. Int.* 24(7), 687–696 (2011) [doi:10.1111/j.1432-2277.2011.01258.x].
14. V. Schmitz et al., "In vivo visualization of early microcirculatory changes following ischemia/reperfusion injury in human kidney transplantation," *Eur. Surg. Res.* 40(1), 19–25 (2008) [doi:10.1159/000107683].
15. R. Hattori et al., "Direct visualization of cortical peritubular capillary of transplanted human kidney with reperfusion injury using a magnifying endoscopy," *Transplantation* 79(9), 1190–1194 (2005) [doi:10.1097/01.TP.0000160760.70984.25].
16. M. Angelescu et al., "Assessment of renal graft function by perioperative monitoring of cortical microcirculation in kidney transplantation," *Transplantation* 75(8), 1190–1196 (2003) [doi:10.1097/01.TP.0000061600.74982.0D].
17. H. Maassen et al., "Hydrogen sulphide-induced hypometabolism in human-sized porcine kidneys," *PLoS One* 14(11), 1–12 (2019) [doi:10.1371/journal.pone.0225152].

18. R. G. Evans et al., "Haemodynamic influences on kidney oxygenation: Clinical implications of integrative physiology," *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 40(2), 106–122 (2013) [doi:10.1111/1440-1681.12031].
19. A. F. J. de Bruin et al., "Sidestream dark field imaging of the serosal microcirculation during gastrointestinal surgery," *Color. Dis.* 18(3), O103–O110 (2016) [doi:10.1111/codi.13250].
20. A. F. J. de Bruin et al., "Can sidestream dark field (SDF) imaging identify subtle microvascular changes of the bowel during colorectal surgery?," *Tech. Coloproctol.* 0(0), 0, Springer International Publishing (2018) [doi:10.1007/s10151-018-1872-4].
21. G. Mahe et al., "Cutaneous microvascular functional assessment during exercise: a novel approach using laser speckle contrast imaging," *Pflugers Arch.* 465(4), 451–458 (2013) [doi:10.1007/s00424-012-1215-7].
22. L. Omarjee et al., "Optimisation of movement detection and artifact removal during laser speckle contrast imaging," *Microvasc. Res.* 97, 75–80 (2015) [doi:10.1016/j.mvr.2014.09.005].
23. S. Bahadori, T. Immins, and T. W. Wainwright, "A Novel Approach to Overcome Movement Artifact When Using a Laser Speckle Contrast Imaging System for Alternating Speeds of Blood Microcirculation,," *J. Vis. Exp.*(126) (2017) [doi:10.3791/56415].
24. B. Lertsakdadet et al., "Correcting for motion artifact in handheld laser speckle images," *J. Biomed. Opt.* 23(03), 1 (2018) [doi:10.1117/1.jbo.23.3.036006].
25. R. Weissleder, "A clearer vision for in vivo imaging: Progress continues in the development of smaller, more penetrable probes for biological imaging," *Nat. Biotechnol.* 19(4), 316–317 (2001) [doi:10.1038/86684].
26. F. Azari et al., "Intraoperative molecular imaging clinical trials: a review of 2020 conference proceedings," *J. Biomed. Opt.* 26(05), 1–22 (2021) [doi:10.1117/1.jbo.26.5.050901].
27. S. Hernot et al., "Latest developments in molecular tracers for fluorescence image-guided cancer surgery," *Lancet Oncol.* 20(7), e354–e367, Elsevier Ltd (2019) [doi:10.1016/S1470-2045(19)30317-1].
28. A. V. DSouza et al., "Review of fluorescence guided surgery systems: identification of key performance capabilities beyond indocyanine green imaging," *J. Biomed. Opt.* 21(8), 080901 (2016) [doi:10.1117/1.jbo.21.8.080901].
29. F. Cramer, G. E. Shephard, and P. J. Heron, "The misuse of colour in science communication," *Nat. Commun.* 11(1), 1–10, Springer US (2020) [doi:10.1038/s41467-020-19160-7].
30. J. T. Alander et al., "A Review of indocyanine green fluorescent imaging in surgery," *Int. J. Biomed. Imaging* 2012 (2012) [doi:10.1155/2012/940585].
31. F. Dip et al., "Consensus Conference Statement on the General Use of Near-infrared Fluorescence Imaging and Indocyanine Green Guided Surgery," *Ann. Surg.* 275(4), 685–691 (2022) [doi:10.1097/sla.0000000000004412].
32. T. Y. Sung et al., "Importance of the intraoperative appearance of preserved parathyroid glands after total thyroidectomy," *Surg. Today* 46(3), 356–362, Springer Japan (2016) [doi:10.1007/s00595-015-1216-1].
33. C. P. M. Van Helsdingen et al., "Consensus on the definition of colorectal anastomotic leakage: A modified Delphi study," *World J. Gastroenterol.* 26(23), 3293–3303 (2020) [doi:10.3748/wjg.v26.i23.3293].
34. E. F. Midura et al., "Risk factors and consequences of anastomotic leak after colectomy: A national analysis," *Dis. Colon Rectum* 58(3), 333–338 (2015) [doi:10.1097/DCR.0000000000000249].
35. H. C. Pommergaard et al., "Impaired blood supply in the colonic anastomosis in mice compromises healing," *Int. Surg.* 100(1), 70–76 (2015) [doi:10.9738/INTSURG-D-13-00191.1].
36. N. C. Buchs et al., "Incidence, consequences, and risk factors for anastomotic dehiscence after colorectal surgery: A prospective monocentric study," *Int. J. Colorectal Dis.* 23(3), 265–270 (2008) [doi:10.1007/s00384-007-0399-3].



37. S. Nachiappan et al., "Intraoperative assessment of colorectal anastomotic integrity: A systematic review," *Surg. Endosc.* 28(9), 2513–2530 (2014) [doi:10.1007/s00464-014-3520-z].
38. R. Blanco-Colino and E. Espin-Basany, "Intraoperative use of ICG fluorescence imaging to reduce the risk of anastomotic leakage in colorectal surgery: a systematic review and meta-analysis," *Tech. Coloproctol.* 22(1), 15–23, Springer International Publishing (2018) [doi:10.1007/s10151-017-1731-8].
39. L. Urbanavičius, "How to assess intestinal viability during surgery: A review of techniques," *World J. Gastrointest. Surg.* 3(5), 59 (2011) [doi:10.4240/wjgs.v3.i5.59].
40. M. Al-Taher et al., "Influence of intraoperative vasopressor use on indocyanine green fluorescence angiography: first evaluation in an experimental model," *Sci. Rep.* 11(1), 1–10, Nature Publishing Group UK (2021) [doi:10.1038/s41598-021-89223-2].
41. M. Diana et al., "Intraoperative fluorescence-based enhanced reality laparoscopic real-time imaging to assess bowel perfusion at the anastomotic site in an experimental model," *Br. J. Surg.* 102(2), 169–176 (2015) [doi:10.1002/bjs.9725].
42. M. Diana et al., "Metabolism-Guided Bowel Resection: Potential Role and Accuracy of Instant Capillary Lactates to Identify the Optimal Resection Site," *Surg. Innov.* 22(5), 453–461 (2015) [doi:10.1177/1553350615598620].
43. R. Bezemer et al., "Validation of near-infrared laser speckle imaging for assessing microvascular (re)perfusion," *Microvasc. Res.* 79(2), 139–143, Elsevier Inc. (2010) [doi:10.1016/j.mvr.2010.01.004].
44. A. Nadort et al., "Quantitative blood flow velocity imaging using laser speckle flowmetry," *Sci. Rep.* 6, 25258 (2016) [doi:10.1038/srep25258].
45. E. L. Towle et al., "Comparison of indocyanine green angiography and laser speckle contrast imaging for the assessment of vasculature perfusion," *Neurosurgery* 71(5), 1021–1023 (2012) [doi:10.1227/NEU.0b013e31826adf88].
46. J. H. Rønn et al., "Laser speckle contrast imaging and quantitative fluorescence angiography for perfusion assessment," *Langenbeck's Arch. Surg.* 404(4), 505–515, Langenbeck's Archives of Surgery (2019) [doi:10.1007/s00423-019-01789-8].





