

Aus dem Bereich Allgemein-und Viszeralchirurgie, Thoraxchirurgie, Chirurgische Onkologie  
Klinikum Saarbrücken

**Die Machbarkeit und Wirksamkeit der ICG-gesteuerten  
laparoskopischen Hepatektomie zur Reduzierung perioperativer  
Komplikationen und Verbesserung der onkologischen Ergebnisse  
Propensity Score-Matched Analysis aus Single-Center-Erfahrung**

*Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin*

der Medizinischen Fakultät

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2025

vorgelegt von: **Ghassan Batikha**

geb. am: 02.07.1985 in Damaskus, Syrien

**Doktorvater:** PD Dr. med. Thorsten Plusczyk

## Inhaltsverzeichnis:

|                                                                                        |           |
|----------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1. Abkürzungsverzeichnis .....</b>                                                  | <b>4</b>  |
| <b>2. Zusammenfassung .....</b>                                                        | <b>5</b>  |
| 2.1. Zusammenfassung.....                                                              | 5         |
| 2.2. Summary .....                                                                     | 7         |
| <b>3. Einleitung .....</b>                                                             | <b>9</b>  |
| 3.1. Die Rolle der Laparoskopie in der Leberchirurgie.....                             | 9         |
| 3.1.1. Historische Entwicklung der Laparoskopie .....                                  | 9         |
| 3.1.2. Nachteile und Vorteile der Laparoskopie im Vergleich zur Laparotomie .....      | 10        |
| 3.1.3. Einsatz der Laparoskopie in der Leberchirurgie und ihre Herausforderungen ..... | 12        |
| 3.1.4. Innovative Ansätze in der laparoskopischen Leberchirurgie .....                 | 13        |
| 3.2. Rolle von Indocyaningrün (ICG) in der laparoskopischen Leberchirurgie .....       | 17        |
| 3.2.1. Historische Entwicklung und Einsatz von Indocyaningrün (ICG) .....              | 17        |
| 3.2.2. ICG-Kinetik in der Leber .....                                                  | 18        |
| 3.2.3. Allgemeine Anwendungsgebiete in der Leberchirurgie .....                        | 18        |
| 3.2.4. Krankheitsspezifische Anwendungsgebiete in der Leberchirurgie .....             | 20        |
| 3.3. Kombination von ICG-Fluoreszenzbildgebung mit 4K-Technologie .....                | 20        |
| 3.4. Zielsetzung .....                                                                 | 21        |
| 3.4.1. Übergeordnete Zielsetzung .....                                                 | 21        |
| 3.4.2. Spezifische Forschungsfragen.....                                               | 21        |
| <b>4. Material und Methodik .....</b>                                                  | <b>24</b> |
| 4.1. Studie und Design.....                                                            | 24        |
| 4.2. Einhaltung ethischer Standards.....                                               | 25        |
| 4.3. ICG-Administration und chirurgisches Verfahren .....                              | 26        |
| 4.3.1. ICG-Administration.....                                                         | 26        |
| 4.3.2. Chirurgisches Verfahren .....                                                   | 27        |
| 4.4. Outcome-Messungen.....                                                            | 30        |
| 4.4.1. Präoperative Evaluierungen .....                                                | 30        |
| 4.4.2. Intraoperative Evaluation.....                                                  | 31        |
| 4.4.3. Postoperative Evaluation .....                                                  | 31        |
| 4.5. Statistische Analyse .....                                                        | 32        |
| <b>5. Ergebnisse.....</b>                                                              | <b>33</b> |

|                                                                                         |           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 5.1. Intraoperative ICG-Fluoreszenz-Navigation mit 4K-Overlay (Liver Light Study) ..... | 33        |
| 5.2. Perioperative Evaluierungen vor Propensity-Score-Matching .....                    | 33        |
| 5.3. Perioperative Evaluierungen nach Propensity-Score-Matching .....                   | 37        |
| 5.4. Einjährige onkologische Ergebnisse .....                                           | 41        |
| <b>6. Diskussion .....</b>                                                              | <b>43</b> |
| <b>7. Schlussfolgerung .....</b>                                                        | <b>51</b> |
| <b>8. Literaturverzeichnis .....</b>                                                    | <b>52</b> |
| <b>9. Danksagung .....</b>                                                              | <b>59</b> |
| <b>10. Lebenslauf.....</b>                                                              | <b>60</b> |
| <b>11. Declaration.....</b>                                                             | <b>63</b> |

## **1. Abkürzungsverzeichnis**

- 1. ICG:** Indocyanin-Grün
- 2. ICG4K:** ICG-Fluoreszenzbildgebung in Kombination mit 4K-Technologie
- 3. LLR:** Laparoskopische Leberresektion
- 4. K-LLR:** Konventionelle laparoskopische Leberresektion
- 5. PHBL:** Posthepatectomy bile leakage (Posthepatektomie-Gallenleckage)
- 6. PHLF:** Posthepatectomy liver failure (Posthepatektomie-Leberversagen)
- 7. R0:** Tumorfreiheit der Resektionsränder
- 8. R1:** Positive Resektionsränder
- 9. OS:** Overall Survival (Gesamtüberleben)
- 10. DFS:** Disease-Free Survival (Krankheitsfreies Überleben)
- 11. ASA:** American Society of Anesthesiologists
- 12. ISGLS:** International Study Group of Liver Surgery
- 13. CRLM:** Kolorektale Lebermetastasen
- 14. HCC:** Hepatozelluläres Karzinom
- 15. NIR/NIRF:** Nahinfrarot/Nahinfrarotfluoreszenz
- 16. PSM:** Propensity Score-Matching
- 17. BMI:** Body Mass Index
- 18. SD:** Standardabweichung
- 19. CT:** Computertomogramm
- 20. MRT:** Magnetresonanztomogramm
- 21. RBC:** Rote Blutkörperchen
- 22. AR:** Augmented Reality

## **2. Zusammenfassung**

### **2.1. Zusammenfassung**

**Titel:** Machbarkeit und Wirksamkeit der ICG-gesteuerten laparoskopischen Hepatektomie zur Reduzierung perioperativer Komplikationen und Verbesserung der onkologischen Ergebnisse Propensity Score-Matched Analyse aus Single-Center-Erfahrung

**Einleitung:** Die laparoskopische Leberresektion (LLR) hat die Leberchirurgie grundlegend verändert, da sie gegenüber konventionellen offenen Verfahren zahlreiche Vorteile bietet. Allerdings weist die konventionelle LLR (K-LLR) bestimmte Einschränkungen auf, wie die fehlende Möglichkeit, Tumoren manuell zu ertasten, sowie die Notwendigkeit einer kontinuierlichen Ultraschallführung während der Operation, was mit einem erhöhten Risiko für Komplikationen einhergehen kann. Echtzeit-Tumor-Tracking-Technologien, wie die Indocyaningrün-(ICG)-Fluoreszenzbildgebung, haben sich als vielversprechend erwiesen, um die Tumorerkennung zu verbessern und die perioperativen Ergebnisse zu optimieren.

**Ziel der Studie:** Diese Studie, bezeichnet als The Liver Light Study, untersucht die Machbarkeit und die perioperativen Ergebnisse der Kombination aus ICG-Fluoreszenzbildgebung und einem 4K-Overlay im Vergleich zur K-LLR. Dabei wird die Wirksamkeit der ICG4K-gesteuerten laparoskopischen Hepatektomie in Bezug auf die Reduzierung perioperativer Komplikationen, die Verbesserung onkologischer Ergebnisse sowie die Erreichung eines tumorfreien Resektionsrandes bei gleichzeitiger Schonung gesunden Lebergewebes bewertet.

**Methode:** Diese Studie (The Liver Light Study) ist eine prospektive, monozentrische Studie, in die 42 Patienten eingeschlossen wurden, die sich einer Kombination von ICG-Fluoreszenzbildgebung mit einem 4K-Overlay unterzogen. Diese Patienten wurden im Verhältnis 1:1 mittels Propensity-Score-Matching (PSM) mit Patienten aus retrospektiven Daten verglichen, die eine K-LLR durchlaufen hatten. Potenzielle Störfaktoren wie Geschlecht, Alter, Body-Mass-Index, Tumortyp und die Komplexität der LLR wurden für das Matching ausgewählt. Anschließend wurden die postoperativen chirurgischen und onkologischen Ergebnisse zwischen den beiden Gruppen verglichen.

**Ergebnisse:** Nach der PSM-Analyse zeigte die Gruppe, die mit einer Kombination aus ICG-Fluoreszenzbildgebung und einem 4K-Overlay operiert wurde, mehrere signifikante Vorteile gegenüber der Gruppe mit K-LLR. Die Operationszeiten waren in der ICG4K-LLR-Gruppe kürzer (155,2 Minuten vs. 196,6 Minuten,  $p=0,002$ ), der Blutverlust war geringer (300,0 ml vs. 501,2 ml,  $p=0,006$ ) und es gab weniger Bluttransfusionen (0 % vs. 14,3 %,  $p=0,011$ ). Kein Patient in der ICG4K-LLR-Gruppe wies Tumor-positive Resektionsränder auf, während dies bei 14,3 % der Patienten in der K-LLR Gruppe der Fall war ( $p=0,011$ ). Die Inzidenz von klinisch relevantem Posthepatektomie-Leberversagen ( $p=0,040$ ) und

schwerwiegenden Komplikationen ( $p=0,035$ ) war in der ICG4K-LLR-Gruppe ebenfalls signifikant niedriger. Darüber hinaus war die einjährige krankheitsfreie Überlebensrate in der ICG4K-LLR-Gruppe deutlich höher (92,3 % vs. 64,3 %,  $p=0,004$ ).

**Schlussfolgerung:** Die Kombination aus ICG-Fluoreszenzbildgebung und einem 4K-Overlay in der laparoskopischen Leberresektion, ist eine sichere und effektive Navigationsmethode, die die perioperativen chirurgischen und onkologischen Ergebnisse im Vergleich zur K-LLR verbessert.

## 2.2. Summary

**Title:** Feasibility and Effectiveness of ICG-Guided Laparoscopic Hepatectomy in Reducing Perioperative Complications and Improving Oncological Outcomes: A Propensity Score-Matched Analysis from a Single-Center Experience.

**Introduction:** Laparoscopic liver resection (LLR) has revolutionized liver surgery by offering several advantages over traditional open procedures. However, conventional LLR (K-LLR) has certain limitations, such as the inability to manually palpate tumors and the necessity of continuous ultrasound guidance during surgery, which can increase the risk of complications. Real-time tumor-tracking technologies, such as indocyanine green (ICG) fluorescence imaging, have proven to be promising in enhancing tumor detection and optimizing perioperative outcomes.

**Study Aim:** This study, referred to as The Liver Light Study, investigates the feasibility and perioperative outcomes of combining ICG fluorescence imaging with a 4K overlay (ICG4K) compared to K-LLR. The effectiveness of ICG4K-LLR is evaluated in terms of reducing perioperative complications, improving oncological outcomes, and achieving tumor-free resection margins while preserving healthy liver tissue.

**Methods:** This study (The Liver Light Study) is a prospective, single-center investigation that included 42 patients who underwent a combination of ICG fluorescence imaging with a 4K overlay. These patients were matched in a 1:1 ratio using propensity scores with patients from retrospective data who underwent K-LLR. Potential confounding factors, such as sex, age, body mass index, tumor type, and the complexity of laparoscopic liver resection, were selected for matching. Postoperative surgical and oncological outcomes were then compared between the two groups.

**Results:** After Propensity score-matched analysis, the group operated with a combination of ICG fluorescence imaging with a 4K overlay demonstrated several significant advantages compared to the group undergoing K-LLR. Operation times were shorter in the ICG4K-LLR group (155.2 minutes vs. 196.6 minutes,  $p=0.002$ ), we found reduced blood loss (300.0 ml vs. 501.2 ml,  $p=0.006$ ) and fewer blood transfusions (0% vs. 14.3%,  $p=0.011$ ). Furthermore, no patients in the ICG4K-LLR group had positive resection margins, while 14.3% of patients in the K-LLR group did ( $p=0.011$ ). The incidence of clinically relevant post-hepatectomy liver failure ( $p=0.040$ ) and major complications ( $p=0.035$ ) was also significantly lower in the ICG4K-LLR group. Additionally, the one-year disease-free survival rate was significantly higher in the ICG4K-LLR group (92.3% vs. 64.3%,  $p=0.004$ ).

**Conclusion:** The combination of ICG fluorescence imaging with a 4K overlay in laparoscopic liver resection is a safe and effective navigation system that improves perioperative surgical and oncological outcomes compared to K-LLR.

### **3. Einleitung**

#### **3.1. Die Rolle der Laparoskopie in der Leberchirurgie**

##### **3.1.1. Historische Entwicklung der Laparoskopie**

Die Entwicklung der Laparoskopie begann bereits im Jahr 1901 mit den Arbeiten von Ott und Kelling. Ott führte über einen transvaginalen Zugang eine Inspektion des Abdomens durch und bezeichnete dieses Verfahren als „Ventroskopie“ (1). Ein Jahr später, im Jahr 1902, legte der deutsche Arzt Georg Kelling erstmals bei Hunden ein Pneumoperitoneum an, um anschließend ein Zystoskop durch die Bauchwand in die Bauchhöhle einzuführen. Kelling nannte dieses Verfahren „Kölioskopie“. Beide Verfahren gelten als Vorläufer der modernen Laparoskopie (2). Im Jahr 1910 veröffentlichte der schwedische Arzt Hans Christian Jacobaeus seine Erfahrungen mit der Anwendung der Laparoskopie und Thorakoskopie beim Menschen, was als bedeutender Fortschritt für diese Technik angesehen wurde (3). Später trug der deutsche Internist Karl Kalk maßgeblich zur Weiterentwicklung der Laparoskopie bei. 1925 führte er sie in die Innere Medizin ein und veröffentlichte zwischen 1929 und 1959 mehr als 21 Arbeiten zu diesem Thema. Besonders wegweisend war seine Entwicklung einer 135°-Optik im Jahr 1929 sowie die Standardisierung eines Verfahrens, das in Lokalanästhesie mit zwei Trokaren durchgeführt werden konnte (4). 1937 berichtete der amerikanische Gastroenterologe John C. Ruddock von seinen Erfahrungen mit 500 durchgeführten Laparoskopien. Trotz dieser Fortschritte konnte sich die Laparoskopie in den USA nicht so stark verbreiten wie in Europa (5).

Im Laufe der Jahre haben zahlreiche technologische Innovationen zur Weiterentwicklung der Laparoskopie beigetragen. Zu den wichtigsten Fortschritten zählen die Glasfasertechnologie im Jahr 1958, die Kaltlichtquelle im Jahr 1962 und die Farbvideotechnologie im Jahr 1968 (4,6). In den letzten 40 Jahren hat sich das Kamerasystem mit Miniaturvideokameras, HD- und 4K-Bildqualität sowie 3D-Technologie kontinuierlich weiterentwickelt. Im Jahr 1986 wurde ein PUMA-Roboter (Programmable Universal Machine for Assembly) erfolgreich für eine neurochirurgische Biopsie im Gehirn eingesetzt (7). Seit den 1980er Jahren hat sich der Einsatz von Robotern in der Chirurgie stetig weiterentwickelt (8).

Während die Laparoskopie zunächst von Chirurgen entwickelt und von Internisten zu diagnostischen Zwecken genutzt wurde, setzten Gynäkologen sie frühzeitig zu therapeutischen Zwecken ein. So führte der Arzt Fervers bereits 1933 die erste laparoskopische Adhäsiolektomie durch, was den Weg für weitere Fortschritte in der gynäkologischen Laparoskopie ebnete (9). Ein bemerkenswerter Meilenstein war im Jahr 1980 die erfolgreiche Durchführung der ersten laparoskopischen Appendektomie durch den Gynäkologen Kurt Semm (10). 1987 konnte sich die laparoskopische Cholezystektomie als Standardverfahren zur Behandlung von Gallensteinen etablieren, wodurch die konventionelle offene Cholezystektomie zunehmend verdrängt wurde (11). In den folgenden Jahren wurden weitere laparoskopische Operationstechniken entwickelt und erfolgreich etabliert. Eine Übersicht über einige dieser Verfahren und ihre Erstbeschreiber findet sich in Tabelle 1 (4).

**Tabelle 1:** Übersicht über die Einführung Laparoskopischer Verfahren

| <b>Jahr</b> | <b>Erstbeschreiber</b> | <b>Eingriff</b>                                   |
|-------------|------------------------|---------------------------------------------------|
| 1980        | Semm                   | Laparoskopische Appendektomie                     |
| 1982        | Ger                    | Laparoskopische Hernienreparation                 |
| 1987        | Mouret                 | Laparoskopische Cholezystektomie                  |
| 1991        | Dallemagne             | Laparoskopische Fundoplikation                    |
| 1991        | Jacobs                 | Laparoskopische Kolonresektion                    |
| 1992        | Gagner                 | Laparoskopische Adrenalektomie                    |
| 1992        | Gagner                 | Laparoskopische Leber-Wedge Resektion             |
| 1996        | Azagra                 | Laparoskopische links laterale Leberteilresektion |
| 1996        | Cushieri               | Laparoskopische Pankreasteilresektion             |
| 1997        | Hüscher                | Laparoskopische Major-Hepatektomie                |

Durch die Weiterentwicklung der Technik in der Laparoskopie und die Einführung der technologischen Innovationen hat sich die Laparoskopie zu einem unverzichtbaren Verfahren in der modernen Chirurgie entwickelt, das heute in nahezu allen chirurgischen Fachgebieten Anwendung findet.

### **3.1.2. Nachteile und Vorteile der Laparoskopie im Vergleich zur Laparotomie**

Heutzutage hat sich die Laparoskopie als bevorzugte Methode etabliert. Im Vergleich zur Laparotomie weist die Laparoskopie jedoch einige Einschränkungen auf. Zu den Einschränkungen der Laparoskopie zählen:

- **Technische Anforderungen:** Die Laparoskopie setzt spezielle Instrumente, bestimmte Voraussetzungen und eine hohe chirurgische Expertise voraus. In komplexeren Fällen kann das minimalinvasive Verfahren entweder nicht anwendbar oder mit erheblichem Zeitaufwand verbunden sein, was die Sicherheit und den Erfolg des Eingriffs beeinträchtigen könnte (12).

Zudem kann der begrenzte Bewegungsradius der Instrumente den Eingriff in bestimmten Situationen erschweren und die chirurgische Präzision einschränken.

- **Begrenzte Anwendung bei bestimmten Patienten:** An erster Stelle stehen Verwachsungen, die die Anwendung der Laparoskopie einschränken, sowie bestimmte oder sehr große Tumoren, die laparoskopisch nicht entfernt werden können. In solchen Fällen stellt die Laparotomie die sicherere und effektivere Option dar. Dies wird mit steigender Expertise des Operateurs und Entwicklung der Minimal invasiven Chirurgie immer weniger zum Problem.
- **Fehlender Tastsinn und begrenztes Sichtfeld bei der Laparoskopie:** Im Gegensatz zur offenen Chirurgie fehlt dem Chirurgen bei der Laparoskopie der direkte Tastsinn. Das Verfahren basiert ausschließlich auf der visuellen Kontrolle durch die Kamera, was in bestimmten Situationen zu Herausforderungen führen kann. Zudem ist das Sichtfeld auf den Bereich beschränkt, den die Kamera erfasst. Eine Navigation in andere Areale erfordert das Umpositionieren der Kamera, was zeitaufwendig sein kann. Dagegen bietet die Laparotomie eine umfassende Übersicht über alle Bauchorgane (12, 13). Die Haptik wird aber durch das Erlernen eines Tastsinns über die Instrumente in Teilen kompensiert.

Trotz ihrer Einschränkungen bietet die Laparoskopie zahlreiche Vorteile, darunter:

- **Weniger invasiv:** Durch die kleinen Schnitte wird weniger Gewebetrauma und intraabdominelle Reizung im Vergleich zur Laparotomie erzeugt, was zu einer verkürzten Heilungszeit und weniger postoperativen Komplikationen führt (14).
- **Schnellere Erholung:** Aufgrund der minimalinvasiven Technik können sich die Patienten postoperativ schneller erholen als bei der Laparotomie. Nach der Laparoskopie sind sie in der Lage, ihre normalen Aktivitäten rascher wiederaufzunehmen (15).
- **Geringeres Risiko für Komplikationen:** Die Laparoskopie hat ein geringeres Risiko für postoperative Komplikationen wie Infektionen, Ileus, Narbenbrüche, Verwachsungen und Organverletzungen im Vergleich zur Laparotomie (15).
- **Kostenersparnis:** Die Kosten der Laparoskopie sind im Vergleich zur Laparotomie aufgrund der teureren Instrumente und längeren Operationszeiten höher. Allerdings können diese höheren Kosten durch kürzere Krankenhausaufenthalte und eine schnellere Rückkehr zur Arbeit bei laparoskopischen Eingriffen insgesamt ausgeglichen werden, sodass die Gesamtkosten im Vergleich zur Laparotomie letztlich geringer sind.

Trotz der Tatsache, dass das minimalinvasive Verfahren in den meisten Fällen bevorzugt werden sollte, ist es wichtig, bei der Wahl der Methode die individuellen Bedürfnisse sowie das Risiko des Patienten

sorgfältig zu berücksichtigen. Ein ausgewogenes Abwägen dieser Faktoren ist entscheidend, um die beste Behandlungsmethode zu bestimmen.

### **3.1.3. Einsatz der Laparoskopie in der Leberchirurgie und ihre Herausforderungen**

Obwohl laparoskopische Leberresektionen bereits 1992 erstmals beschrieben wurden, konnte sich das Verfahren nur sehr langsam durchsetzen und hat bislang nicht denselben Stellenwert erreicht wie die Laparoskopie bei anderen Organen, in denen die laparoskopische Chirurgie erhebliche Fortschritte erzielt hat (16). Dies ist auf verschiedene Faktoren zurückzuführen. Hauptgründe waren neben den hohen Kosten die anfängliche Unsicherheit bezüglich der Vorteile der Methode, die zu Beginn nicht eindeutig nachgewiesen werden konnten, sowie die hohen Anforderungen an eine spezialisierte Expertise in der komplexen Leberchirurgie und fortgeschrittene laparoskopische Fertigkeiten. Das Einsetzen der Laparoskopie in der Leberchirurgie hat sich in den letzten Jahren weltweit zunehmend verbreitet, da sie einige potenzielle Vorteile gegenüber der offenen Leberchirurgie bietet. Durch die zahlreichen Vorteile für die Patienten sowohl im Kurz- als auch im Langzeitverlauf hat die Zahl der medizinischen Zentren, die Erfahrung in der laparoskopischen Leberchirurgie besitzen, in den letzten Jahren deutlich zugenommen. Gleichzeitig hat die Komplexität der durchgeführten Eingriffe mittlerweile nahezu das Niveau der offenen Leberchirurgie erreicht (16).

Bei der Indikationsstellung zur laparoskopischen Leberresektion müssen mehrere Faktoren berücksichtigt werden, darunter die Lage der Läsion, das Ausmaß der geplanten Resektion, die Tumorgroße, die Tumorentität und die Notwendigkeit einer Rekonstruktion. Diese Faktoren spielen eine entscheidende Rolle bei der Entscheidung zwischen einem laparoskopischen und einem offenen Verfahren. Ein Beispiel für eine technisch schwierige Lage stellt eine Läsion in den posterioren und superioren Segmenten dar, insbesondere in den Segmenten VII/VIII, da dies eine erhebliche Herausforderung für die laparoskopische Leberchirurgie darstellt. Ein weiteres Beispiel sind Tumoren in der Nähe großer Blutgefäße, insbesondere Klatskin-Tumoren (Perihiläre Cholangiokarzinome). Die Rekonstruktion dieser Gefäße im Rahmen einer laparoskopischen Resektion ist technisch äußerst anspruchsvoll und erfordert eine präzise chirurgische Vorgehensweise (17,18). Neben den Herausforderungen bei der Indikationsstellung zur laparoskopischen Leberchirurgie gibt es auch andere große Herausforderungen, die sich auf die Methode und das Instrumentarium beziehen. Diese Probleme konnten größtenteils durch die Entwicklung technologischer Innovationen und die Erweiterung der Expertise der Chirurgen überwunden werden (18).

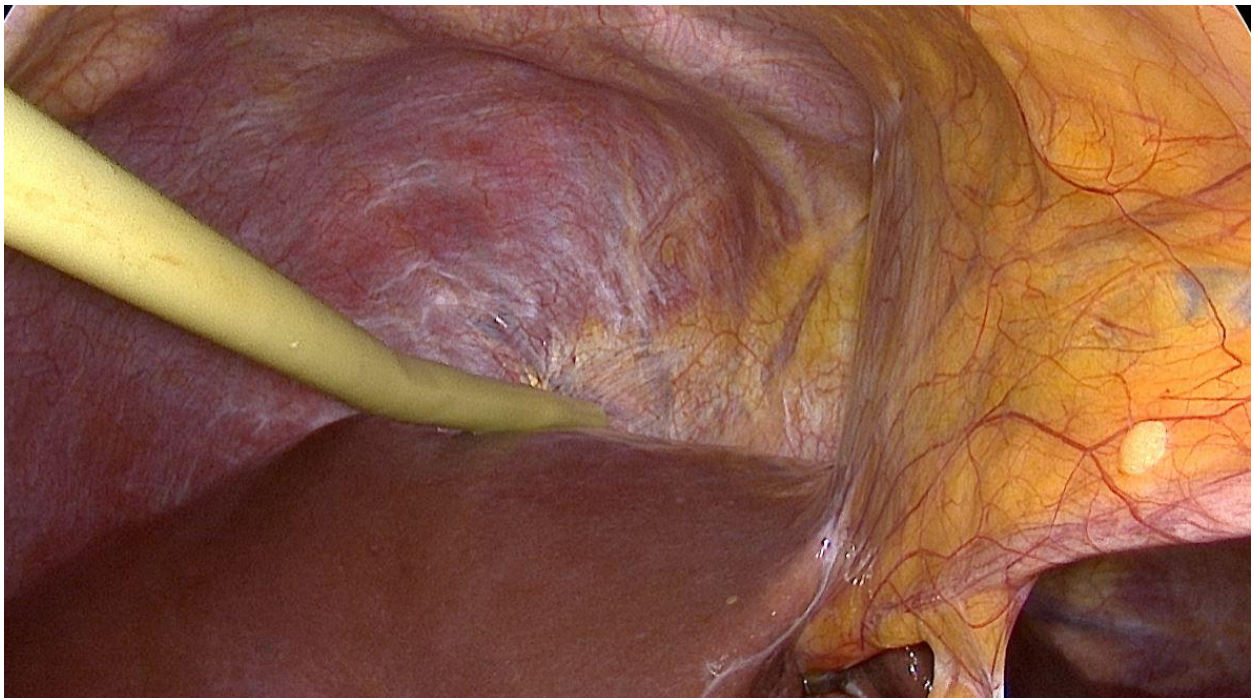
Die Weiterentwicklung in der minimalinvasiven Leberchirurgie ermöglicht mittlerweile die Durchführung komplexer Resektionen. Neue Strategien helfen bei der präzisen Identifikation von Tumoren und wichtigen Strukturen, um eine Resektion mit tumorfreiem Abstand (R0-Resektion) zu gewährleisten und gleichzeitig möglichst viel gesundes Lebergewebe zu erhalten (19). Darüber hinaus ermöglicht der Einsatz von Robotern in der Leberchirurgie, insbesondere in komplexen anatomischen Bereichen der Leber, eine verbesserte Beweglichkeit und Genauigkeit (20). Grundsätzlich konnte in randomisierten Studien gezeigt werden, dass die Ergebnisse im Vergleich zur offenen Chirurgie gleichwertig sind, die Rate an

Komplikationen aber geringer und auch die Erholung der Patienten rascher gelingt, was für den minimal invasiven Ansatz spricht (21, 22).

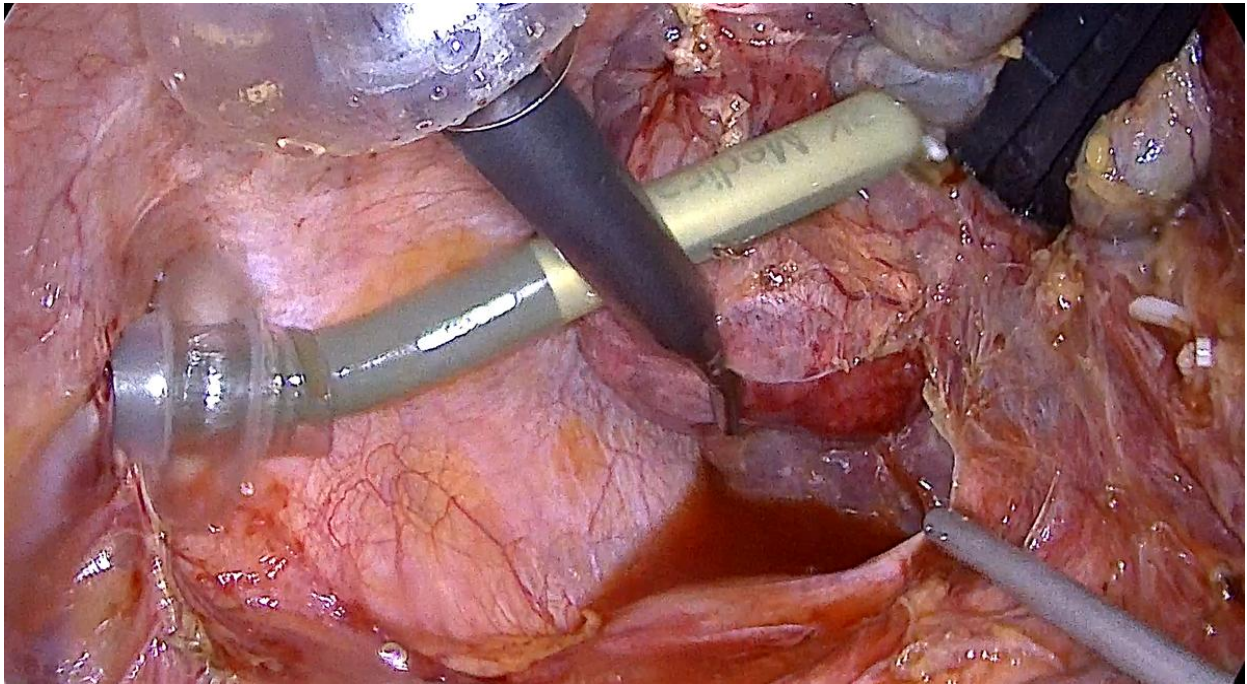
#### **3.1.4. Innovative Ansätze in der laparoskopischen Leberchirurgie**

Die Tumorentifikation und die Sicherstellung einer R0-Resektion sind die entscheidenden Hauptaspekte in der laparoskopischen und offenen Leberchirurgie. Beide müssen unbedingt intraoperativ berücksichtigt werden. Eine der größten Herausforderungen bei der laparoskopischen Leberresektion (LLR) ist die Identifikation tiefsitzender Tumoren in der Leber sowie deren Beziehung zu wichtigen Leberstrukturen wie Gefäßen und Gallengängen. Dabei sind die Ermöglichung der Echtzeitdarstellung und die dreidimensionale Wahrnehmung von entscheidender Bedeutung (19). Zur Bewältigung dieser Problematik wurden mehrere innovative Ansätze in der LLR entwickelt, um den Tumor zuverlässig zu identifizieren, eine Resektion mit R0-Resektion zu gewährleisten und gleichzeitig so viel gesundes Lebergewebe wie möglich zu erhalten. Zu den innovativen Ansätzen in der laparoskopischen Leberchirurgie zählen:

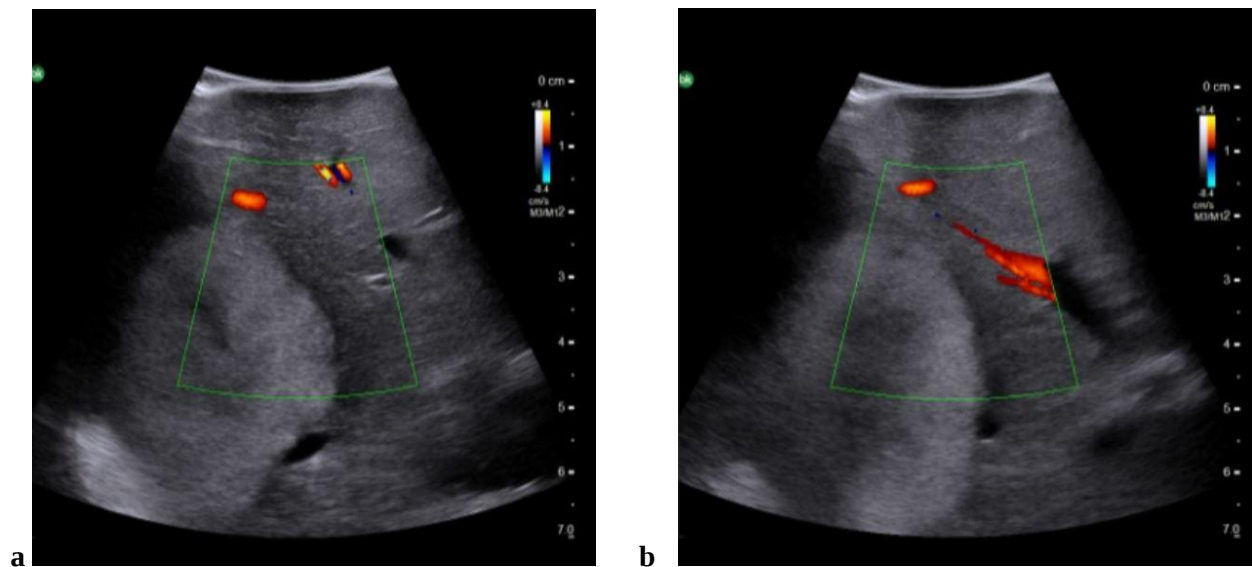
- ✚ **Intraoperative Sonographie:** Eine laparoskopische Ultraschallsonde wird verwendet, um Tumoren sowie große Gefäße und andere Leberstrukturen zu lokalisieren. Die intraoperative Anwendung von Ultraschall hat sich nicht nur als wichtiger Bestandteil der offenen, sondern auch der laparoskopischen Leberchirurgie etabliert (23, 24). (Abb. 1, 2 und 3) veranschaulichen den Einsatz des intraoperativen Ultraschalls zur Diagnostik und Lokalisation von Lebertumoren während des Eingriffs (25).



**Abb. 1:** Intraoperative Anwendung einer laparoskopischen Ultraschallsonde zur sonographischen Darstellung einer Lebermetastase im Segment VIII (Eigenes Bild).



**Abb. 2:** Intraoperativer laparoskopischer Ultraschall bei einem HCC im Segment VI (Eigenes Bild).



**Abb. 3:** Intraoperative Ultraschallbilder eines HCC im Segment VIII mit Darstellung der Beziehung zur mittleren Lebervene **a)** und **b)** (Eigene Bilder).

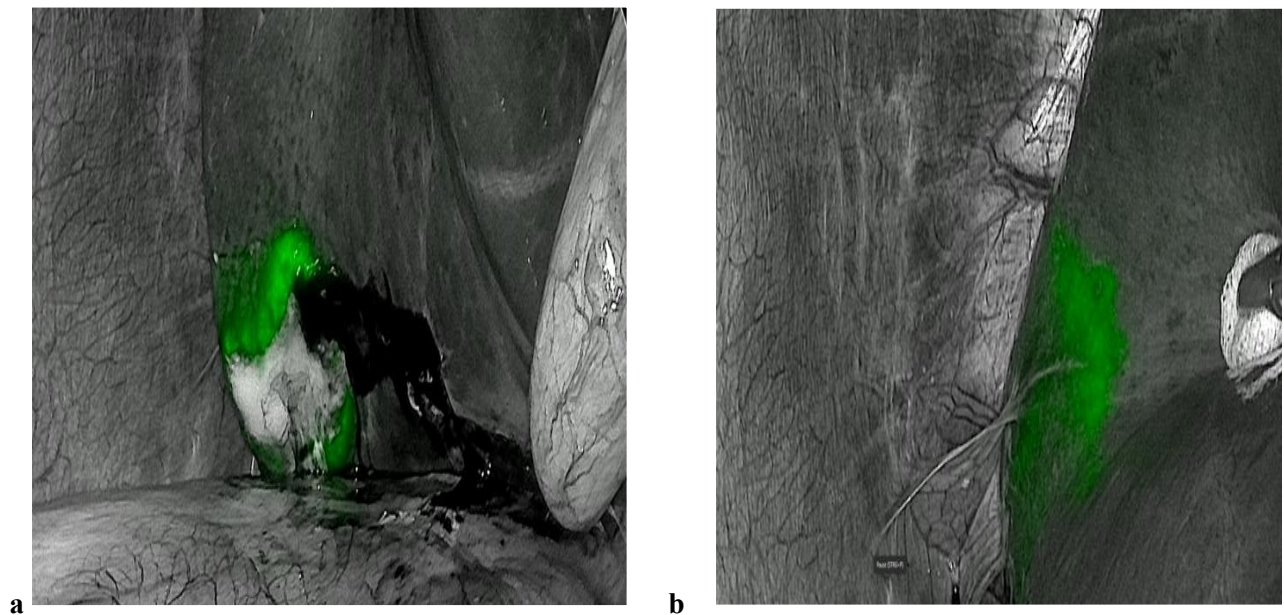
Allerdings weist diese Methode einige Einschränkungen auf:

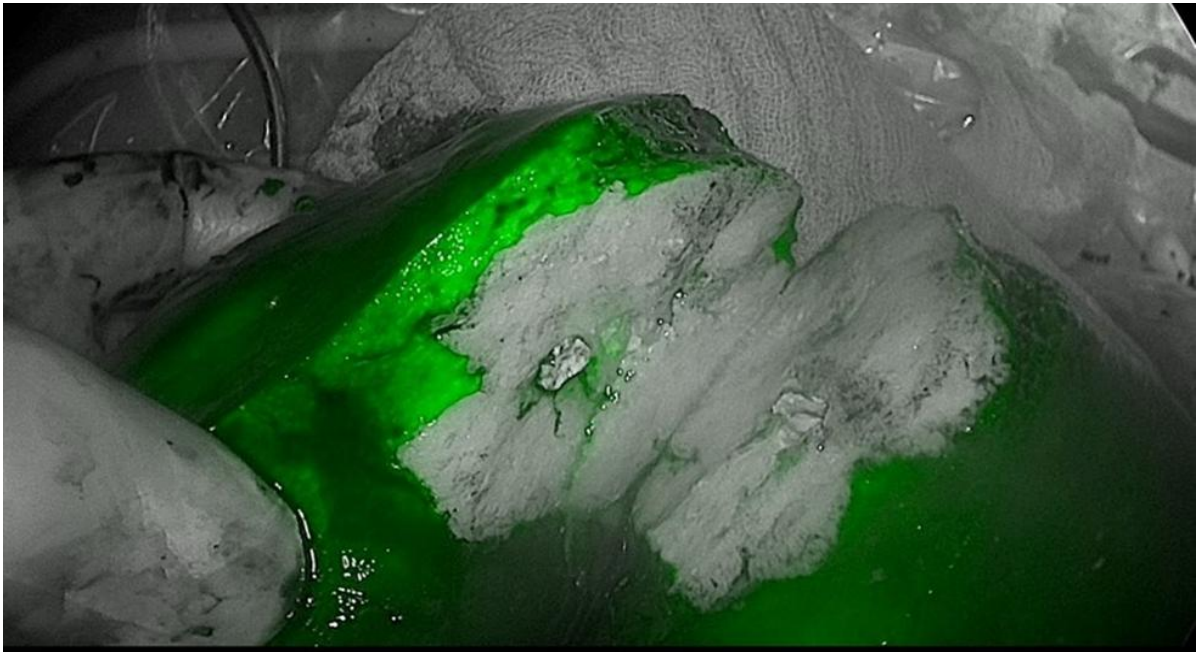
- **Eingeschränkte Bildgebung:** Eine kontinuierliche Bildgebung und eine durchgehende Lokalisation des Tumors, der Gefäße und anderer Leberstrukturen sind während der LLR nicht möglich. Dies führt zu einer suboptimalen Visualisierung, wodurch es schwieriger wird, eine R0-Resektion bei gleichzeitiger Maximierung der Parenchymreserve zu gewährleisten, was das Risiko für Rezidive, Blutungen und ein Posthepatektomie-Leberversagen (PHLF) erhöht. Zudem muss der Eingriff wiederholt unterbrochen werden,

um eine intraoperative Sonographie durchzuführen, was zu Zeitverlust und teilweise zu Orientierungsverlust führt.

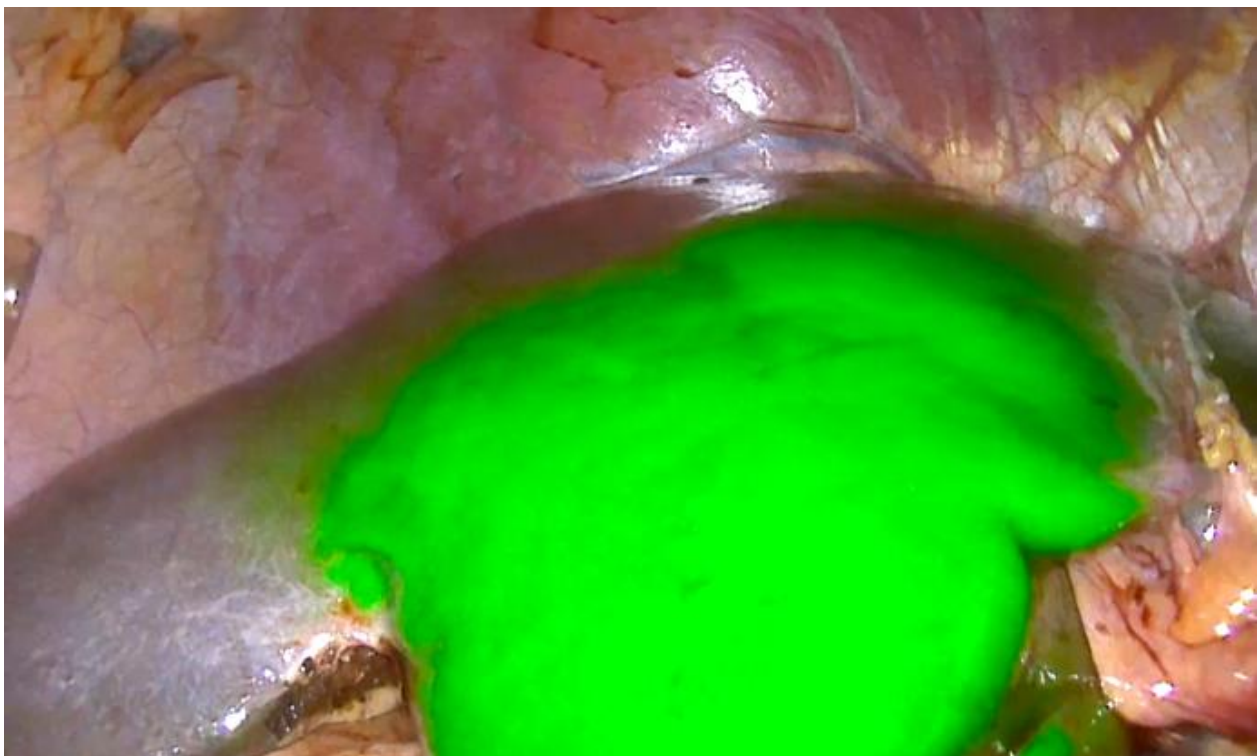
- **Technische Herausforderungen:** Die Anwendung von Ultraschall erfordert geschultes Personal und ist untersucherabhängig. Zudem kann die Qualität je nach Körperkonstitution des Patienten (Verfettung, Zirrhose, oder Fibrose) variieren, was die Konsistenz der Ergebnisse beeinflusst (26).

✚ **Fluoreszenzgestützte Bildgebung:** Die Verwendung fluoreszierender Farbstoffe wie Indocyanin-Grün (ICG) ermöglicht eine Echtzeitdarstellung der anatomischen Lebersegmente sowie die Visualisierung von Tumoren (Abb. 4). Darüber hinaus kann die Resektionsgrenze am Operationstisch überprüft werden (Abb. 5). Zudem kann sie intraoperativ die Detektion von Gallelecks verbessern und die Durchblutung des verbleibenden Lebergewebes nach der Resektion überprüfen (Abb. 6). Ihre Einschränkung liegt bei der Detektionstiefe, die bei lediglich 5–10mm ist und es wurden falsch positive wie negative Befunde beschrieben (27).

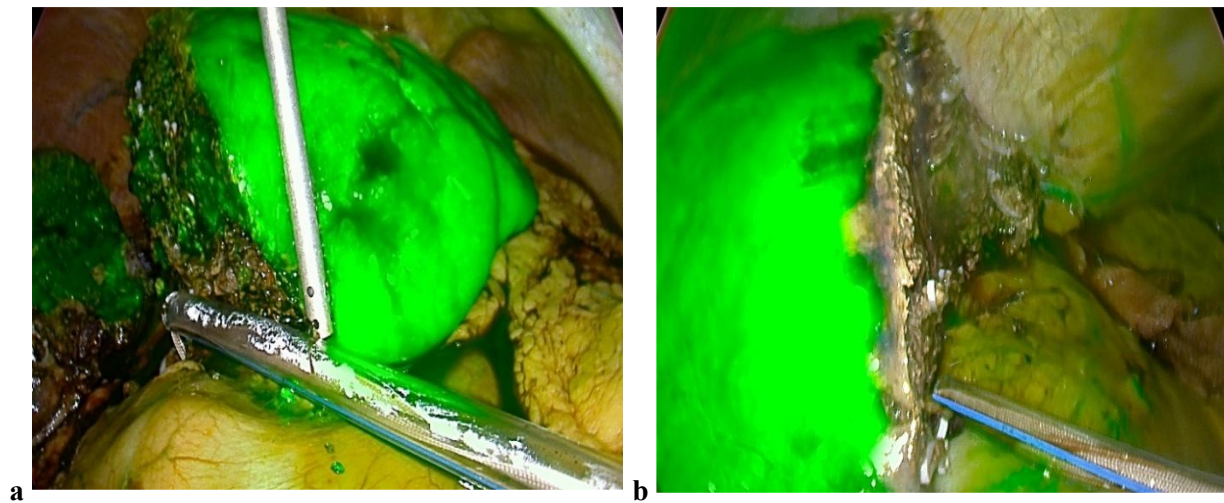




**Abb. 4:** HCC Lebersegment VII im ICG Modus mit peritumoraler Gewebeverfärbung, hier bleibt das ICG in der Zone des Übergangs zwischen gesundem und tumorbefallenem Gewebe länger im Gewebe gespeichert. **a)** posteriore Darstellung, **b)** anteriore Darstellung und **c)** Extrakorporal Durchführung vom ICG nach der Resektion vom HCC zur Überprüfung der R0-Resektion (Eigene Bilder).



**Abb. 5:** Demarkation nach Durchtrennung der afferenten Gefäße der rechten Leberseite während einer rechtsseitigen Hemihepatektomie (Eigenes Bild).



**Abb. 6:** Beurteilung der Durchblutung des verbleibenden Lebergewebes mittels direkter intraoperativer Gabe von ICG. **a)** nach Hemihepatektomie rechts und **b)** nach Hemihepatektomie links (Eigene Bilder).

✚ **Erweiterte Bildgebungstechnologien (4K Bildgebung):** Die Einführung der 4K-Bildgebung in der Laparoskopie ermöglicht eine deutlich verbesserte Bildqualität im Vergleich zur herkömmlichen HD-Technologie und führt zu einer präziseren Darstellung von Gewebe und Organen, wodurch die Durchführung komplexer Operationen erleichtert wird (28, 29). Zudem kann das Umschalten der Kamera auf den ICG-Modus eine hohe Klarheit und Detailgenauigkeit sowie eine verbesserte Visualisierung von Tumoren, Blutgefäßen und Gewebe während des Eingriffs ermöglichen.

### 3.2. Rolle von ICG in der laparoskopischen Leberchirurgie

#### 3.2.1. Historische Entwicklung und Einsatz von Indocyaningrün (ICG)

ICG wurde ursprünglich während des Zweiten Weltkriegs als Farbstoff für die Fotografie entwickelt, um die Bildqualität bei Schwarz-Weiß-Aufnahmen, insbesondere bei der Luftaufklärung und der Dokumentation militärischer Aktivitäten, zu verbessern. 1957 wurde ICG erstmals an der Mayo Clinic für die Humanmedizin getestet. Nach der FDA-Zulassung im Jahr 1959 fand ICG zunächst Anwendung in der Leberfunktionsdiagnostik und später auch in der Kardiologie (30).

Seit den 1980er Jahren führten die Entwicklung neuer Kameras und photometrischer Messgeräte zu erheblichen technischen Fortschritten, die viele der anfänglichen Herausforderungen bei der Anwendung von ICG lösten.

Ein Beispiel für die Verwendung von ICG ist die Sentinel-Lymphknotenmarkierung in der Gynäkologie, bei der der Farbstoff hauptsächlich in den Gebärmutterhals (Cervix) injiziert wird, seltener direkt in das Endometrium. Ein weiteres Beispiel ist die Fluoreszenzangiografie, bei der ICG intravenös appliziert wird, um Lebergewebe und Tumoren darzustellen. Zusätzlich wird ICG häufig zur Visualisierung von Blutgefäßen eingesetzt, insbesondere zur Beurteilung der Durchblutung von Gewebe während und nach

chirurgischen Eingriffen, um die Vitalität von Organen und Geweben zu überprüfen und das Risiko von Ischämien zu verringern.

Moderne Bildverarbeitungsplattformen sind in der Lage, das normal sichtbare Operationsbild mit dem Fluoreszenzmodus im Nah Infrarotbereich in Echtzeit zu kombinieren (31).

### **3.2.2. ICG-Kinetik in der Leber**

ICG ist ein inertes Fluorophor, das nach intravenöser Applikation an Plasmaproteine bindet und im gesamten Körper nachweisbar ist. Die Plasmahalbwertszeit beträgt bei normaler Leberfunktion 150 bis 180 Sekunden. Anschließend wird ICG über aktiven Transport in die Hepatozyten aufgenommen. Etwa 8 bis 10 Minuten nach der Aufnahme in die Hepatozyten wird ICG unkonjugiert biliär ausgeschieden. Diese Eigenschaften ermöglichen in der Leberchirurgie die intraoperative Darstellung durchbluteter Segmente und Gallengänge sowie die Detektion von Lebertumoren.

Um ICG für das bloße Auge sichtbar zu machen, wird eine Nahinfrarot(NIR)-Lichtquelle (600–900 nm) mit Filtersystemen benötigt, die von verschiedenen Herstellern für die offene und minimal-invasive Chirurgie angeboten werden. Die Standarddosis für die klinische Anwendung von ICG liegt bei 0,1 bis 0,5 mg/kg und damit deutlich unterhalb der Toxizitätsschwelle (31).

### **3.2.3. Allgemeine Anwendungsgebiete in der Leberchirurgie**

Mit den Entwicklungen in der Kameratechnologie hat sich die Anwendung von ICG in den letzten Jahren deutlich erhöht. ICG findet aktuell in der Leberchirurgie vielfältige Anwendungen, die eine verbesserte Visualisierung und eine präzisere Durchführung von Eingriffen ermöglichen. Zu den allgemeinen Anwendungsmöglichkeiten in der Leberchirurgie gehören:

#### **➤ Identifikation des peritumoralen Gewebes**

Durch die ICG-Färbung können Läsionen intraoperativ besser nachgewiesen und die Resektionsgrenzen präziser festgelegt werden. Dies ist besonders vorteilhaft in der laparoskopischen Leberchirurgie, da hier die palpatorische Kontrolle entfällt und der wiederholte intraoperative Ultraschall zeitaufwendig ist. Die ICG-Färbung ermöglicht eine Echtzeitdarstellung der Läsionen während der Operation, im Gegensatz zur intraoperativen Ultraschallkontrolle. Zusätzlich können nach ICG-Färbung auch kleine Läsionen detektiert werden, die im präoperativen Computertomographie oder Magnetresonanztomographie nicht sichtbar sind (19), was die hohe Sensitivität der Methode unterstreicht (Abb. 4 und 7).

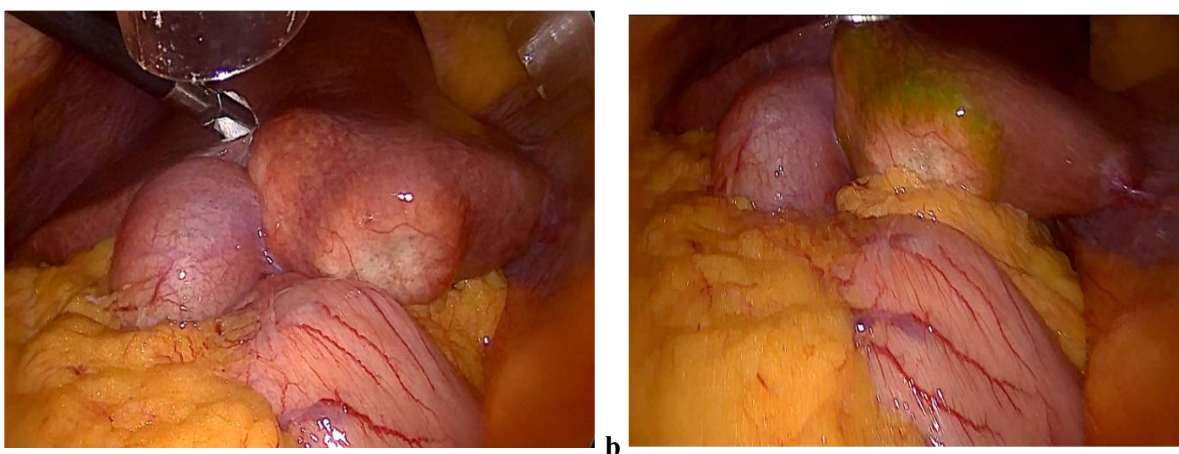
#### **➤ Visualisierung von Organperfusion und Segmentanatomie („counterperfusion staining“)**

Um ICG für das bloße Auge sichtbar zu machen, wird eine Nahinfrarot(NIR)-Lichtquelle (600–900 nm) mit Filtersystemen benötigt, die von verschiedenen Herstellern für die offene und

minimal-invasive Chirurgie angeboten werden (31). Wenige Minuten nach der Injektion von ICG färben sich durchblutete Lebersegmente homogen. Dadurch können nach dem Abklemmen der Glisson-Pedikeln bzw. eines Leberlappens die anatomischen Segmentgrenzen in Echtzeit visualisiert werden. Bei einer gesunden Leber ist die Demarkation eines Lappens nach Durchtrennung der afferenten Gefäße auch ohne ICG meist gut auf der Leberoberfläche erkennbar. Bei einer cholestatischen Leber oder nach Regenerationsvorgängen hingegen ist die Cantlie-Linie gelegentlich mit bloßem Auge nicht so gut sichtbar wie nach der Applikation von ICG (Abb. 5, 32-34).

#### ➤ **Cholangiographie und Detektion von Gallelecks**

ICG hat sich als äußerst hilfreich bei der intraoperativen Detektion von Galleleckagen erwiesen. Durch die Fluoreszenztechnologie kann ICG präzise die Gallengänge visualisieren, indem es intravenös (oder Cholangiographie) injiziert und in den Gallenwegen angereichert wird. Während der Operation lässt sich das ICG mit der speziellen Fluoreszenzkamera erkennen, die eine klare Darstellung von Galleflüssen ermöglicht. Dies ist besonders wertvoll bei der frühzeitigen Erkennung von undichten Stellen oder Leckagen, die möglicherweise zu schwerwiegenden postoperativen Komplikationen führen könnten. Diese kann ICG entweder direkt in den Gallengang injiziert oder die biliäre Ausscheidungsphase genutzt werden (35).



**Abb. 7:** HCC im Lebersegment IVb vor und nach der Aktivierung des ICG-Modus an der Kamera. Durch die präoperative Gabe von ICG konnte der Tumor mit einer Verfärbung des peritumoralen Gewebes visualisiert werden. **a)** konventionelles Kamerabild und **b)** Fluoreszenzbildfusion (Eigene Bilder).

### **3.2.4. Krankheitsspezifische Anwendungsgebiete in der Leberchirurgie**

Die größten Erfahrungen mit ICG in der Leberchirurgie gibt es beim Hepatozelluläres Karzinom (HCC) und kolorektalen Lebermetastasen. ICG kann jedoch in allen Fällen eingesetzt werden, in denen Tumoren vermutet werden, auch bei solchen, bei denen zunächst ein gutartiger Tumor wie ein Adenom angenommen wird. Der Einsatz von ICG ist besonders vorteilhaft, da es in der intraoperativen Diagnostik genutzt werden kann, um Tumore und deren Ausbreitung präzise zu visualisieren. Dadurch lässt sich der Resektionsrand genauer bestimmen, sodass sichergestellt wird, dass das gesamte Tumorgewebe entfernt wird (19, 37-39). Die Sensitivität der Nahinfrarotfluoreszenz (NIRF) bei Lebertumoren oder Metastasen liegt bei 92 %, und der positiv-prädiktive Wert beträgt 75 %, was deutlich höher ist als bei der präoperativen CT-Untersuchung oder der intraoperativen Inspektion bzw. Ultraschalluntersuchung. Die höchste Sensitivität (100 %) wurde bei der Kombination von NIRF und intraoperativem Ultraschall erreicht. Dies ist ein wichtiger Schritt bei der Charakterisierung von Leberknoten und der Suche nach zusätzlichen Oberflächenläsionen, die in der präoperativen radiologischen Untersuchung nicht erkannt wurden. Diese Methode trägt entscheidend zur erfolgreichen Behandlung von Leberkrebs im frühen Stadium bei, indem sie eine sichere, minimalinvasive und kostengünstige Technik bietet (36).

### **3.3. Kombination von ICG-Fluoreszenzbildgebung mit 4K-Technologie**

Die 4K-Technologie bietet eine Bildauflösung von 3840 x 2160 Pixeln, was viermal höher ist als die traditionelle HD-Qualität. Diese erhöhte Bildqualität ermöglicht eine deutlich klarere und schärfere Darstellung der anatomischen Details, was für die operative Präzision von entscheidender Bedeutung ist. Ein weiterer Vorteil der 4K-Technologie ist die verbesserte Tiefenwahrnehmung, die insbesondere bei der laparoskopischen Leberchirurgie von großer Bedeutung ist, da diese häufig mit Herausforderungen bei der Tiefenabschätzung verbunden sind (28, 29).

Die Kombination der ICG-Fluoreszenzbildgebung mit der 4K-Technologie kann die Verbesserung der chirurgischen Ergebnisse ermöglichen. Da der Tastsinn bei der laparoskopischen Leberchirurgie fehlt, bietet diese Methode eine kontinuierliche, echtzeitnahe visuelle Kontrolle der Tumorumlage während der Resektion. Durch den Einsatz dieser kombinierten Technik können Chirurgen die Lebertumoren nicht nur präzise identifizieren, sondern auch die R0-Resektionsrate signifikant erhöhen. Dies ermöglicht eine gezielte und sicherere Resektion, was nicht nur die Komplikations- und Rezidivraten senken, sondern auch die Gesamtüberlebensrate der Patienten steigern könnte.

### 3.4. Zielsetzung

Der heutige Standard in der Laparoskopischen Leberchirurgie ist die Nutzung einer HD/4K-Videoplattform in Kombination mit intraoperativer Sonographie mit laparoskopischem Ultraschallkopf. Diese Technik wird in dieser Studie als konventionelle laparoskopische Leberresektion (K-LLR) bezeichnet und trägt dazu bei, das Problem des fehlenden Tastsinns weitgehend zu lösen. Allerdings weist diese Methode wie o. g. ihre Einschränkungen auf. Der Einsatz der ICG-Fluoreszenzbildgebung in Kombination mit 4K-Technologie (ICG4K-LLR) bietet zahlreiche Vorteile (19). Diese Kombination hat das Potenzial, die positiven Effekte der einzelnen Technologien zu verstärken.

Die Zielsetzung der Dissertation „Die Machbarkeit und Wirksamkeit der ICG-gesteuerten 4K laparoskopischen Hepatektomie zur Reduzierung perioperativer Komplikationen und Verbesserung der onkologischen Ergebnisse“ besteht darin, die ICG4K-LLR mit der K-LLR zu vergleichen und zu bewerten, ob der Einsatz von ICG-Fluoreszenz in Kombination mit 4K-Technologie im Vergleich zur alleinigen Nutzung der intraoperativen Sonographie bei der Leberresektion die perioperativen Komplikationen reduziert und langfristig die onkologischen Ergebnisse verbessert.

Die Dissertation verfolgt mehrere wesentliche Ziele, die im folgenden Abschnitt detailliert erläutert werden:

#### 3.4.1. Übergeordnete Zielsetzung

Die primäre Zielsetzung dieser Arbeit besteht im Vergleich der intraoperativen Tumordetektion, der sicheren Resektion sowie der intra- und postoperativen Komplikationen zwischen der ICG4K-LLR- und der K-LLR Methode. Dabei liegt der Fokus darauf, zu klären, ob die ICG4K-LLR-Methode der K-LLR Methode überlegen ist.

#### 3.4.2. Spezifische Forschungsfragen

Damit die Zielsetzung erreicht wird, wird die Dissertation folgende spezifische Forschungsfragen adressieren:

##### A. Hauptfragestellung:

- **Intraoperative Tumordetektion:** Hier wird die Frage aufgeworfen, inwieweit der Tumor intraoperativ mithilfe der ICG-Fluoreszenz im Vergleich zur Sonographie sichtbar gemacht werden kann. Diese Fragestellung ist entscheidend, um die Vorteile der ICG4K-LLR-Methode im Vergleich zur K-LLR zu bewerten, insbesondere bei der Identifikation von kleinen, schlecht sichtbaren oder atypischen Tumoren.
- **Resektionsqualität:** Welche Auswirkungen hat der Einsatz von ICG4K-LLR im Vergleich zur K-LLR auf die Häufigkeit des R1-Resektionsstatus (positiver Resektionsrand)? Diese Frage wird durch die Analyse histologischer Ergebnisse untersucht, um die Wirksamkeit der Methode beurteilen zu können. Eine signifikante Reduktion der R1-Resektion wäre

von großer Bedeutung für die Methode, da sie die Prognose der Patienten erheblich beeinflussen kann.

- **Einjährige onkologische Ergebnisse:** Ein wichtiges Ziel dieser Dissertation die Betrachtung des onkologischen Ergebnisses. Es wird angenommen, dass eine verbesserte Tumoridentifikation und eine R0-Resektion langfristig zu besseren onkologischen Ergebnissen führen könnte. Die Dissertation analysiert insbesondere die einjährige krankheitsfreie Zeit (DFS) sowie das Gesamtüberleben (OS) nach der Operation in den beiden Gruppen (ICG-LLR vs. K-LLR).

#### **B. Nebenfragestellung:**

- **Intraoperative Evaluation:** Der intraoperative Ablauf spiegelt die Effektivität der Methode wider, weshalb eine gründliche intraoperative Evaluation der Resektion von großer Bedeutung ist. Wichtige Messgrößen umfassen die Operationsdauer, den Blutverlust und die Anzahl der transfundierten roten Blutkörperchen. Diese Parameter werden in der Dissertation im Vergleich zwischen beiden Methoden analysiert.
- **Perioperative Komplikationen:** Die R0-Resektion von Tumoren ist zwar ein wesentlicher Bestandteil der Leberchirurgie, jedoch spielt auch die Minimierung der Resektion von gesundem Lebergewebe eine entscheidende Rolle. Dies hat einen großen Einfluss auf prä, intra- und postoperative Komplikationen wie Blutungen, Posthepatektomie-Galleleckage (PHBL) und PHLF. Durch eine gute Tumorvisualisierung kann die Resektion von gesundem Lebergewebe verringert, Operationsdauer verkürzt und das Risiko von intra- und postoperativen Komplikationen reduziert werden. Daher stellt sich in dieser Studie die Frage, wie sich die Inzidenz perioperativer Komplikationen, insbesondere Nachblutung, PHBL und PHLF, zwischen den beiden Methoden verändert.
- **Postoperative Genesung, Krankenhausaufenthaltsdauer, Morbidität und Mortalität:** Die genannten Parameter werden maßgeblich von perioperativen Komplikationen beeinflusst. Obwohl eine enge Beziehung zu den Komplikationen besteht, sollte die Frage präziser gestellt werden: In welchem Maße beeinflusst die ICG4K-LLR im Vergleich zur K-LLR die postoperative Erholungszeit der Patienten, einschließlich der Krankenhausaufenthaltsdauer, sowie die Morbidität und Mortalität? Diese Frage ist von großer Bedeutung für die umfassende perioperative Evaluation der beiden Methoden.

Um Verfälschungen in den Ergebnissen zu vermeiden, wird eine Propensity Score-Matching (PSM) Analyse durchgeführt (40), um die beiden Gruppen (ICG-LLR und K-LLR) hinsichtlich möglicher

Confounder anzupassen. Diese Methodik gewährleistet eine faire Vergleichbarkeit der beiden Gruppen und sichert die Validität der Ergebnisse.

Das langfristige Ziel dieser Arbeit ist es, nicht nur die unmittelbaren klinischen Ergebnisse zu verbessern, sondern auch die gewonnenen Erkenntnisse auf andere chirurgische Bereiche zu übertragen, in denen ähnliche Herausforderungen bei der Tumorerkennung und -navigation bestehen.

## **4. Material und Methodik**

### **4.1. Studie und Design**

Diese Studie besteht aus zwei Teilen. Ein Teil der Studie „Liver Light Study“ folgte einem prospektiven Kohortenansatz, bei dem alle Patienten eingeschlossen wurden, die sich zwischen 2021 und 2024 einer ICG-unterstützten laparoskopischen Hepatektomie mit 4K-Overlay unterzogen. Der andere Teil der Studie konzentrierte sich auf den Vergleich der Ergebnisse von Patienten, die in die „Liver Light Study“ eingeschlossen wurden, mit denen, die sich einer K-LLR unterzogen haben. Dafür wurden retrospektive Daten aus einer prospektiv geführten Datenbank erhoben.

#### **I. Liver Light Study:**

Für die Studie wurden ausschließlich erwachsene Patienten (über 18 Jahre) mit diagnostizierten malignen Lebertumoren eingeschlossen, die als geeignet für eine laparoskopische Leberresektion betrachtet wurden. Die Auswahl der Patienten erfolgte anhand spezifischer klinischer Kriterien, laborchemischer Parameter sowie radiologischer Befunde (Metastasenstatus, Gefäßsituation, Lage und Größe der Tumoren). Diese Kriterien wurden interdisziplinär im Tumorboard diskutiert und auf der Grundlage der laparoskopischen Resektabilität der Tumoren festgelegt. Alle Patienten die für eine LLR geeignet waren, wurden routinemäßig über die Möglichkeit zur Teilnahme an unserer prospektiven Studie informiert. In Fällen, in denen Kontraindikationen für die Verabreichung von ICG vorlagen – wie Allergien gegen ICG, Kontrastmittel oder Jod, Hyperthyreose oder fehlendes Einverständnis – wurden die Patienten nicht in die Studie aufgenommen. Letztendlich wurden 44 Patienten zwischen August 2021 und Dezember 2024 prospektiv in die Studie aufgenommen.

#### **II. ICG4K- vs. K-LLR:**

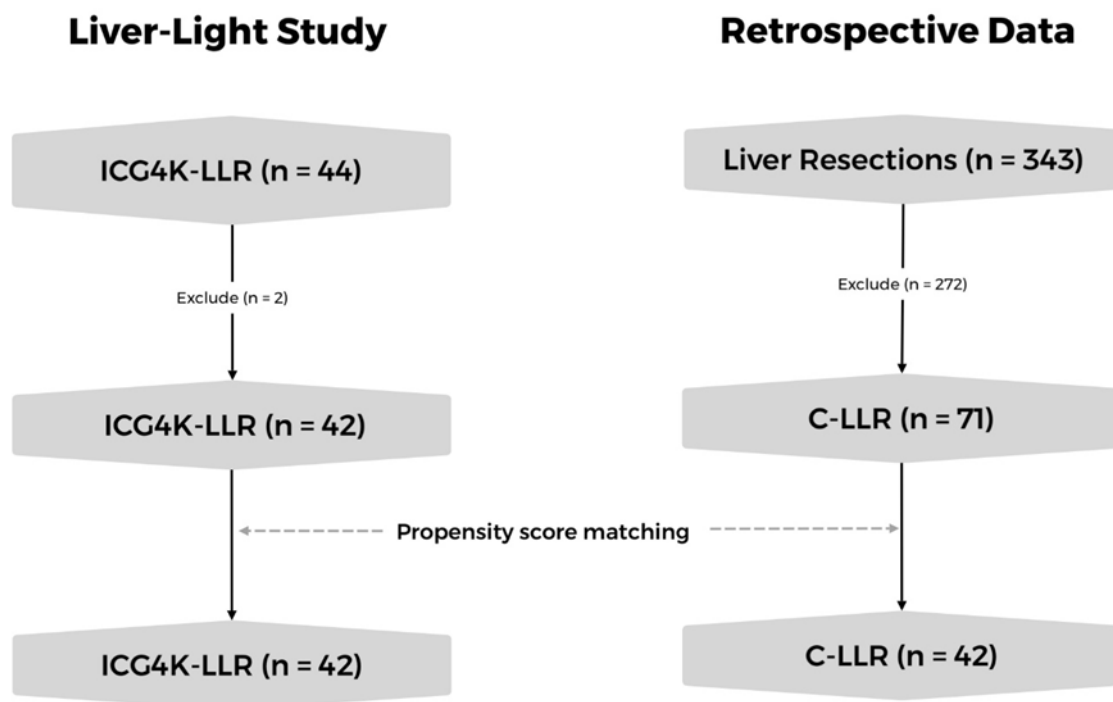
Für die retrospektive Analyse wurden 343 aufeinanderfolgende Patienten aus der Datenbank ausgewählt, die zwischen Juli 2017 und August 2024 eine Leberresektion erhielten. Patienten mit gutartigen Erkrankungen, Notfalloperationen oder offenen Hepatektomien wurden ausgeschlossen. Zusätzlich wurden Patienten, bei denen eine Konversion von der laparoskopischen zur offenen Chirurgie erforderlich war, aus der primären Analyse ausgeschlossen. Der Grund hierfür liegt darin, dass eine Konversion zu einem offenen Verfahren potenziell negative Auswirkungen auf die perioperativen Ergebnisse haben könnte, was zu einer Verfälschung der Resultate führen würde. Daher wurden in der primären Analyse nur die Daten von Patienten berücksichtigt, die vollständig laparoskopisch und ohne Konversion operiert wurden. Dies betraf zwei Patienten in der ICG4K-LLR-Gruppe und 18 Patienten in der K-LLR -Gruppe. Für die weitere Auswertung wurden daher 42 Patienten der ICG4K-LLR-Gruppe und 71 Patienten der K-LLR -Gruppe berücksichtigt. Eine separate Analyse der Konversionsraten zwischen den beiden Gruppen wurde ebenfalls durchgeführt, um mögliche Unterschiede zu identifizieren (siehe Abb. 8).

Zur Minimierung von Verfälschung und zur Bildung vergleichbarer Gruppen wurde später eine PSM-Analyse durchgeführt. Dabei wurden Patienten mit ähnlichen demografischen und klinischen Merkmalen, wie Alter, Geschlecht, BMI, Tumorart und Schwierigkeitsgrad der Operation, einander zugeordnet. Diese Analyse ermöglichte eine objektive Bewertung der beiden Verfahren. Nach der PSM-Analyse wurden aus den ursprünglich 113 Patienten (42 aus der ICG4K-LLR-Gruppe und 71 aus der K-LLR -Gruppe) zwei Kohorten gebildet, die jeweils 42 Patienten umfassten (Abb. 8).

Es sollte darauf hingewiesen werden, dass Patienten, bei denen Kontraindikationen für die Verabreichung von ICG vorlagen, stattdessen nach dem herkömmlichen Verfahren der K-LLR operiert wurden, wodurch es zu einer Überschneidung der Operationszeiträume zwischen den beiden Gruppen kam. 16 Patienten (38 %) in der K-LLR-Gruppe wurden vor August 2021 operiert, während die restlichen 26 Patienten (62 %), die nicht in die „Liver Light Study“ aufgenommen werden konnten, nach August 2021 eine K-LLR erhielten.

#### **4.2. Einhaltung ethischer Standards**

Die ethische Genehmigung wurde vom Ethikkommission des Saarlandes (Registrierungsnummer: 26/21) erteilt, und das Studienprotokoll bei ClinicalTrials.gov (Nr. NCT04946591) registriert. Alle Patienten gaben nach umfassender Aufklärung ihre schriftliche Einwilligung. Im folgenden Abschnitt wird das Studiendesign detailliert beschrieben. Alle Verfahren wurden in Übereinstimmung mit der neuesten Fassung der Deklaration von Helsinki durchgeführt (41). Die Ergebnisse dieser Studie werden unter Berücksichtigung der STROBE-Statement-Richtlinien für Beobachtungsstudien präsentiert, um eine hohe wissenschaftliche Qualität und Transparenz zu gewährleisten (42).



**Abb. 8:** Ablaufdiagramm zur Darstellung der Zuordnung der Patienten in zwei Gruppen: K-LLR und Indocyaningrün-Fluoreszenz-Navigation mit 4K-Overlay während der Leberresektion (ICG4K-LLR).

### 4.3. ICG-Administration und chirurgisches Verfahren

Um konsistente und verlässliche Ergebnisse zu erzielen, ist es entscheidend, sowohl das chirurgische Verfahren als auch die ICG-Anwendung zu standardisieren. Eine präzise Dosierung und zeitliche Abstimmung der ICG-Applikation, sowohl präoperativ als auch intraoperativ, sind notwendig, um optimale Ergebnisse zu erzielen und Verfälschungen zu minimieren. Gleichzeitig müssen klar definierte Standards im chirurgischen Prozess beachtet werden, um eine qualitativ hochwertige Leberresektion sicherzustellen. Daher werden sowohl die spezifischen Richtlinien zur Anwendung von ICG als auch die praktischen Abläufe des chirurgischen Verfahrens im Detail erläutert:

#### 4.3.1. ICG-Administration

Für die intraoperative Tumordarstellung kam der fluoreszierende Farbstoff Indocyaningrün zum Einsatz. Der ICG-Farbstoff (25 mg pro Ampulle) wurde von Verdye (Diagnostic Green GmbH, Aschheim-Dornach, Deutschland) bereitgestellt und vor der Anwendung mit 10 ml sterilem Wasser (Ampuwa) verdünnt. Die Dosierung und der Zeitpunkt der ICG-Administration basierten auf den Empfehlungen der bestehenden Literatur (34, 35). Zur Tumornavigation wurde ICG sieben Tage vor der Operation in einer Standarddosis von 0,2 mg/kg verabreicht. Patienten mit Leberzirrhose oder Anzeichen einer Leberparenchymschädigung infolge früherer Chemotherapien erhielten zusätzlich eine Dosis von 0,02 mg/kg.

Für anatomische Resektionen wurde intraoperativ eine Negativfärbungsmethode angewendet. Bei dieser Technik erscheint das Gewebe, das keine Fluoreszenz aufweist, als „negativ“, während der Rest des Gewebes durch die Anwendung von ICG fluoresziert. In diesen Fällen wurde zunächst eine Dosis von 2,5 mg ICG intravenös pro Patient nach dem Abklemmen der Glisson-Pedikel injiziert, gefolgt von einer weiteren Dosis von 2,5 mg pro Patient nach der Resektion, um die Perfusion und Drainage im verbleibenden Leberparenchym zu bewerten. Wurde eine beeinträchtigte Leberperfusion festgestellt, erfolgte eine Nachresektion, um das verbleibende nekrotische Leberparenchym in situ zu vermeiden, da dies das Risiko perioperativer Komplikationen erhöhen könnte (27).

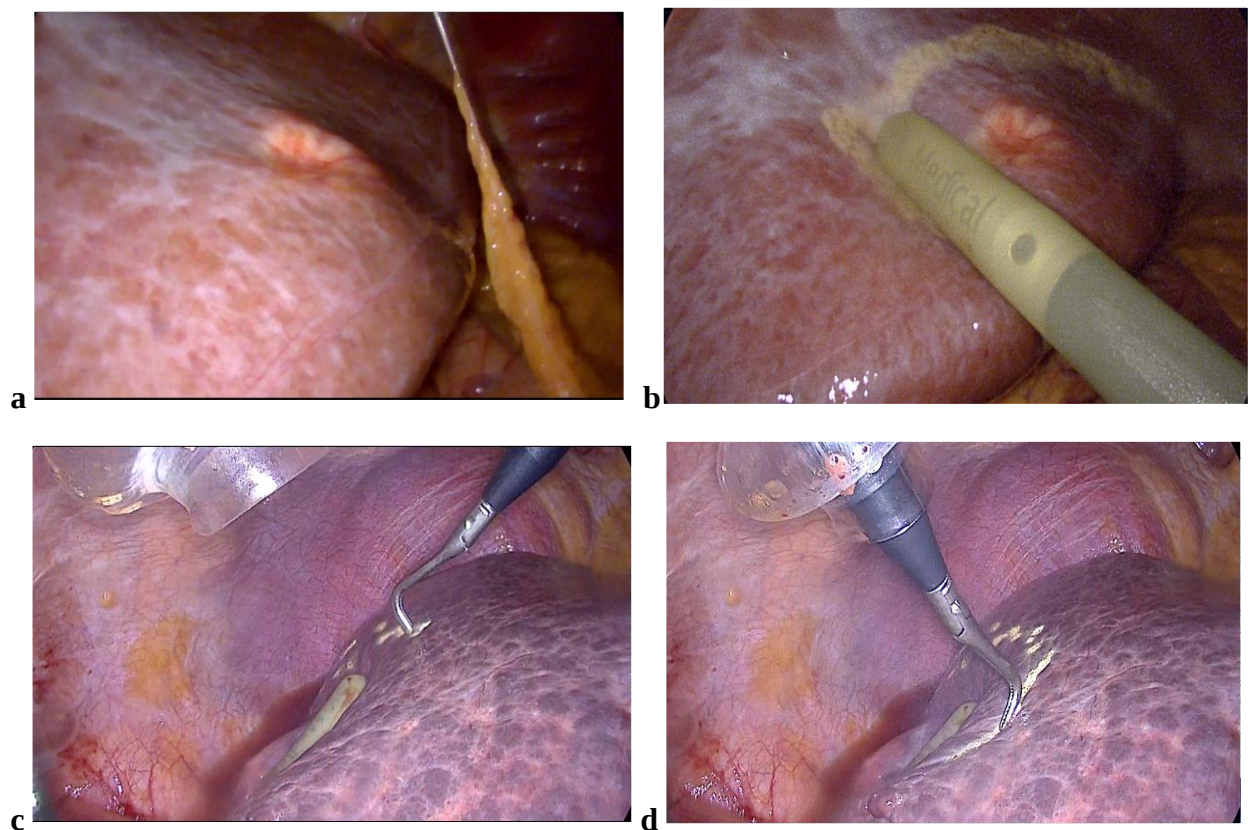
Nach Abschluss der Resektion wurde die Resektionsfläche mit einer sterilen, weißen Komresse abgedeckt, die anschließend im Fluoreszenzmodus untersucht wurde, um potenzielle Galleleckagen zu identifizieren. Wurde auf der Komresse eine ICG-Fluoreszenz festgestellt, wurde die Leckstelle durch eine Naht verschlossen, um die Leckage zu beheben. Zudem wurden alle resezierten Präparate im Fluoreszenzmodus extrakorporal am OP-Tisch nochmal untersucht, um die Tumorfreiheit an der Resektionsfläche optisch beurteilen zu können.

#### **4.3.2. Chirurgisches Verfahren**

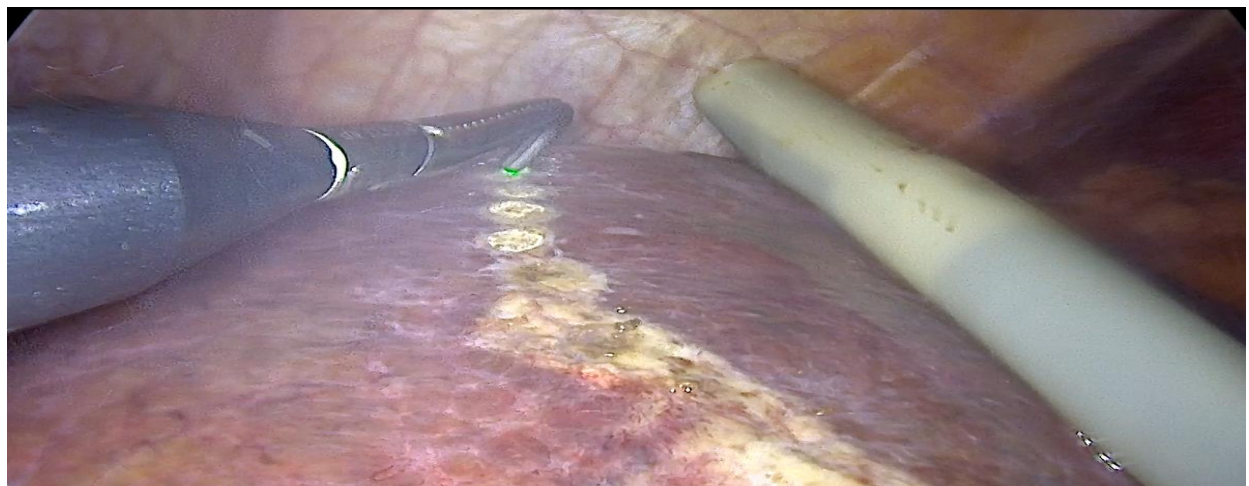
Alle chirurgischen Eingriffe wurden von einem einheitlichen chirurgischen Team durchgeführt. Das Team verfügte über umfangreiche Vorerfahrung, da es mehr als 1000 offene Leberresektionen und etwa 200 komplexe laparoskopische Eingriffe vorgenommen hatte, bevor das laparoskopische Leberprogramm 2017 ins Leben gerufen wurde. Zudem hatte das Team die Lernkurve abgeschlossen, indem es etwa 40 kleinere laparoskopische Leberoperationen bei benignen Erkrankungen durchführte, bevor es mit Eingriffen an Patienten mit Malignomen begann. Die institutionellen Standards der LLR wurden ausführlich in einer früheren Publikation beschrieben. (43, 44). Im Folgenden werden diese im Detail erläutert.

Das verwendete Bildgebungssystem war das Arthrex (Arthrex Inc., Naples, Florida, USA) 4K Ultra-High-Definition Fluoreszenz-Bildgebungssystem (NIR-Laparoscope, 4K, 10 mm 30°, SynergyIDTM imaging), das sowohl LED-Sichtlicht als auch NIR-Duallichtquellen einsetzt, um verbesserte endoskopische Bilder in Zusammenarbeit mit einem fluoreszierenden Kontrastmittel darzustellen. Zusätzlich zur 4K-Auflösung bietet dieses System drei Bildgebungsmodi: hochauflösendes Naturlicht, Schwarz-Weiß-Modus und grünen Fluoreszenzmodus.

Während des Eingriffs wurde ein standardisiertes Protokoll befolgt, um die Sicherheit und Effizienz der Operation zu gewährleisten (43, 44). Der Eingriff beginnt mit der Anlage des Pneumoperitoneums, dem Einbringen des Optiktroars sowie der weiteren Arbeitstrokare und der Exploration des Oberbauchs. Anschließend erfolgt die notwendige Mobilisation der Leber entsprechend der Lage des Tumors. Danach wird der Leberhilus als Vorbereitung für ein PRINGLE-Manöver umschlungen (45), und die Resektionsgrenze wird festgelegt (Abb. 9 und 10).

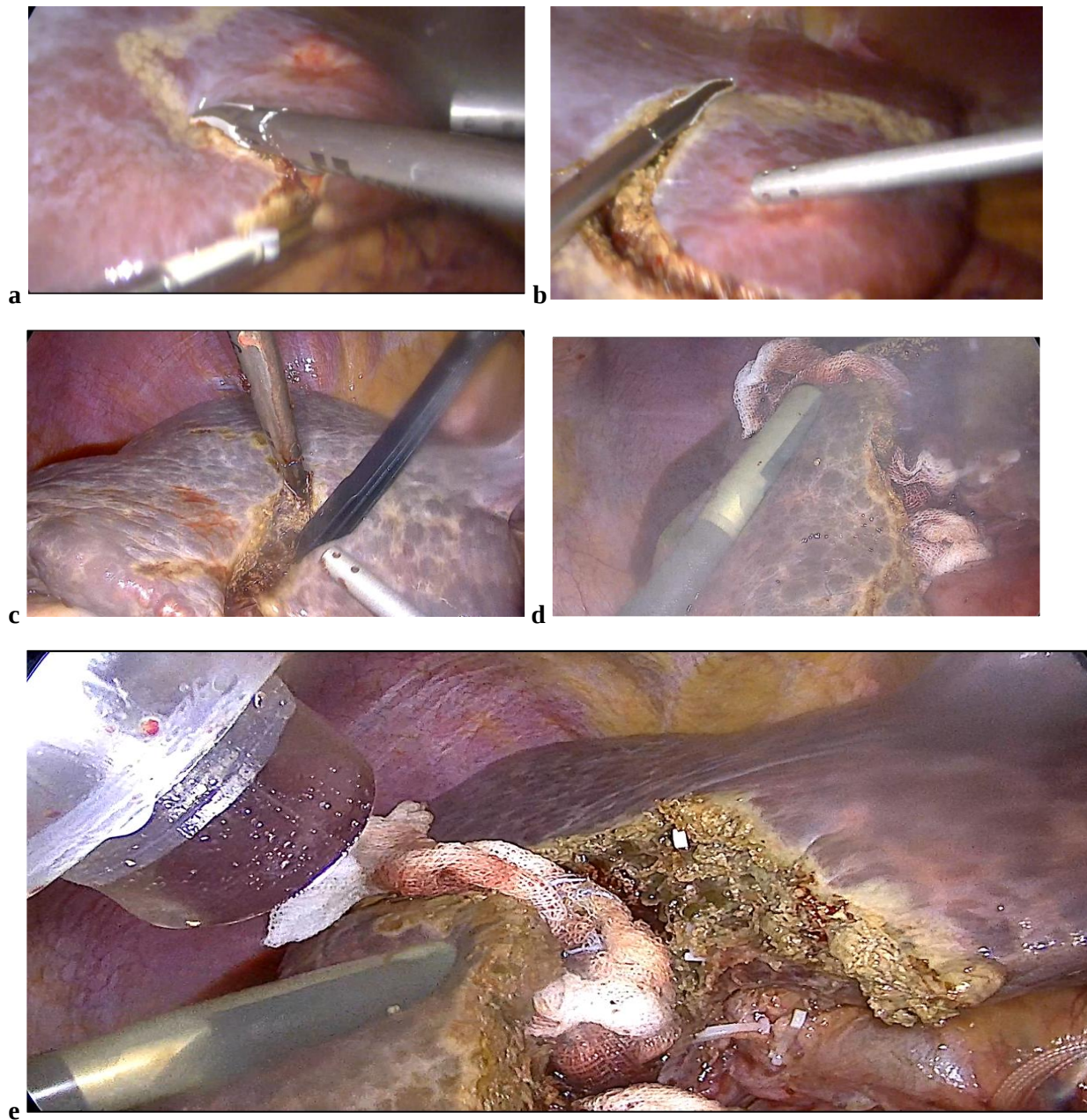


**Abb. 9:** Festlegung der Resektionsgrenze mithilfe der intraoperativen Sonographie. **a)** konventionelles Kamerabild eines HCC im Segment III, **b)** Resektionsgrenzenmarkierung eines HCC im Segment III, **c)** und **d)** Resektionsgrenzenmarkierung eines HCC im Segment VI. (Eigene Bilder)



**Abb. 10:** Festlegung der Resektionsgrenze mithilfe der intraoperativen Sonographie. Mit Monopolar wird die Resektionsgrenze entlang des Ultraschallsonde markiert. (Eigenes Bild)

In Abb. 11 wird die Durchführung einer Leberresektion unter intermittierender Kontrolle mittels intraoperativem Ultraschall gezeigt, um eine präzise Orientierung zu gewährleisten und eine R0-Resektion sicherzustellen (K-LLR- Technik).



**Abb. 11:** Durchführung einer Leberresektion unter intermittierender Kontrolle mittels intraoperativem Ultraschall: **a)** und **b)** Durchtrennung des Lebergewebes mit Ligasure in den markierten Zonen eines HCC im Lebersegment III; **c)** Durchtrennung des Lebergewebes mit Ligasure in den markierten Zonen eines HCC im Lebersegment VI; **d)** und **e)** intraoperative Ultraschallkontrolle während der Resektion zur Sicherstellung einer R0-Resektion. (Eigene Bilder)

In Abb. 12 wird die Durchführung der Resektion unter ICG-Fluoreszenznavigation des Tumors mit 4K-Overlay gezeigt (ICG4K-LLR-Technik).



**Abb. 12:** Durchtrennung des Lebergewebes mit Ligasure unter kontinuierlicher visueller Kontrolle des Tumors und Sicherstellung der R0-Resektion mittels ICG sowie hoher Bildqualität mit 4K-Overlay. (Eigenes Bild)

#### 4.4. Outcome-Messungen

Die Outcome-Messungen umfassen sowohl präoperative als auch postoperative Parameter, die zusammen eine umfassende Beurteilung des Behandlungserfolgs ermöglichen.

##### 4.4.1. Präoperative Evaluierungen:

Präoperativ wurden alle relevanten demografischen und klinischen Merkmale der Patienten erfasst. Dazu gehörten:

- ✚ **Alter:** Erfasst in Jahren zum Zeitpunkt der Operation.
- ✚ **Geschlecht:** Das biologische Geschlecht des Patienten (männlich oder weiblich).
- ✚ **BMI:** Ein Indikator für das Körpergewicht in Relation zur Körpergröße (Gewicht (kg) / Körpergröße (m)<sup>2</sup>).
- ✚ **ASA-Klassifikation:** Klassifikation der American Society of Anesthesiologists, bewertet das präoperative Gesundheitsrisiko der Patienten.
- ✚ **Tumortyp:** Kategorisiert nach histopathologischem Befund in primäre Lebertumoren (HCC, cholangiozelluläres Karzinom) und Lebermetastasen.
- ✚ **Neoadjuvante Chemotherapie:** Dokumentation, ob der Patient eine neoadjuvante Therapie erhalten hat.
- ✚ **Leberzirrhose:** Erfasst und klassifiziert nach klinischen, laborchemischen und bildgebenden Kriterien (Child-Pugh-Kriterien), zur Einschätzung der Leberfunktion und der perioperativen Komplikationen. In unserer Kohorte wurden nur Patienten mit Child-A-Leberzirrhose operiert.

#### 4.4.2. Intraoperative Evaluation:

Intraoperativ wurden folgende Daten erfasst:

- ✚ **Operationszeit:** Die gesamte Dauer des chirurgischen Eingriffs, gemessen vom Zeitpunkt der Hautinzision bis zum abschließenden Wundverschluss.
- ✚ **Blutverlust und Transfusion:** Der während der Operation erfasste Gesamtblutverlust, gemessen in Millilitern. Die Menge wird aus dem Sauger mit und ohne Spülung geschätzt. Zu dem Blutverlust zählt insbesondere eine übermäßige intraoperative Blutung, die als Verlust von mehr als 1.000 ml definiert wird. Zusätzlich wurde die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten dokumentiert.
- ✚ **Tumorfreiheit der Resektionsränder (R0):** Die Raten der R0-Resektionen wurden ebenfalls dokumentiert.
- ✚ **Das Ausmaß der Hepatektomie:** wurde gemäß der Brisbane-2000-Terminologie definiert (46), wobei große Hepatektomien als Resektionen von drei oder mehr benachbarten Segmenten klassifiziert wurden. Zusätzlich wurde die Komplexität der LLR anhand der Kawaguchi-Klassifikation bewertet (47). Zu den komplexen LLR zählen anspruchsvolle anatomische Leberresektionsverfahren, wie beispielsweise die posterosuperiore Segmentektomie (Resektion der Segmente 1, 4a, 7 und 8), die rechte hintere Segmentektomie (Segmente 6 und 7), die rechte Hepatektomie, die zentrale Hepatektomie (Segmente 5 und 8 oder Segmente 4, 5 und 8) sowie erweiterte linke oder rechte Hepatektomien.

#### 4.4.3. Postoperative Evaluation:

Postoperativ wurden folgende Daten erfasst:

- ✚ **Dauer des Krankenhausaufenthalts:** Vom Tag der Operation bis zur Entlassung, als Indikator für die postoperative Genesung.
- ✚ **Postoperative Galleleckage (PHBL), Postoperatives Leberversagen (PHLF) und Nachblutung :** wurden gemäß den Kriterien von the International Study Group of Liver Surgery (ISGLS) diagnostiziert und eingestuft (48-50).
- ✚ **Postoperative Komplikationen:** wurden nach dem Clavien-Dindo-System klassifiziert (51), wobei kleinere Komplikationen als Grad I und II und größere Komplikationen als Grad IIIa oder höher definiert wurden.
- ✚ **Mortalität:** Jedes Todesereignis innerhalb von 90 Tagen postoperativ.
- ✚ **Einjähriges Gesamtüberleben (OS):** wurde vom Operationsdatum bis zum letzten Follow-up oder Tod innerhalb eines Jahres berechnet, je nachdem, was zuerst eintrat.
- ✚ **Einjähriges tumorfreies Überleben (DFS):** wurde vom Operationsdatum bis zum Zeitpunkt der Rezidivbildung, des Todes oder des letzten Follow-ups innerhalb eines Jahres definiert.

#### **4.5. Statistische Analyse**

Die statistische Analyse wurde durchgeführt, um die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (ICG4K-LLR und K-LLR) zu bewerten und die Wirksamkeit der ICG4K-LLR-Technik zu ermitteln. Dichotome Daten werden als Prozentsätze dargestellt, und die Unterschiede zwischen den Gruppen wurden mit dem Chi-Quadrat-Test oder dem Fischers exakten Test bewertet (52). Stetige Variablen werden als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung angegeben und mit dem T-Test oder dem Mann-Whitney-Test evaluiert (53). Die OS und DFS wurden mit der Kaplan-Meier-Methode analysiert (54), und die Unterschiede wurden mit dem Log-Rank-Test verglichen (55).

Eine PSM wurde verwendet, um eine vergleichbare Patientengruppe zu erstellen und Unterschiede in den Störfaktoren sowie den Ausgangsmerkmalen zwischen der ICG4K-LLR und der K-LLR zu minimieren (40). Geschlecht, Alter, BMI, Tumortyp und Komplexität der Operation wurden als potenzielle Kofaktoren berücksichtigt. Eine logistische Regressionsanalyse wurde verwendet, um den Propensity-Score zu schätzen. Patienten wurden basierend auf dem Logit des PSM gematcht, indem der nächstgelegene verfügbare Abgleich unter Verwendung einer Kaliperbreite von 0,1 der Standardabweichung des geschätzten Propensity-Scores zwischen den Studiengruppen ausgewählt wurde. Entsprechend wurde eine 1:1 PSM durchgeführt. Ein zweiseitiger p-Wert von  $< 0,05$  wurde für alle Analysen als statistisch signifikant angesehen. Die statistischen Analysen wurden mit IBM SPSS Statistics für Windows, Version 29.0 (IBM Corp., Released 2022, Armonk, NY), durchgeführt.

## **5. Ergebnisse**

### **5.1. Intraoperative ICG-Fluoreszenz-Navigation mit 4K-Overlay (Liver Light Study)**

Bei 42 Patienten, die sich einer ICG4K-LLR unterzogen, konnte in allen Fällen durch den Einsatz der ICG-Färbung eine Darstellung der Lebertumoren erzielt werden, was zu einer Detektionsrate von 100 % führte. Bei fünf Patienten, darunter drei mit HCC und zwei mit Cholangiokarzinom, war die anfängliche ICG-Erkennung jedoch bei sehr tief liegenden Tumoren in den Segmenten 7 und 8 begrenzt. Während der Lebertransektion konnten diese Tumoren jedoch vollständig mit dem ICG4K-System detektiert werden. Eine negative Färbung bei der anatomischen Resektionen wurde bei neun Patienten (21,4 %) nach dem Abklemmen der Glisson-Pedikel und vor Beginn der Leberparenchym-Durchtrennung problemlos angewendet (Abb. 5). Dadurch konnte die Resektionslinie gut visualisiert werden, und der Tumor in der negativ gefärbten Zone war deutlich erkennbar.

Nach der Resektion wurden bei allen Patienten die Beurteilungen der Leberparenchymperfusion mithilfe der ICG-Fluoreszenzbildgebung durchgeführt (siehe Abb. 6). Bei vier Patienten (9,5 %) wurde eine beeinträchtigte Parenchymperfusion festgestellt, was zu zusätzlichen Resektionen führte, um eine postoperative Lebernekrose zu verhindern. Keiner dieser Patienten erlitt postoperative Komplikationen. Zudem wurden alle resezierten Präparate mittels ICG-Fluoreszenzbildgebung untersucht (siehe Abb. 4c), wobei bei zwei Patienten (4,8 %) ein möglicher R1-Resektionsstatus festgestellt wurde. Diese Patienten wurden nachreseziert, und die anschließende histopathologische Untersuchung bestätigte das Vorliegen einer Malignität im Nachresektat. Auf diese Weise konnte eine hohe Resektionsqualität sichergestellt und eine R0-Resektion erreicht werden, sodass das verbleibende Lebergewebe tumorfrei war.

### **5.2. Perioperative Evaluierungen vor der Propensity-Score-Matching**

Die Studie umfasste insgesamt 113 Patienten, deren demografische und klinische Merkmale sowie perioperative Ergebnisse in den Tabellen 2, 3 und 4 zusammengefasst sind. Vor dem PSM wies die ICG4K-LLR-Gruppe einen höheren Anteil an zirrhotischen Patienten (Child-Pugh A) im Vergleich zur Kontrollgruppe auf (21,4 % vs. 8,5 %,  $p=0,049$ ). Trotz dieser Unterschiede zeigte die ICG4K-LLR-Gruppe eine signifikant kürzere Operationszeit, die im Durchschnitt etwa 30 Minuten kürzer war als bei der K-LLR-Gruppe ( $p=0,004$ ).

Darüber hinaus war die Inzidenz von übermäßiger intraoperativer Blutung ( $> 1.000$  ml) und Erythrozyten-Transfusion in der ICG4K-LLR-Gruppe signifikant geringer (0,0 % vs. 9,9 %,  $p=0,036$  für beide Vergleiche). Zudem benötigten 18 Patienten (20,2 %) in der K-LLR-Gruppe eine Konversion zur offenen Chirurgie, während dies in der ICG4K-LLR-Gruppe nur bei zwei Patienten (4,5 %) der Fall war ( $p=0,034$ ).

**Tabelle 2: Präoperative Daten der Patienten vor der Propensity-Score-Matching-Analyse**

| Variablen                           | Gesamt<br>(n = 113) | ICG4K-LLR<br>(n = 42) | K-LLR<br>(n = 71) | p-Wert       |
|-------------------------------------|---------------------|-----------------------|-------------------|--------------|
| <b>Alter (Jahre)</b>                | 63,8 ± 12,1         | 64,0 ± 12,5           | 63,7 ± 11,9       | 0,886        |
| <b>Geschlecht</b>                   |                     |                       |                   | 0,717        |
| Weiblich/Männlich                   | 54/49               | 21/21                 | 33/38             |              |
| <b>BMI (kg/m²)</b>                  | 26,8 ± 5,5          | 26,8 ± 5,4            | 26,8 ± 5,5        | 0,994        |
| <b>ASA-Klasse</b>                   |                     |                       |                   | 0,120        |
| < Klasse 3                          | 12 (10,6 %)         | 2 (4,8 %)             | 10 (14,1 %)       |              |
| ≥ Klasse 3                          | 101 (89,4 %)        | 40 (95,2 %)           | 61 (85,9 %)       |              |
| <b>Leberzirrhose</b>                | 15 (13,3 %)         | 9 (21,4 %)            | 6 (8,5 %)         | <b>0,049</b> |
| <b>Indikation für die Operation</b> |                     |                       |                   | 0,304        |
| Hepatozelluläres Karzinom           | 31 (27,4 %)         | 15 (35,7 %)           | 16 (22,5 %)       |              |
| Cholangiokarzinom                   | 8 (7,1 %)           | 3 (7,2 %)             | 5 (7,1 %)         |              |
| Metastatische Erkrankung            | 74 (65,5 %)         | 24 (57,1 %)           | 50 (70,4 %)       |              |
| <b>Neoadjuvante Chemotherapie</b>   | 70 (61,9 %)         | 24 (57,1 %)           | 46 (64,8 %)       | 0,419        |

**Legende:**

BMI: Body-Mass-Index

ASA: American Society of Anesthesiologists; RBC: Erythrozyten.

**Tabelle 3: Intraoperative Daten der Patienten vor der Propensity-Score-Matching-Analyse**

| Variablen                                                 | Gesamt<br>(n = 113) | ICG4K-LLR<br>(n = 42) | K-LLR<br>(n = 71) | p-Wert       |
|-----------------------------------------------------------|---------------------|-----------------------|-------------------|--------------|
| <b>Parenchymsparende<br/>Leberresektion</b>               | 38 (33.6%)          | 11 (26.2%)            | 27 (38.0%)        | 0.222        |
| <b>Major-Hepatektomie*</b>                                | 38 (33,6 %)         | 16 (38,1 %)           | 22 (31,0 %)       | 0,440        |
| <b>Komplexe Hepatektomie**</b>                            | 51 (45,1 %)         | 23 (54,8 %)           | 28 (39,4 %)       | 0,114        |
| <b>Operationszeit (Minuten)</b>                           | 175,1 ± 62,3        | 155,2 ± 45,7          | 186,9 ± 67,9      | <b>0,004</b> |
| <b>Intraoperativer Blutverlust<br/>(ml)</b>               | 369,5 ± 290,3       | 300,0 ± 221,7         | 410,6 ± 318,5     | 0,050        |
| <b>Übermäßige intraoperative<br/>Blutung (≥ 1.000 ml)</b> | 7 (6,2 %)           | 0 (0,0 %)             | 7 (9,9 %)         | <b>0,036</b> |
| <b>Intraoperative<br/>Erythrozytentransfusion</b>         |                     |                       |                   |              |
| Patienten                                                 | 7 (9,9 %)           | 0 (0,0 %)             | 7 (9,9 %)         | <b>0,036</b> |
| Einheiten                                                 | 0,1 ± 0,5           | 0,0 ± 0,0             | 0,2 ± 0,6         | <b>0,011</b> |
| <b>Positiver Resektionsrand (R1)</b>                      | 6 (5,3 %)           | 0 (0,0 %)             | 6 (8,5 %)         | 0,053        |

**Legende:**

\* Resektion von drei oder mehr zusammenhängenden Segmenten gemäß der Brisbane-2000-Terminologie.

\*\* Basierend auf der Klassifikation von Kawaguchi et al.

**Tabelle 4: Postoperative Daten der Patienten vor der Propensity-Score-Matching-Analyse**

| Variablen                                              | Gesamt<br>(n = 113) | ICG4K-LLR<br>(n = 42) | K-LLR<br>(n = 71) | p-Wert |
|--------------------------------------------------------|---------------------|-----------------------|-------------------|--------|
| <b>Krankenhausaufenthalt (Tage)</b>                    | 7,6 ± 7,1           | 6,6 ± 3,1             | 8,2 ± 8,7         | 0,147  |
| <b>PHBL<sup>†</sup></b>                                |                     |                       |                   |        |
| Gesamt                                                 | 21 (18,6 %)         | 7 (16,7 %)            | 14 (19,7 %)       | 0,687  |
| Grad B/C                                               | 10 (8,8 %)          | 2 (4,8 %)             | 8 (11,3 %)        | 0,239  |
| <b>PHLF<sup>†</sup></b>                                |                     |                       |                   |        |
| Gesamt                                                 | 6 (5,3 %)           | 2 (4,8 %)             | 4 (5,6 %)         | 0,842  |
| Grad B/C                                               | 4 (3,5 %)           | 0 (0,0 %)             | 4 (5,6 %)         | 0,117  |
| <b>Postoperative Nachblutung<sup>†</sup></b>           |                     |                       |                   |        |
| Gesamt                                                 | 7 (6,2 %)           | 2 (4,8 %)             | 5 (7,0 %)         | 0,627  |
| Grad B/C                                               | 4 (3,5 %)           | 1 (2,4 %)             | 3 (4,2 %)         | 0,608  |
| <b>Schwere Morbidität Dindo<br/>&gt;3a<sup>¥</sup></b> | 14 (12,4 %)         | 3 (7,1 %)             | 11 (15,5 %)       | 0,193  |
| <b>90-Tage-Mortalität</b>                              | 2 (1,8 %)           | 0 (0,0 %)             | 2 (2,8 %)         | 0,272  |

**Legende:**

PHBL: Posthepatektomie-Gallenleckage; PHLF: Posthepatektomie-Leberversagen

<sup>†</sup> Basierend auf der ISGLS-Definition.

<sup>¥</sup> ≥ Grad IIIa gemäß der Clavien-Dindo-Klassifikation.

### 5.3. Perioperative Evaluierungen nach der Propensity-Score-Matching

Nach dem PSM wurden 42 Patienten in jeder Gruppe eingeschlossen, wobei keine signifikanten Unterschiede in den Ausgangsmerkmalen zwischen den abgeglichenen Kohorten festgestellt wurden (Tabelle 5).

Nach dem Matching war die Operationszeit in der ICG4K-LLR-Gruppe signifikant kürzer als in der K-LLR -Gruppe ( $155,2 \pm 45,7$  Minuten vs.  $196,6 \pm 62,1$  Minuten,  $p=0,002$ ), während der p-Wert vor dem Matching bei 0,004 lag. Zudem wiesen die Patienten in der ICG4K-LLR-Gruppe einen geringeren intraoperativen Blutverlust auf ( $300,0 \pm 221,7$  ml vs.  $501,2 \pm 346,7$  ml,  $p=0,006$ ) und eine reduzierte Rate an Erythrozyten-Transfusionen (0,0 % vs. 14,3 %,  $p=0,011$ ). Auch in diesen Fällen konnte eine deutlich höhere Signifikanz im Vergleich zum Zustand vor dem Matching festgestellt werden. R1-Resektion wurden bei sechs Patienten (14,3 %) in der K-LLR -Gruppe gefunden, jedoch bei keinem Patienten in der ICG4K-LLR-Gruppe ( $p=0,011$ ), wobei dieser Unterschied vor dem Matching nicht signifikant war.

Keiner der Patienten in der ICG4K-LLR-Gruppe erlitt ein PHLF Grad B/C, im Gegensatz zu 9,5 % in der K-LLR-Gruppe ( $p=0,040$ ). Auch die Rate schwerwiegender Komplikationen war in der ICG4K-LLR-Gruppe signifikant niedriger (7,1 % vs. 23,8 %,  $p=0,035$ ). Obwohl nicht statistisch signifikant, zeigten die Patienten der ICG4K-LLR-Gruppe niedrigere Raten klinisch relevanter PHBL (Grad B/C ISGLS) (4,8 % vs. 16,7 %,  $p=0,078$ ) und Nachblutung (2,4 % vs. 7,1 %,  $p=0,306$ ).

Der Vergleich anderer postoperativer Variablen, wie dem Krankenhausaufenthalt, und der 90-Tage-Mortalität, einen tendenziellen Vorteil zugunsten der ICG4K-LLR-Gruppe im Vergleich zur K-LLR, obwohl der Unterschied nicht signifikant war. Im Vergleich zur Analyse vor dem Matching wurde jedoch eine deutliche Tendenz zu stärkeren Unterschieden festgestellt, was auf eine mögliche Verbesserung der postoperativen Ergebnisse durch die ICG4K-LLR-Technik hindeutet.

**Tabelle 5: Präoperative Daten der Patienten nach der Propensity-Score-Matching-Analyse**

| <b>Variablen</b>                    | <b>Gesamt<br/>(n = 84)</b> | <b>ICG4K-LLR<br/>(n = 42)</b> | <b>K-LLR<br/>(n = 42)</b> | <b>p-Wert</b> |
|-------------------------------------|----------------------------|-------------------------------|---------------------------|---------------|
| <b>Alter (Jahre)</b>                | 63,6 ± 12,7                | 64,0 ± 12,5                   | 63,2 ± 13,1               | 0,770         |
| <b>Geschlecht</b>                   |                            |                               |                           | 0,662         |
| Weiblich/Männlich                   | 44/40                      | 21/21                         | 23/19                     |               |
| <b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>       | 26,8 ± 5,3                 | 26,8 ± 5,4                    | 26,7 ± 5,2                | 0,933         |
| <b>ASA-Klasse</b>                   |                            |                               |                           | 0,397         |
| < Klasse 3                          | 6 (7,1 %)                  | 2 (4,8 %)                     | 4 (9,5 %)                 |               |
| ≥ Klasse 3                          | 78 (92,9 %)                | 40 (95,2 %)                   | 38 (90,5 %)               |               |
| <b>Leberzirrhose</b>                | 13 (15,5 %)                | 9 (21,4 %)                    | 4 (9,5 %)                 | 0,131         |
| <b>Indikation für die Operation</b> |                            |                               |                           | 0,973         |
| Hepatozelluläres Karzinom           | 29 (34,5 %)                | 15 (35,7 %)                   | 14 (33,3 %)               |               |
| Cholangiokarzinom                   | 6 (7,1 %)                  | 3 (7,1 %)                     | 3 (7,1 %)                 |               |
| Metastatische Erkrankung            | 49 (58,4 %)                | 24 (57,2 %)                   | 25 (59,6 %)               |               |
| <b>Neoadjuvante Chemotherapie</b>   | 45 (53,6 %)                | 24 (57,1 %)                   | 21 (50,0 %)               | 0,512         |

**Legende:**

BMI: Body-Mass-Index

ASA: American Society of Anesthesiologists; RBC: Erythrozyten

**Tabelle 6: Intraoperative Daten der Patienten nach der Propensity-Score-Matching-Analyse**

| Variablen                                                 | Gesamt<br>(n = 84) | ICG4K-LLR<br>(n = 42) | K-LLR<br>(n = 42) | p-Wert       |
|-----------------------------------------------------------|--------------------|-----------------------|-------------------|--------------|
| <b>Parenchymsparende<br/>Leberresektion</b>               | 23 (27.4%)         | 11 (26.2%)            | 12 (28.6%)        | 0.807        |
| <b>Major-Hepatektomie*</b>                                | 34 (40,5 %)        | 16 (38,1 %)           | 18 (42,9 %)       | 0,657        |
| <b>Komplexe Hepatektomie**</b>                            | 46 (54,8 %)        | 23 (54,8 %)           | 23 (54,8 %)       | 0,999        |
| <b>Operationszeit (Minuten)</b>                           | 175,9 ± 58,1       | 155,2 ± 45,7          | 196,6 ± 62,1      | <b>0,002</b> |
| <b>Intraoperativer Blutverlust<br/>(ml)</b>               | 400,1 ± 306,4      | 300,0 ± 221,7         | 501,2 ± 346,7     | <b>0,006</b> |
| <b>Übermäßige intraoperative<br/>Blutung (≥ 1.000 ml)</b> | 6 (7,1 %)          | 0 (0,0 %)             | 6 (14,3 %)        | <b>0,011</b> |
| <b>Intraoperative<br/>Erythrozytentransfusion</b>         |                    |                       |                   |              |
| Patienten                                                 | 6 (7,1 %)          | 0 (0,0 %)             | 6 (14,3 %)        | <b>0,011</b> |
| Einheiten                                                 | 0,1 ± 0,5          | 0,0 ± 0,0             | 0,3 ± 0,7         | <b>0,008</b> |
| <b>Positiver Resektionsrand (R1)</b>                      | 6 (7,1 %)          | 0 (0,0 %)             | 6 (14,3 %)        | <b>0,011</b> |

**Legende:**

\* Resektion von drei oder mehr zusammenhängenden Segmenten gemäß der Brisbane-2000-Terminologie.

\*\* Basierend auf der Klassifikation von Kawaguchi et al.

**Tabelle 7: Postoperative Daten der Patienten nach der Propensity-Score-Matching-Analyse**

| Variablen                              | Gesamt<br>(n = 84) | ICG4K-LLR<br>(n = 42) | K-LLR<br>(n = 42) | p-Wert       |
|----------------------------------------|--------------------|-----------------------|-------------------|--------------|
| Krankenhausaufenthalt (Tage)           | 8,2 ± 8,0          | 6,6 ± 3,1             | 9,9 ± 10,7        | 0,079        |
| PHBL <sup>†</sup>                      |                    |                       |                   |              |
| Gesamt                                 | 17 (20,2 %)        | 7 (16,7 %)            | 10 (23,8 %)       | 0,415        |
| Grad B/C                               | 9 (10,7 %)         | 2 (4,8 %)             | 7 (16,7 %)        | 0,078        |
| PHLF <sup>†</sup>                      |                    |                       |                   |              |
| Gesamt                                 | 6 (7,1 %)          | 2 (4,8 %)             | 4 (9,5 %)         | 0,397        |
| Grad B/C                               | 4 (4,8 %)          | 0 (0,0 %)             | 4 (9,5 %)         | <b>0,040</b> |
| Postoperative Nachblutung <sup>†</sup> |                    |                       |                   |              |
| Gesamt                                 | 7 (8,3 %)          | 2 (4,8 %)             | 5 (11,9 %)        | 0,236        |
| Grad B/C                               | 4 (4,8 %)          | 1 (2,4 %)             | 3 (7,1 %)         | 0,306        |
| Schwere Morbidität <sup>¥</sup>        | 13 (15,5 %)        | 3 (7,1 %)             | 10 (23,8 %)       | <b>0,035</b> |
| 90-Tage-Mortalität                     | 2 (2,4 %)          | 0 (0,0 %)             | 2 (4,8 %)         | 0,152        |

**Legende:**

PHBL: Posthepatektomie-Gallenleckage; PHLF: Posthepatektomie-Leberversagen

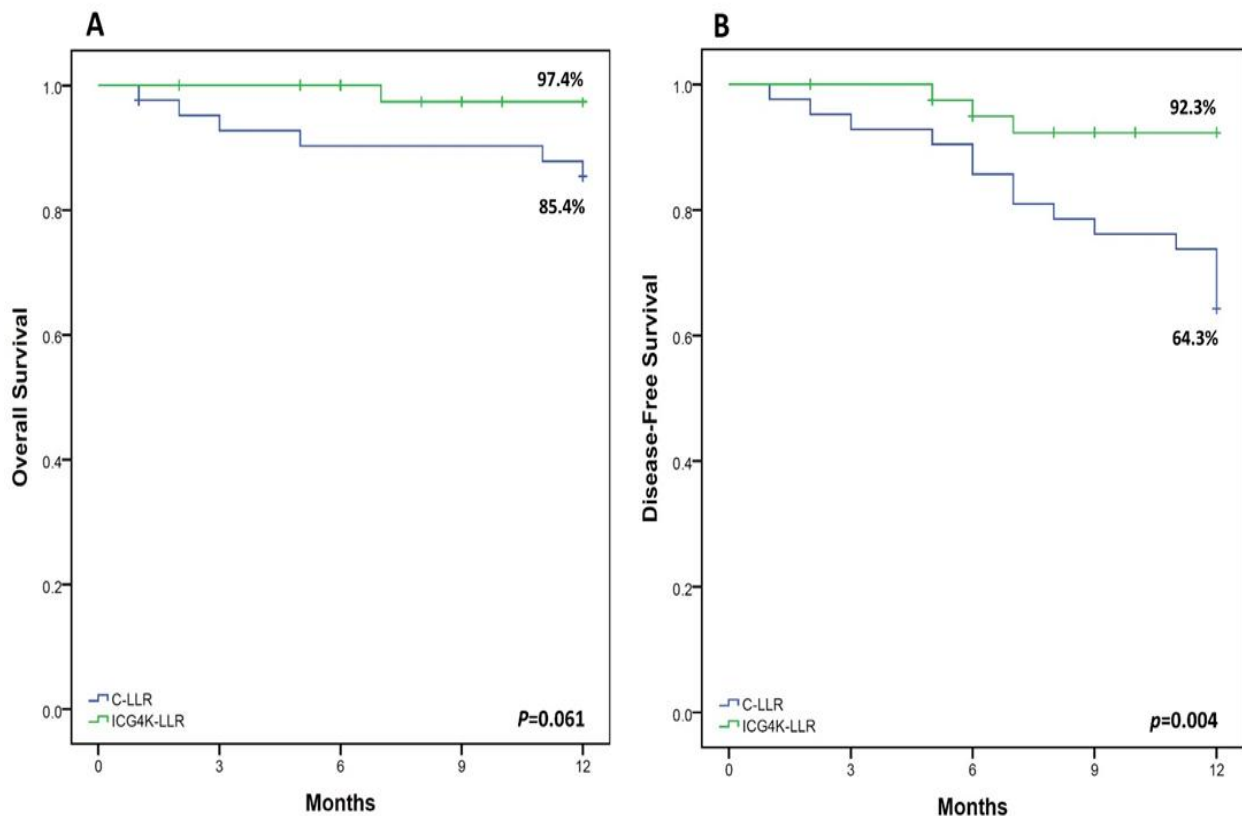
<sup>†</sup> Basierend auf der ISGLS-Definition.

<sup>¥</sup> ≥ Grad IIIa gemäß der Clavien-Dindo-Klassifikation.

#### 5.4. Einjährige onkologische Ergebnisse

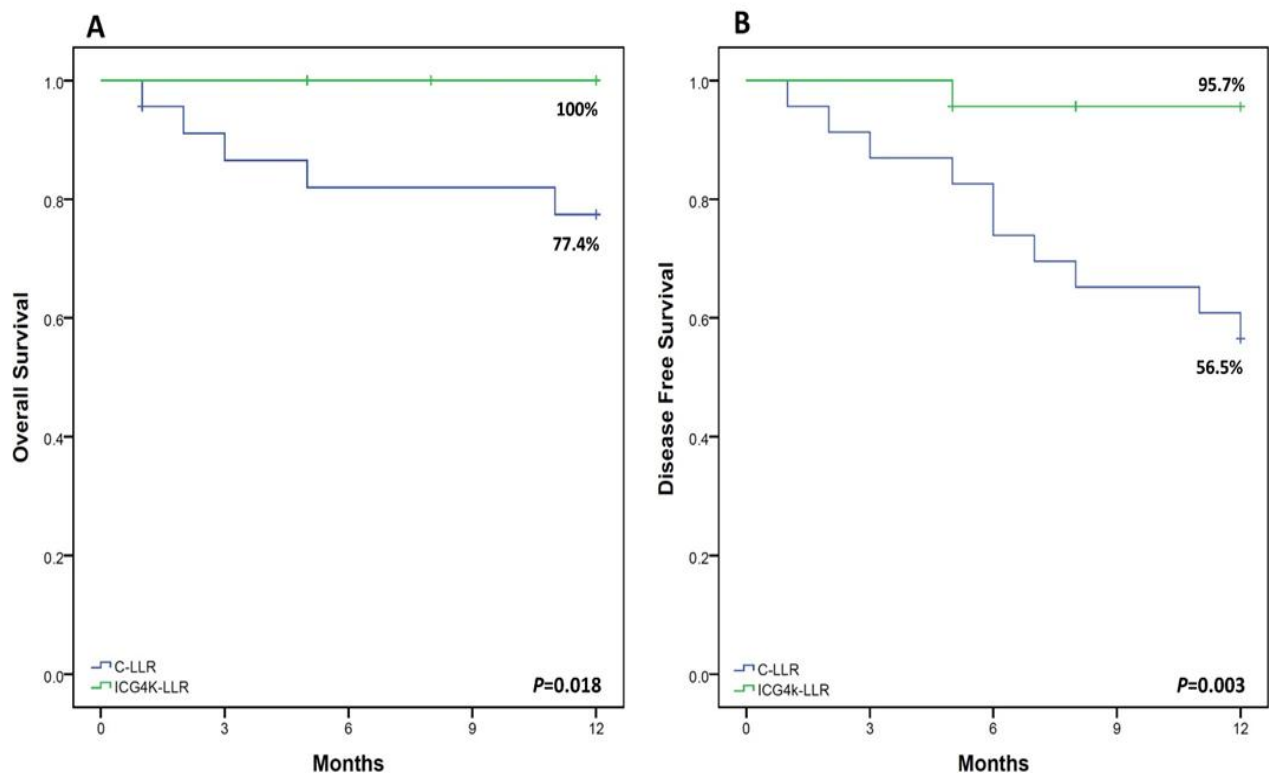
Das 1-Jahres OS für die gesamte Kohorte betrug vor dem Matching  $93,5 \% \pm 2,4 \%$ . Obwohl die OS-Rate in der ICG4K-LLR-Gruppe höher war als in der Kontrollgruppe, war der Unterschied weder vor ( $97,4 \% \pm 2,6 \%$  vs.  $91,4 \% \pm 3,3 \%$ ,  $p=0,232$ ) noch nach dem Matching ( $97,4 \% \pm 2,6 \%$  vs.  $85,4 \% \pm 5,5 \%$ ,  $p=0,061$ , Abbildung 13A) statistisch signifikant.

Zwölf Patienten (10,6 %) hatten innerhalb eines Jahres ein Rezidiv, davon nur zwei (4,8 %) in der ICG4K-LLR-Gruppe. Nach PSM war die DFS-Rate nach 1 Jahr in der ICG4K-LLR-Gruppe signifikant höher als in der Kontrollgruppe ( $92,3 \% \pm 4,3 \%$  vs.  $64,3 \% \pm 7,4 \%$ ,  $p=0,004$ , Abbildung 13B).



**Abb. 13:** Kaplan-Meier-Kurven zum Vergleich von A) dem einjährigen OS und B) dem einjährigen DFS zwischen ICG4K-LLR-Gruppe (grün) und K-LLR-Gruppe (blau) nach PSM.

Da komplexe oder größere Leberresektionen mit höherer Mortalität, Morbidität und R1-Resektion verbunden sind, wurde nach dem Matching eine Subgruppe von Patienten analysiert, die einer komplexen LLR ( $n=46$ , Tabelle 2) unterzogen wurden, um den Erfolg der Methode zu überprüfen. Hier zeigte die ICG4K-LLR-Gruppe signifikant höhere einjährige OS- ( $100,0 \% \pm 0,0 \%$  vs.  $77,4 \% \pm 8,9 \%$ ,  $p=0,018$ , Abbildung 14A) und DFS-Raten ( $95,7 \% \pm 4,3 \%$  vs.  $56,5 \% \pm 10,3 \%$ ,  $p=0,003$ , Abbildung 14B) im Vergleich zur K-LLR-Gruppe.



**Abb. 14:** Kaplan-Meier-Kurven zum Vergleich von A) dem einjährigen OS und B) dem einjährigen DFS in einer Subgruppen-Kohorte komplexer LLR (klassifiziert nach Kawaguchi) zwischen ICG4K-LLR-Gruppe (grün) und K-LLR-Gruppe (blau) nach PSM.

## 6. Diskussion

Die vorliegende Studie „The Liver Light Study“ untersucht die Effektivität und Sicherheit der intraoperativen ICG-Fluoreszenz-Navigation in Kombination mit einer hochauflösenden 4K-Overlay-Technologie (ICG4K-LLR) bei laparoskopischen Leberresektionen (LLR) zur Behandlung maligner Lebertumoren. Unsere Ergebnisse zeigen, dass es sich um eine sichere Technik handelt, die das Potenzial hat, zur Standardmethode zu werden. Die ICG4K-LLR-Technik verbessert zudem signifikant sowohl die operative Sicherheit als auch die onkologischen und langfristigen Ergebnisse im Vergleich zur konventionellen LLR (K-LLR). Darüber hinaus reduziert sie die perioperativen Komplikationen.

Die LLR wird mittlerweile häufig zur Behandlung maligner Lebererkrankungen eingesetzt (56). Allerdings erfordert sie fortgeschrittene Fähigkeiten in der Durchführung der intraoperativen Sonographie – dabei ist die Anwendung der laparoskopischen Sonographie noch komplexer als in der offenen Chirurgie und daher stark untersucherabhängig. In unserer Studie wurde die alleinige Nutzung der intraoperativen Sonographie zur Erkennung der Tumorlokalisation als K-LLR bezeichnet. Die intraoperative Sonographie gilt weiterhin als eines der wichtigsten laparoskopischen Werkzeuge bei der LLR, da sie die Identifizierung von Tumoren, die Festlegung der Resektionsgrenzen und die Lokalisierung wichtiger Leberstrukturen wie Gefäßen und Gallengängen ermöglicht. Allerdings weist diese Methode einige Einschränkungen auf, darunter den Verlust der dreidimensionalen Wahrnehmung, das fehlende taktile Feedback der laparoskopischen Instrumente und die begrenzte Möglichkeit zur Echtzeit-Tumornavigation (12, 13, 35). Zudem muss der Eingriff mehrfach unterbrochen werden, um die Resektionsebene zu kontrollieren. Dies führt nicht nur zu einer Verlängerung der Operationszeit, sondern könnte auch dazu führen, dass die Resektionsebene nicht exakt eingehalten wird, was eine höhere R1-Resektionsrate zur Folge hätte. Aufgrund dieser Herausforderungen war es notwendig, einen neuen und innovativen Ansatz zu entwickeln.

Zur Verbesserung der dreidimensionalen Wahrnehmung und der Echtzeit-Tumornavigation wurden in der laparoskopischen Leberchirurgie mehrere Innovationen eingeführt. Eine davon ist der Einsatz von ICG. Darüber hinaus ermöglicht die Einführung der 4K-Bildgebung mit ihrer höheren Auflösung in der Laparoskopie eine deutlich verbesserte Bildqualität.

Zahlreiche Studien haben die Vorteile des Einsatzes von ICG in der Leberchirurgie untersucht. Eine bedeutende Arbeit von Wakabayashi analysierte die Dosierung und das Timing der ICG-Anwendung, um die intraoperative Visualisierung während der Leberchirurgie zu optimieren (57). Diese Studie bietet eine wertvolle Übersicht über den optimalen Einsatz dieser Technologie in verschiedenen chirurgischen Szenarien. Im Gegensatz dazu erweitert unsere Studie diesen Ansatz, indem sie die ICG-Fluoreszenz mit einer hochauflösenden 4K-Overlay-Technologie kombiniert und deren Einfluss auf operative sowie onkologische Ergebnisse untersucht. Unsere Arbeit geht über eine grundlegende Evaluation hinaus und liefert praxisnahe Ergebnisse aus einer prospektiven klinischen Untersuchung mit einer PSM-Analyse. Während Wakabayashi vor allem die technischen Aspekte der ICG-Nutzung beleuchtet, stellt unsere Studie einen direkten Vergleich zwischen ICG4K-LLR und K-LLR an. Dabei zeigen sich signifikante

Verbesserungen bei perioperativen Parametern wie Operationszeit, Blutverlust, R0-Resektionsrate sowie postoperativen Komplikationen. Auch die einjährigen onkologischen Ergebnisse, einschließlich des Gesamtüberlebens (OS) und des krankheitsfreien Überlebens (DFS), profitieren von der Anwendung dieser Technologie. Darüber hinaus zeigt unsere Studie, dass die ICG4K-LLR-Technologie die Durchführung komplexer Leberresektionen erheblich verbessert. Durch die Integration der 4K-Technologie und der ICG-Fluoreszenz wird die intraoperative Navigation insbesondere in anspruchsvollen chirurgischen Situationen erheblich präzisiert.

Andere Studien, wie die von Liu (19), haben gezeigt, dass die ICG-Fluoreszenz-Navigation eine wertvolle Ergänzung zur LLR darstellt, insbesondere bei der Behandlung des hepatozellulären Karzinoms (HCC). Die präzisere Tumorvisualisierung verbessert sowohl die kurzfristigen als auch die langfristigen Ergebnisse der Patienten und könnte zukünftig zum Standard in der chirurgischen Behandlung von Leberkrebs werden. In der Studie von Liu wurde jedoch eine retrospektive Methodik verwendet, die potenziell zu Verfälschungen in den Ergebnissen führen kann. Zudem konzentrierte sich diese Studie ausschließlich auf das HCC, das spezifische biologische und klinische Merkmale aufweist. Unsere Studie hingegen umfasst ein breiteres Spektrum von Tumoren, einschließlich HCC, cholangiozelluläres Karzinom (CCC) und kolorektale Lebermetastasen, wodurch die Anwendbarkeit der Methode auf andere Entitäten bewertet werden kann, auch wenn dies zulasten der Aussagekraft geht, da die Fallzahlen pro Entität geringer sind. Im Hinblick auf die Kamerasysteme gibt es mehrere Studien, die verschiedene Technologien untersucht haben.

Eine bemerkenswerte Arbeit stammt von Singla, die 3D- mit 4K-Systemen in der Laparoskopie vergleicht (58). Diese systematische Übersicht und Meta-Analyse umfasste insgesamt 1.835 Artikel, von denen neun Studien in die Analyse einbezogen wurden. Drei dieser Studien zeigten keine Überlegenheit des 3D-Systems gegenüber dem 4K-System, während sechs Studien Vorteile für 3D aufzeigten, insbesondere in Bezug auf kürzere Operationszeiten und eine effizientere Bewegungsführung. Allerdings traten bei der 3D-Technologie häufiger visuelle Nebenwirkungen auf, und bei bestimmten Aufgaben waren die Unterschiede zur 4K-Technologie statistisch nicht signifikant. Dennoch lässt sich aus dieser Arbeit ableiten, dass die 4K-Technologie in der laparoskopischen Chirurgie erhebliche Vorteile bietet. Ihre außergewöhnlich hohe Bildauflösung ermöglicht eine präzise Darstellung feinsten anatomischer Details und eignet sich besonders für operative Aufgaben, bei denen eine klare Tiefenwahrnehmung entscheidend ist – insbesondere in der Leberchirurgie.

Die in unserer Studie verwendete 4K-Kamera ist mit einem kontinuierlichen ICG-Modus ausgestattet, der eine hochauflösende Bildqualität ohne Verluste ermöglicht. Dadurch kann während der Operation nahtlos zwischen der Standardbildgebung und der ICG-Fluoreszenzansicht gewechselt werden. Da der Tastsinn in der K-LLR nicht zur Verfügung steht, bietet die ICG4K-LLR-Technologie eine kontinuierliche Echtzeit-Visualisierung des Tumors während der Resektion. Dies stellt eine Analogie zur offenen Chirurgie dar, in der die konstante visuelle Kontrolle der Tumorgrenzen eine präzise Resektion ermöglicht. Somit kompensiert die ICG4K-Technologie den fehlenden Tastsinn der offenen Chirurgie und bietet eine

deutliche Verbesserung der räumlichen Wahrnehmung und der visuellen Klarheit, was die Effizienz bei komplexen Resektionen steigert.

Eine Schwäche unserer Studie besteht darin, dass keine 3D-Technologie zum Vergleich zur Verfügung stand. Dennoch kann die Arbeit von Singla herangezogen werden, um die Überlegenheit der 4K-Systeme bei der LLR zu untermauern, da die Tiefenwahrnehmung ein entscheidender Faktor für die Resektion ist. Zudem erscheint es plausibel, dass der Vorteil eines 3D-Kamerasystems hinsichtlich der Verkürzung der Operationszeit durch den Einsatz von ICG weitgehend ausgeglichen werden konnte. Dennoch bleibt die Frage offen, ob die Kombination aus einem 3D-Kamerasystem und der ICG-Technologie tatsächlich eine signifikante Verbesserung der perioperativen Ergebnisse bewirken würde. Um diese Fragestellung fundiert zu beantworten, wäre eine vergleichende Studie erforderlich, die die Auswirkungen beider Technologien auf die chirurgischen Ergebnisse systematisch untersucht.

Unsere Studie zeigte zudem, dass der Einsatz von ICG4K während der LLR die Operationszeit signifikant um 40 Minuten verkürzte, ohne dabei übermäßige Blutungen oder eine erhöhte R1-Resektionsrate zu verursachen. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit den Befunden früherer Studien (19, 59, 60, 61) und bestätigen insbesondere die Beobachtungen aus der retrospektiven Untersuchung von Chen (62). Die deutliche Verkürzung der Operationszeit dürfte maßgeblich zur Reduzierung der postoperativen Komplikationsrate sowie zur Verkürzung der Krankenhausaufenthaltsdauer beitragen (63).

Besonders vorteilhaft ist der Einsatz der ICG4K-Technologie bei großen Tumoren in der Nähe kritischer vaskulärer oder anatomischer Strukturen. Eine besondere Herausforderung stellte das Einhalten der Resektionsebene bei intraoperativen Blutungen dar, wodurch in der K-LLR-Gruppe die Tumorgrenze möglicherweise übersehen wurde. Im Gegensatz dazu bietet die ICG4K-Technologie eine verbesserte Sichtbarkeit, indem sie Tumore in Echtzeit hervorhebt und klare Kontraste zum umgebenden Gewebe schafft. Dies ermöglicht eine durchgehend exzellente Visualisierung des Tumors, selbst während Blutungen, wodurch das Risiko von R1-Resektionen reduziert wird.

Darüber hinaus konnten komplexe Hepatektomien, insbesondere bei großen oder gefäßnah gelegenen Lebertumoren, mit ICG4K-LLR sicherer durchgeführt werden. Obwohl sich die Häufigkeit komplexer Leberresektionen zwischen beiden Gruppen statistisch nicht signifikant unterschied, konnte in der ICG4K-LLR-Gruppe die Umwandlungsrate zu einer offenen Leberchirurgie reduziert werden. Diese Erkenntnisse stützen die Hypothese, dass die Kombination von ICG und 4K-Overlay-Technologie in unserer Studie eine kontinuierliche Echtzeit-Visualisierung mit verbesserter Tiefenwahrnehmung ermöglicht hat, was zu besseren Ergebnissen in der ICG4K-LLR-Gruppe geführt haben dürfte.

Durch die Echtzeit-Visualisierung des Tumors konnte die Resektion jederzeit mit einem ausreichenden Sicherheitsabstand durchgeführt werden – ein Ansatz, der zweifellos die größte Innovation dieser Studie darstellt –, ohne den Eingriff für eine intraoperative Sonographie unterbrechen zu müssen. Bei der K-LLR ist die Identifikation der Demarkationslinie des Tumors und das Halten der Resektionsebene zwar in der Regel nicht zeitaufwendig, stellt jedoch eine Herausforderung dar. Nachdem die Resektionsebene initial identifiziert wurde, kann es schwierig sein, diese exakt beizubehalten, sobald der Ultraschall entfernt wird. Der Ultraschall liefert nur eine Momentaufnahme, wodurch die dreidimensionale Orientierung verloren

geht. Dies erschwert die präzise Kontrolle der Resektionsebene und kann zu Unsicherheiten führen, die wiederum eine höhere Rate an intraoperativen Komplikationen und R1-Resektionen begünstigen.

Im Gegensatz dazu ermöglicht die ICG4K-LLR-Technologie eine kontinuierliche und präzise Tumornavigation in Echtzeit, wodurch die Resektionsebene stabil gehalten werden kann (Abb. 12). Diese Eigenschaft trägt nicht nur zu einer präziseren Resektion bei, sondern führt auch zu einer signifikant geringeren Inzidenz übermäßiger Blutungen und Erythrozyten-Transfusionen im Vergleich zur K-LLR-Gruppe. Die Ergebnisse stimmen mit zuvor veröffentlichten Studien überein und zeigen einen klaren Vorteil der ICG-gestützten LLR gegenüber der konventionellen LLR (64, 65, 66).

Außerdem konnte die Leberparenchym-Perfusion sowie der venöse Abfluss nach der Resektion mithilfe der ICG-Fluoreszenzbildgebung beurteilt werden. Dies trug wesentlich zur Vermeidung postoperativer Lebernekrosen bei und führte zu einer deutlichen Reduktion postoperativer Komplikationen, was insbesondere bei Patienten mit Leberzirrhose von großer Bedeutung ist. Bemerkenswert ist, dass trotz der höheren Rate an Leberzirrhose in der ICG4K-LLR-Gruppe lediglich ein Patient mit Leberzirrhose in dieser Gruppe ein PHLF entwickelte, während in der K-LLR-Gruppe vier Patienten betroffen waren. Dies unterstreicht, dass der Einsatz der ICG-Fluoreszenzbildgebung positiv zur Verringerung der Morbidität und Mortalität sowie zur Verkürzung der Krankenhausaufenthaltsdauer beigetragen hat. Eine derart präzise Beurteilung war mit der K-LLR und dem alleinigen Einsatz von intraoperativem Ultraschall äußerst schwierig, was potenziell zu den schlechteren postoperativen Ergebnissen der konventionellen Methode führte. Folglich zeigte die ICG4K-LLR-Gruppe eine signifikant niedrigere Rate schwerwiegender Komplikationen, einschließlich einer geringeren Inzidenz von Grad B/C-PHLF sowie einer R1-Resektionsrate von 0 %.

Während der Studie fiel auf, dass einige Tumoren, die in der Sonographie nicht sichtbar waren, mithilfe der ICG-Fluoreszenz mit sehr hoher Sensitivität detektiert werden konnten. Dies zeigt, dass die ICG4K-LLR-Technik in der Lage ist, selbst kleine Tumoren oder solche, die mit herkömmlicher Sonographie schwer zu erkennen sind, sichtbar zu machen – insbesondere bei Patienten mit Leberzirrhose. Ein weiterer Vorteil dieser Technik ist, dass sie die Identifikation von Tumoren ermöglicht, ohne auf aufwändige diagnostische Verfahren wie die Kontrastmittelsonographie angewiesen zu sein (67, 68, 69). Diese spezielle Fähigkeit wurde jedoch in der Studie nicht untersucht. Im Vergleich dazu können bei der K-LLR-Technik kleine Tumoren oder solche, die sonographisch echogleich erscheinen, häufig nicht erkannt werden. Dies kann zu einer höheren Rate an R1-Resektionen oder sogar dazu führen, dass Tumoren übersehen werden.

Eines der Hauptziele dieser Studie war die histologische Beurteilung der Resektionsränder der Tumore in beiden Gruppen. Bemerkenswerterweise wurde in der K-LLR-Gruppe eine R1-Resektionsrate von 7,1 % festgestellt, während in der ICG4K-LLR-Gruppe keine einzige R1-Resektion verzeichnet wurde. Zur Verbesserung der Resektionsergebnisse wurden in der ICG4K-LLR-Gruppe alle resezierten Proben unmittelbar nach der Resektion mithilfe der ICG-Fluoreszenzbildgebung am Operationstisch untersucht (Abb. 4c). In 4,8 % der Fälle konnte dabei eine potenzielle R1-Resektion identifiziert werden. In diesen Fällen wurde unmittelbar eine Nachresektion durchgeführt, um sicherzustellen, dass die Resektionsränder

tumorfrei waren. Die nachresezierten Proben wurden anschließend histologisch untersucht und als R0 bewertet. Dieses Vorgehen kombiniert intraoperative Präzision mit einer Überprüfung der Präparatequalität nach der Resektion und stellt somit ein optimales Verfahren zur Sicherstellung onkologisch exzellenter Resektionsergebnisse dar (69). Dieses Ergebnis wurde in der systematischen Übersichtsarbeit und Metaanalyse von Tangsirapat bestätigt (70), die zeigte, dass die Verwendung von ICG mit einer signifikant höheren R0-Resektionsrate im Vergleich zur Nicht-ICG-Gruppe verbunden war. Allerdings ergab die Subgruppenanalyse für das hepatozelluläre Karzinom keinen signifikanten Unterschied. Zudem konnten in dieser Metaanalyse keine Unterschiede in den Sicherheitsabständen zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden, während die Bewertung der Sicherheitsabstände in unserer Studie nicht untersucht wurde.

Obwohl es nur begrenzte Daten zu den langfristigen Auswirkungen der ICG-Fluoreszenzbildgebung gibt, haben einige Studien darauf hingewiesen, dass diese Technologie die klinischen Ergebnisse verbessern könnte. Eine Meta-Analyse von offenen und minimalinvasiven Hepatektomien zeigte ein verbessertes einjähriges DFS bei Patienten, die eine Hepatektomie unter Verwendung der ICG-Fluoreszenzbildgebung durchführten (17). Die Arbeit von Liu berichtete ebenfalls von einem verbesserten rezidivfreien Überleben bei Patienten mit HCC (19), bei denen die ICG-Fluoreszenztechnologie angewendet wurde. In unserer Studie konnten wir eine deutliche Verbesserung sowohl des einjährigen OS als auch DFS bei Patienten feststellen, die mit der ICG4K-LLR-Technologie operiert wurden. Das einjährige DFS in der ICG4K-LLR-Gruppe lag nach dem Matching bei beeindruckenden 92 %, während es in der K-LLR-Gruppe lediglich 64% betrug (Abbildung 13). Diese Ergebnisse verdeutlichen das Potenzial der ICG4K-LLR, die onkologischen Ergebnisse in der Leberchirurgie signifikant zu verbessern.

Ein weiterer bemerkenswerter Aspekt unserer Studie betrifft Patienten, die sich komplexen oder größeren Leberresektionen unterziehen mussten. Diese Patientengruppe weist in der Regel eine schlechtere OS-Rate auf, da die Operationen technisch anspruchsvoller sind und ein höheres Risiko für Komplikationen sowie unvollständige Tumorsektionen bestehen. Unsere Subgruppenanalyse von Patienten, die komplexe LLRs durchliefen, zeigte jedoch, dass der Einsatz der ICG4K-LLR-Technologie nicht nur die chirurgische Präzision, sondern auch die langfristigen Ergebnisse deutlich verbesserte. Insbesondere konnten signifikante Verbesserungen sowohl beim einjährigen OS als auch beim DFS festgestellt werden (Abbildung 14).

Ein weiterer wesentlicher Vorteil der ICG4K-LLR-Methode besteht darin, dass sie eine flache Lernkurve ermöglicht, sodass auch weniger erfahrene Chirurgen diese Technik beherrschen können. Die Erfahrung der Chirurgen spielt selbstverständlich eine entscheidende Rolle bei der Verringerung von Komplikationen in der Leberchirurgie (71). Die Echtzeit-Tumornavigation, kombiniert mit der verbesserten Sichtbarkeit, bietet eine klare Orientierung während der Operation. Dadurch wird die Komplexität der Resektion reduziert und das Risiko von Komplikationen verringert – ein Vorteil, der insbesondere weniger erfahrenen Chirurgen zugutekommt. Dies bedeutet jedoch keineswegs, dass die Leberchirurgie grundsätzlich wenig Erfahrung erfordert.

Trotz der zahlreichen Vorteile der Methode weist die ICG-Fluoreszenzbildgebung einige Einschränkungen auf, insbesondere bei der Detektion tieferliegender Tumoren. Studien belegen, dass die ICG-Fluoreszenz am effektivsten bei der Identifizierung subkapsulärer und oberflächlicher Tumoren ist, da ihre Eindringtiefe ins Gewebe begrenzt ist (72, 73). In unserer Studie lieferte das ICG4K-System jedoch auch bei tiefer gelegenen Tumoren wertvolle Navigationshilfen, was die intraoperativen Ergebnisse trotz der anfänglichen Erkennungsbeschränkungen deutlich verbesserte. Obwohl das ICG4K-System tiefer gelegene Tumoren aufgrund seiner begrenzten Eindringtiefe möglicherweise nicht vollständig sichtbar macht, kann es diese während des Resektionsprozesses weiterhin zuverlässig verfolgen. Dies ist nur mit einem Bildgebungssystem realisierbar, das einen 4K-Overlay-ICG-Modus bietet, ohne die Signalqualität zu beeinträchtigen. Diese Fähigkeit verbessert die chirurgische Präzision und ermöglicht eine sicherere sowie effektivere Tumorentfernung.

Ein weiterer limitierender Faktor ist der Einsatz von ICG bei Patienten mit Leberzirrhose oder nach neoadjuvanter Chemotherapie. Eine eingeschränkte Leberfunktion, die in solchen Fällen häufig vorliegt, kann die Effektivität der Tumordetektion mit ICG beeinträchtigen (74). Die optimale Anwendung der ICG-Fluoreszenz bei solchen Patienten ist jedoch noch nicht vollständig standardisiert. Um dieser Herausforderung zu begegnen, verabreichten wir Patienten mit Leberzirrhose oder Leberfunktionsstörungen aufgrund früherer Chemotherapien eine zusätzliche ICG-Dosis von 0,02 mg/kg sieben Tage vor der Operation. Trotz der hohen Prävalenz von Leberzirrhose (21,4 %) und neoadjuvanter Chemotherapie (57,1 %) in unserer Kohorte traten keine Schwierigkeiten bei der Tumordetektion auf, was wir auf die zusätzliche Gabe von ICG zurückführen.

Eine weitere Einschränkung besteht darin, dass das System keine Navigation des hilären und intrahepatischen Gefäßsystems ermöglicht. Der intraoperative Ultraschall bleibt in diesem Zusammenhang ein unverzichtbarer Bestandteil für den Erfolg der minimalinvasiven sowie der offenen Leberchirurgie und spielt eine entscheidende Rolle bei der Durchführung dieser Eingriffe. Eine mögliche Lösung für dieses Problem könnte die Nutzung innovativer Ansätze sein, die bereits in einigen Studien untersucht wurden. Ein Beispiel hierfür ist die Kombination von Augmented Reality mit ICG-Fluoreszenz. Diese Ansätze haben gezeigt, dass sie die intraoperativen Ergebnisse verbessern können (75, 76). Allerdings basieren solche Systeme weiterhin auf präoperativen Bildgebungsverfahren, die durch Organverformungen und anatomische Verschiebungen während der Operation beeinträchtigt werden können. Dies unterstreicht die Notwendigkeit von Echtzeitsystemen, die dynamische anatomische Veränderungen während des Eingriffs verfolgen können, um eine höhere Präzision und Sicherheit zu gewährleisten.

Weiterhin müssen auch einige Einschränkungen dieser Studie berücksichtigt werden. Ein wesentlicher Punkt, der die Aussagekraft der Ergebnisse einschränkt, ist die begrenzte Stichprobengröße. Eine kleine Kohorte reduziert die Generalisierbarkeit der Ergebnisse und macht es schwierig, definitive Schlussfolgerungen über die breite Anwendbarkeit der Methode zu ziehen. Um die ICG4K-LLR-Methode umfassender zu evaluieren und ihre Wirksamkeit auf eine größere Population zu übertragen, wäre eine größere Studienkohorte notwendig. Darüber hinaus handelte es sich bei dieser Studie nicht um eine randomisierte kontrollierte Studie. Randomisierte kontrollierte Studien gelten allgemein als Goldstandard,

da sie Verfälschungen durch unkontrollierte Störfaktoren minimieren. Zunächst trägt die prospektive Ausrichtung der Studie maßgeblich zur Präzision der erhobenen Daten bei. Prospektive Studien ermöglichen eine systematische und zeitgerechte Erfassung von Patienten- und Operationsdaten, was zu einer höheren Datenqualität und -genauigkeit führt (77). In Kombination mit der PSM-Analyse konnte eine solide Vergleichbarkeit der Gruppen gewährleistet werden, was wiederum Verfälschungen und Störfaktoren minimiert. Diese methodische Kombination trägt dazu bei, dass die Ergebnisse zuverlässiger und aussagekräftiger sind, da sie auf vergleichbaren Patientengruppen basieren. Zusätzlich wurde die gesamte Studienkohorte von einem erfahrenen Chirurgeteam behandelt, was die Konsistenz der Ergebnisse weiter stärkt und die Validität der Studienergebnisse erhöht. Auch die unterschiedlichen biologischen Verläufe und Prognosen der Lebertumoren konnten in der PSM-Analyse berücksichtigt werden, wobei die Differenz zwischen den Gruppen weniger als 0,1 der Standardabweichung des geschätzten Propensity Scores betrug. Diese geringe Differenz zwischen den Gruppen spricht dafür, dass die Vergleiche der Gruppen trotz unterschiedlicher Tumorarten valide sind. In Anbetracht der klaren Vorteile der ICG4K-LLR-Technik könnte man eine randomisierte kontrollierte Studie als nächsten Schritt in Erwägung ziehen. Allerdings wäre es aus ethischen und praktischen Gründen nicht unumstritten, Patienten in einer randomisierten Studie in eine Gruppe zu randomisieren, die eine weniger präzise Technik wie die K-LLR erhält, nachdem bereits klare Vorteile der ICG4K-Methode gezeigt wurden.

Eine weitere Einschränkung besteht darin, dass die Studie monozentrisch ist. Da sie nur auf einer einzigen Einrichtung basiert, besteht die Gefahr von Verfälschungen aufgrund institutioneller Gegebenheiten, wie zum Beispiel unterschiedlicher Behandlungsmethoden oder spezifischer Patientengruppen. Dies könnte die Ergebnisse erheblich beeinflussen. Zudem ist die Nachbeobachtung einiger Patienten in der Interventionsgruppe noch nicht abgeschlossen und sollte in einer längerfristigen Kohorte in der Zukunft weiter bewertet werden.

Obwohl die Validität der Ergebnisse durch das einheitliche chirurgische Team gestärkt wurde, konnte der Einfluss des Lernprozesses und der Erfahrung der Chirurgen auf die Ergebnisse in der Studie nicht ausreichend berücksichtigt werden. Dies ist besonders relevant, wenn das Team zu Beginn noch wenig Erfahrung im Umgang mit der ICG-Technologie hatte. In zukünftigen Studien sollte daher das Erfahrungsniveau der Chirurgen als potenzieller Einflussfaktor berücksichtigt werden, um eine genauere Beurteilung der Technik und ihrer Anwendung zu ermöglichen. Darüber hinaus wurde das ICG4K-System als integriertes System bewertet, wodurch eine separate Beurteilung des spezifischen Einflusses der 4K-Technologie auf perioperative Ergebnisse eingeschränkt wurde. Das verwendete Bildgebungssystem, Arthrex Synergy, bietet jedoch einen erheblichen Vorteil mit seiner sekundären Lichtquelle zur ICG-Erkennung. Das 4K-Auflösungs-Overlay-Bild ist stabil und frei von optischen Mängeln, sodass der Overlay-Modus für ICG kontinuierlich genutzt werden kann. Dies ermöglicht die vollständige Ausnutzung des Potenzials für die intraoperative Tumornavigation – eine Funktion, die mit anderen derzeit auf dem Markt verfügbaren Systemen technisch nicht möglich ist.

Zuletzt ist der relativ kurze Follow-up-Zeitraum ein weiterer wichtiger Aspekt, der die Aussagekraft unserer Ergebnisse einschränkt. Da die meisten Tumoren innerhalb der ersten zwei Jahre nach der

Operation zu rezidivieren neigen (78, 79, 80), könnte die einjährige krankheitsfreie Überlebenszeit (DFS), die in unserer Studie untersucht wurde, nicht ausreichen, um langfristige Trends zu erfassen. Leider war es uns aufgrund des begrenzten Studienzeitraums nicht möglich, längere Nachbeobachtungszeiträume zu berücksichtigen. Unsere prospektive Studie wurde erst kürzlich abgeschlossen, was die Möglichkeit einer erweiterten Nachbeobachtung derzeit einschränkt. Zudem gibt es bislang nur wenige Studien, die langfristige Ergebnisse von Patienten nach einer Leberresektion unter Verwendung von ICG untersuchen. Angesichts der begrenzten Datenlage hoffen wir, mit unseren Ergebnissen einen ersten Beitrag leisten zu können, um die Diskussion über langfristige Ergebnisse in diesem Bereich voranzutreiben und zukünftige Forschungsarbeiten zu fördern.

## **7. Schlussfolgerungen**

Die ICG4K-LLR zeigt vielversprechendes Potenzial als sicheres und effektives Navigationssystem, das im Vergleich zur K-LLR überlegene perioperative chirurgische und onkologische Ergebnisse liefert. Der größte Vorteil dieser Technik in der Leberchirurgie liegt in der Tumorverfolgung während der parenchymalen Resektion, ermöglicht durch den kontinuierlichen 4K-ICG-Overlay-Modus nach präoperativer ICG-Applikation. In der vorliegenden Studie wiesen Patienten in der ICG4K-LLR-Gruppe kürzere Operationszeiten, einen geringeren Blutverlust, reduzierte Erythrozyten-Transfusionen und bessere R0-Resektion auf, was möglicherweise zu einer Reduktion des klinisch relevanten PHLF und einer Verbesserung der langfristigen postoperativen onkologischen Ergebnisse beitrug. Diese Ergebnisse sollten jedoch im Hinblick auf die Limitationen der Studie interpretiert werden. Um die Auswirkungen der ICG4K-LLR sowohl auf kurzfristige als auch auf langfristige perioperative Ergebnisse umfassend zu bewerten, sind weitere randomisierte klinische Studien mit größeren Stichproben und längeren Nachbeobachtungszeiträumen erforderlich.

## 8. Literaturverzeichnis

1. Hatzinger M, Fesenko A, Büger L, Sohn M. Dimitrij Oscarovic Ott (1855-1929) "Die Ventroskopie" : Sein Beitrag zur Entwicklung der Laparoskopie [Dimitrij Oscarovic Ott (1855-1929) "Ventroscopy" : His contribution to development of laparoscopy]. *Urologe A*. 2013 Oct;52(10):1454-8. German. doi: 10.1007/s00120-013-3224-3. PMID: 23811726.
2. Hatzinger M, Badawi JK, Häcker A, Langbein S, Honeck P, Alken P. Georg Kelling (1866-1945): Der Erfinder der modernen Laparoskopie [Georg Kelling (1866-1945): the man who introduced modern laparoscopy into medicine]. *Urologe A*. 2006 Jul;45(7):868-71. German. doi: 10.1007/s00120-006-1068-9. PMID: 16773385.
3. Hatzinger M, Häcker A, Langbein S, Kwon S, Hoang-Böhm J, Alken P. Hans-Christian Jacobaeus (1879-1937) : Die erste Laparoskopie und Thorakoskopie beim Menschen [Hans-Christian Jacobaeus (1879-1937): The inventor of human laparoscopy and thoracoscopy]. *Urologe A*. 2006 Sep;45(9):1184-6. German. doi: 10.1007/s00120-006-1069-8. PMID: 16773384.
4. Tittel, A. & Schumpelick, V.. (2011). Prinzipien der Laparoskopie. 10.1007/978-3-642-14223-9\_10.
5. Litynski GS. Laparoscopy between the world wars: the barriers to trans-atlantic exchange. Spotlighting Heinz Kalk and John C. Ruddock. *JSLs*. 1997 Apr-Jun;1(2):185-8. PMID: 9876671; PMCID: PMC3021276.
6. Marlow, John MD. HISTORY OF LAPAROSCOPY, OPTICS, FIBEROPTICS, AND INSTRUMENTATION. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 19(2):p 261-275, June 1976.
7. Mathis-Ullrich F, Scheikl PM. Robotik im Operationssaal – (Ko-)Operieren mit Kollege Roboter [Robots in the operating room-(co)operation during surgery]. *Gastroenterologe*. 2021;16(1):25-34. German. doi: 10.1007/s11377-020-00496-x. Epub 2020 Dec 22. PMID: 33362879; PMCID: PMC7753502.
8. Shah J, Vyas A, Vyas D. The History of Robotics in Surgical Specialties. *Am J Robot Surg*. 2014 Jun 1;1(1):12-20. doi: 10.1166/ajrs.2014.1006. PMID: 26677459; PMCID: PMC4677089.
9. Fervers C (1933) Die Laparoskopie mit dem Cystoskop. Ein Beitrag zur Vereinfachung der Technik und zur endoskopischen Strangdurchtrennung in der Bauchhöhle. *Med Klin Chir* 178:288
10. Carus, T. (2024). Laparoskopische Appendektomie. In: *Operationsatlas Laparoskopische Chirurgie*. Springer, Berlin, Heidelberg 10.1007/978-3-540-33676-1\_19
11. Litynski GS. Profiles in laparoscopy: Mouret, Dubois, and Perissat: the laparoscopic breakthrough in Europe (1987-1988). *JSLs*. 1999 Apr-Jun;3(2):163-7. PMID: 10444020; PMCID: PMC3015318.
12. Feussner, H. & Reiser, Silvano & Bauer, Margit & Kranzfelder, Michael & Schirren, Rebekka & Kleeff, Jörg & Wilhelm, Dirk. (2014). Technische und digitale Weiterentwicklung in der laparoskopischen/offenen Chirurgie. *Der Chirurg*. 85. 10.1007/s00104-013-2596-7.
13. Sucher R, Brunotte M, Seehofer D. Indocyaningrünfluoreszenzfärbung in der Leberchirurgie [Indocyanine green fluorescence staining in liver surgery]. *Chirurg*. 2020 Jun;91(6):466-473. German. doi: 10.1007/s00104-020-01203-w. PMID: 32424599.

14. Haney CM, Studier-Fischer A, Probst P, Fan C, Müller PC, Golriz M, Diener MK, Hackert T, Müller-Stich BP, Mehrabi A, Nickel F. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials comparing laparoscopic and open liver resection. *HPB (Oxford)*. 2021 Oct;23(10):1467-1481. doi: 10.1016/j.hpb.2021.03.006. Epub 2021 Mar 18. PMID: 33820689.
15. Fischer, T., et al. (2020). Laparoskopische Leberresektion: Indikationen, Vorteile und Herausforderungen. *Surgical Endoscopy*, 34(6), 1543-1552.
16. Schön MR, Justinger C. Laparoskopische Leberchirurgie [Laparoscopic liver resection]. *Chirurg*. 2017 Jun;88(6):469-475. German. doi: 10.1007/s00104-017-0413-4. PMID: 28451728.
17. Liu B, Liu T, Su M, Ma Y-Q, Zhang B-F, Wang Y-F, Hu B-Y, Chen Y-L (2019) Improving the surgical effect for primary liver cancer with intraoperative fluorescence navigation compared with intraoperative ultrasound. *Med Sci Monit* 25:3406
18. Heinrich S, Mittler J, Tripke V, Lang H. Technische Aspekte der laparoskopischen Leberchirurgie : Transfer von der offenen zur laparoskopischen Leberchirurgie [Technical aspects of laparoscopic liver surgery : Transfer from open to laparoscopic liver surgery]. *Chirurg*. 2018 Dec;89(12):984-992. German. doi: 10.1007/s00104-018-0684-4. PMID: 29971460.
19. Liu F, Wang H, Ma W, Li J, Liu Y, Tang S, Li K, Jiang P, Yang Z, He Y (2023) Short-and long-term outcomes of indocyanine green fluorescence navigation-versus conventional-laparoscopic hepatectomy for hepatocellular carcinoma: a propensity score-matched, retrospective, cohort study. *Ann Surg Oncol* 30:1991–2002
20. Schmelzle M, Krenzien F, Schöning W, Pratschke J. Möglichkeiten und Grenzen der robotischen Leberchirurgie – aktueller Stand 2020 [Possibilities and limits of robotic liver surgery - Current status 2020]. *Chirurg*. 2021 Feb;92(2):107-114. German. doi: 10.1007/s00104-020-01300-w. PMID: 33095282.
21. Fretland ÅA, Dagenborg VJ, Bjørnelv GM, Kazaryan AM, Kristiansen R, Fagerland MW, Hausken J, Tønnessen TI, Abildgaard A, Barkhatov L, Yaqub S. Laparoscopic versus open resection for colorectal liver metastases: the OSLO-COMET randomized controlled trial. *Annals of surgery*. 2018 Feb 1;267(2):199-207.
22. Fichtinger RS, Aldrighetti LA, Abu Hilal M, Troisi RI, Sutcliffe RP, Besselink MG, Aroori S, Menon KV, Edwin B, D'Hondt M, Lucidi V. Laparoscopic versus open hemihepatectomy: the ORANGE II PLUS multicenter randomized controlled trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2024 May 20;42(15):1799-809.
23. Stavrou GA, Stang A, Raptis DA, Schadde E, Zeile M, Brüning R, Wagner KC, Huber TM, Oldhafer KJ (2021) Intraoperative (contrast-enhanced) ultrasound has the highest diagnostic accuracy of any imaging modality in resection of colorectal liver metastases. *Journal of Gastrointestinal Surgery* 25:3160–3169
24. Mirnezami R, Mirnezami AH, Chandrakumaran K, Hilal MA, Pearce NW, Primrose JN, Sutcliffe RP (2011) Short-and long-term outcomes after laparoscopic and open hepatic resection: systematic review and meta-analysis. *Hpb* 13:295–308.

25. Gong NM, Yin HH, Cai WH, Li QW, Wang JX, Gu CY, Wang YF, Wu J, Zhang YF. IOUS and CE-IOUS during hepatic resection for patients with hepatocellular carcinoma in liver cirrhosis1. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2019;71(4):483-498. doi: 10.3233/CH-180431. PMID: 30248049.
26. Machi J, Oishi AJ, Furumoto NL, Oishi RH. Intraoperative ultrasound. *Surg Clin North Am.* 2004 Aug;84(4):1085-111, vi-i. doi: 10.1016/j.suc.2004.04.001. PMID: 15261754.
27. Aoki T, Yasuda D, Shimizu Y, Odaira M, Niiya T, Kusano T, Mitamura K, Hayashi K, Murai N, Koizumi T (2008) Image-guided liver mapping using fluorescence navigation system with indocyanine green for anatomical hepatic resection. *World J Surg* 32:1763–1767
28. Restaino S, Vargiu V, Rosati A, Bruno M, Dinoi G, Cola E, Moroni R, Scambia G, Fanfani F (2021) 4K versus 3D total laparoscopic hysterectomy by resident in training: a prospective randomised trial. *Facts Views Vis Obgyn* 13:221
29. Mari GM, Crippa J, Achilli P, Miranda A, Santurro L, Riggio V, Gerosa M, Ascheri P, Cordaro G, Costanzi ATM (2020) 4K ultra HD technology reduces operative time and intraoperative blood loss in colorectal laparoscopic surgery. *F1000Res* 9:
30. Reinhart MB, Huntington CR, Blair LJ, Heniford BT, Augenstein VA. Indocyanine Green: Historical Context, Current Applications, and Future Considerations. *Surg Innov.* 2016 Apr;23(2):166-75. doi: 10.1177/1553350615604053. Epub 2015 Sep 10. PMID: 26359355.
31. Hackethal A, Hirschburger M, Eicker SO, Mücke T, Lindner C, Buchweitz O. Role of Indocyanine Green in Fluorescence Imaging with Near-Infrared Light to Identify Sentinel Lymph Nodes, Lymphatic Vessels and Pathways Prior to Surgery - A Critical Evaluation of Options. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2018 Jan;78(1):54-62. doi: 10.1055/s-0043-123937. Epub 2018 Jan 22. PMID: 29375146; PMCID: PMC5778195.
32. Majlesara A, Golriz M, Hafezi M, Saffari A, Stenau E, Maier-Hein L, Müller-Stich BP, Mehrabi A (2017) Indocyanine green fluorescence imaging in hepatobiliary surgery. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 17:208–215
33. Inoue Y, Arita J, Sakamoto T, Ono Y, Takahashi M, Takahashi Y, Kokudo N, Saiura A (2015) Anatomical liver resections guided by 3-dimensional parenchymal staining using fusion indocyanine green fluorescence imaging. *Ann Surg* 262:105–111
34. Boni L, David G, Mangano A, Dionigi G, Rausei S, Spampatti S, Cassinotti E, Fingerhut A. Clinical applications of indocyanine green (ICG) enhanced fluorescence in laparoscopic surgery. *Surg Endosc.* 2015 Jul;29(7):2046-55. doi: 10.1007/s00464-014-3895-x. Epub 2014 Oct 11. PMID: 25303914; PMCID: PMC4471386.
35. Hanaki T, Goto K, Morimoto M, Murakami Y, Matsunaga T, Yamamoto M, Tokuyasu N, Sakamoto T, Hasegawa T, Fujiwara Y (2022) Surgical administration of indocyanine green in hepatectomy for improved bile leakage detection. *Anticancer Res* 42:4787–4793
36. Alfano MS, Molino S, Benedicenti S, Molteni B, Porsio P, Arici E, Gheza F, Botticini M, Portolani N, Baiocchi GL (2019) Intraoperative ICG-based imaging of liver neoplasms: a simple yet powerful tool. Preliminary results. *Surg Endosc* 33:126–134

37. 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 May;50(5):833-6. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2015.01.014. Epub 2015 Feb 3. PMID: 25783395.
38. Hempfing TM, Husarik DB, Steffen T. Intraoperative indocyanine green-visualization in a difficult to localize central cholangiocarcinoma - A case report. *Int J Surg Case Rep.* 2021 Jun;83:105973. doi: 10.1016/j.ijscr.2021.105973. Epub 2021 May 12. PMID: 34004563; PMCID: PMC8141522.
39. Van der Vorst, J. R., et al. (2014). Kolorektales Karzinom: bessere Detektion kleiner Lebermetastasen durch Nah-Infrarot-Bildgebung mit Indocyaningrün. *Der Chirurg*, 85(6), 512-518.
40. Rosenbaum, Paul R. and Donald B. Rubin. "The central role of the propensity score in observational studies for causal effects." *Biometrika* 70 (1983): 41-55.
41. World Medical Association. "World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects." *JAMA* vol. 310,20 (2013): 2191-4. doi:10.1001/jama.2013.281053
42. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP (2007) The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *The lancet* 370:1453–1457
43. Ghamarnejad, Omid et al. "Technical aspects and learning curve of complex laparoscopic hepatectomy: how we do it." *Surgical endoscopy* vol. 38,8 (2024): 4583-4593. doi:10.1007/s00464-024-11002-7
44. Jia C, Li H, Wen N, Chen J, Wei Y, Li B. Laparoscopic liver resection: a review of current indications and surgical techniques. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2018 Aug;7(4):277-288. doi: 10.21037/hbsn.2018.03.01. PMID: 30221155; PMCID: PMC6131258.
45. Piardi T, Lhuair M, Memeo R, Pessaux P, Kianmanesh R, Sommacale D. Laparoscopic Pringle maneuver: how we do it? *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2016 Aug;5(4):345-9. doi: 10.21037/hbsn.2015.11.01. PMID: 27500146; PMCID: PMC4960419.
46. Strasberg SM, Belghiti J, Clavien P-A, Gadziyev E, Garden JO, Lau W-Y, Makuuchi M, Strong RW (2000) The Brisbane 2000 terminology of liver anatomy and resections. *Hpb* 2:333–339
47. Kawaguchi Y, Fuks D, Kokudo N, Gayet B (2018) Difficulty of laparoscopic liver resection: proposal for a new classification. *Ann Surg* 267:13–17
48. Koch M, Garden OJ, Padbury R, Rahbari NN, Adam R, Capussotti L, Fan ST, Yokoyama Y, Crawford M, Makuuchi M (2011) Bile leakage after hepatobiliary and pancreatic surgery: a definition and grading of severity by the International Study Group of Liver Surgery. *Surgery* 149:680–688
49. Rahbari NN, Garden OJ, Padbury R, Brooke-Smith M, Crawford M, Adam R, Koch M, Makuuchi M, Dematteo RP, Christophi C (2011) Posthepatectomy liver failure: a definition and grading by the International Study Group of Liver Surgery (ISGLS). *Surgery* 149:713–724

50. Rahbari NN, Garden OJ, Padbury R, Maddern G, Koch M, Hugh TJ, Fan ST, Nimura Y, Figueras J, Vauthey J-N (2011) Post-hepatectomy haemorrhage: a definition and grading by the International Study Group of Liver Surgery (ISGLS). *Hpb* 13:528–535
51. Clavien, Pierre A et al. “The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience.” *Annals of surgery* vol. 250,2 (2009): 187-96. doi:10.1097/SLA.0b013e3181b13ca2
52. Lenz, Sylvia Tamara. “Alan Agresti (2013): Categorical data analysis.” *Statistical Papers* 57 (2016): 849-850.
53. Perme, Maja Pohar, and Damjan Manevski. “Confidence intervals for the Mann-Whitney test.” *Statistical methods in medical research* vol. 28,12 (2019): 3755-3768. doi:10.1177/0962280218814556
54. Dudley WN, Wickham R, Coombs N. An Introduction to Survival Statistics: Kaplan-Meier Analysis. *J Adv Pract Oncol*. 2016 Jan-Feb;7(1):91-100. doi: 10.6004/jadpro.2016.7.1.8. Epub 2016 Jan 1. PMID: 27713848; PMCID: PMC5045282.
55. Bland, J Martin, and Douglas G Altman. “The logrank test.” *BMJ (Clinical research ed.)* vol. 328,7447 (2004): 1073. doi:10.1136/bmj.328.7447.1073
56. Ciria, Ruben MD, PhD; Cherqui, Daniel MD; Geller, David A. MD; Briceno, Javier MD, PhD; Wakabayashi, Go MD, PhD, FACS. Comparative Short-term Benefits of Laparoscopic Liver Resection: 9000 Cases and Climbing. *Annals of Surgery* 263(4):p 761-777, April 2016. | DOI: 10.1097/SLA.0000000000001413
57. Wakabayashi T, Cacciaguerra AB, Abe Y, Dalla Bona E, Nicolini D, Mocchegiani F, Kabeshima Y, Vivarelli M, Wakabayashi G, Kitagawa Y (2022) Indocyanine green fluorescence navigation in liver surgery: a systematic review on dose and timing of administration. *Ann Surg* 275:1025–1034
58. Singla V, Bhattacharjee HK, Gupta E, Singh D, Mishra AK, Kumar D. Performance of three-dimensional and ultra-high-definition (4K) technology in laparoscopic surgery: A systematic review and meta-analysis. *J Minim Access Surg*. 2022 Apr-Jun;18(2):167-175. doi: 10.4103/jmas.jmas\_122\_21. PMID: 35313429; PMCID: PMC8973492.
59. Xu C, Cui X, Jia Z, Shen X, Che J (2023) A meta-analysis of short-term and long-term effects of indocyanine green fluorescence imaging in hepatectomy for liver cancer. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 42:103497
60. Itoh S, Tomiyama T, Morinaga A, Kurihara T, Nagao Y, Toshima T, Morita K, Harada N, Mori M, Yoshizumi T (2022) Clinical effects of the use of the indocyanine green fluorescence imaging technique in laparoscopic partial liver resection. *Ann Gastroenterol Surg* 6:688–694
61. Lu H, Gu J, Qian X, Dai X (2021) Indocyanine green fluorescence navigation in laparoscopic hepatectomy: a retrospective single-center study of 120 cases. *Surg Today* 51:695–702
62. Chen, L. et al. (2022). Real-time Visualization with ICG-4K Overlay in Hepatectomy: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Minimal Access Surgery*, 21(4), 324-331.

63. Kuemmerli C, Sijberden JP, Cipriani F, et al. Is prolonged operative time associated with postoperative complications in liver surgery? An international multicentre cohort study of 5424 patients. *Surg Endosc.* 2024;38(12):7118-7130. doi:10.1007/s00464-024-11276-x
64. Zhou K, Zhou S, Du L, Liu E, Dong H, Ma F, Sun Y, Li Y. Safety and effectiveness of indocyanine green fluorescence imaging-guided laparoscopic hepatectomy for hepatic tumor: a systematic review and meta-analysis. *Front Oncol.* 2024 Jan 3;13:1309593. doi: 10.3389/fonc.2023.1309593. PMID: 38234399; PMCID: PMC10791760.
65. Xiong, Dali et al. "A meta-analysis of the value of indocyanine green fluorescence imaging in guiding surgical resection of primary and metastatic liver cancer." *Photodiagnosis and photodynamic therapy*, vol. 52 104489. 18 Jan. 2025, doi:10.1016/j.pdpdt.2025.104489
66. Hu, Manqin et al. "Efficacy and safety of indocyanine green fluorescence navigation versus conventional laparoscopic hepatectomy for hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis." *Surgical endoscopy* vol. 39,3 (2025): 1681-1695. doi:10.1007/s00464-024-11518-y
67. Pantea R, Meister P, Neuhaus JP, Nowak K, Paul A, Saner FH. Chirurgie bei Patienten mit Leberzirrhose [Surgery in patients with liver cirrhosis]. *Chirurg.* 2021 Sep;92(9):838-845. German. doi: 10.1007/s00104-020-01319-z. PMID: 33459796; PMCID: PMC8384819.
68. 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 Jun 1;115(11):2491-504. doi: 10.1002/cncr.24291. PMID: 19326450.
69. Zhang, Ya-Min et al. "Liver tumor boundaries identified intraoperatively using real-time indocyanine green fluorescence imaging." *Journal of cancer research and clinical oncology* vol. 143,1 (2017): 51-58. doi:10.1007/s00432-016-2267-4
70. Tangsirapat, Vorapatu et al. "Surgical margin status outcome of intraoperative indocyanine green fluorescence-guided laparoscopic hepatectomy in liver malignancy: a systematic review and meta-analysis." *BMC surgery* vol. 24,1 181. 12 Jun. 2024, doi:10.1186/s12893-024-02469-1
71. Yoh, Tomoaki et al. "Learning process of laparoscopic liver resection and postoperative outcomes: chronological analysis of single-center 15-years' experience." *Surgical endoscopy* vol. 36,5 (2022): 3398-3406. doi:10.1007/s00464-021-08660-2
72. Purich K, Dang JT, Poonja A, Sun WYL, Bigam D, Birch D, Karmali S (2020) Intraoperative fluorescence imaging with indocyanine green in hepatic resection for malignancy: a systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy studies. *Surg Endosc* 34:2891–2903
73. Kudo H, Ishizawa T, Tani K, Harada N, Ichida A, Shimizu A, Kaneko J, Aoki T, Sakamoto Y, Sugawara Y (2014) Visualization of subcapsular hepatic malignancy by indocyanine-green fluorescence imaging during laparoscopic hepatectomy. *Surg Endosc* 28:2504–2508
74. Levesque, Eric et al. "Current use and perspective of indocyanine green clearance in liver diseases." *Anaesthesia, critical care & pain medicine* vol. 35,1 (2016): 49-57. doi:10.1016/j.accpm.2015.06.006

75. Deng H, Zeng X, Xiang N (2023) Augmented reality navigation system and indocyanine green fluorescence imaging make laparoscopic right anterior sectionectomy more precisely and safely. *Journal of Gastrointestinal Surgery* 27:1751–1752
76. Wang D, Hu H, Zhang Y, Wu X, Zeng X, Yang J, Fang C (2023) Efficacy of augmented reality combined with indocyanine green fluorescence imaging guided laparoscopic segmentectomy for hepatocellular carcinoma. *J Am Coll Surg* 10–1097
77. Palmer, Suetonia C, and Giovanni F M Strippoli. “How to read critically a prognostic cohort study.” *Nephrology (Carlton, Vic.)* vol. 15,7 (2010): 676-82. doi:10.1111/j.1440-1797.2010.01408.x
78. Doussot A, Gonen M, Wiggers JK, Groot-Koerkamp B, DeMatteo RP, Fuks D, Allen PJ, Farges O, Kingham TP, Regimbeau JM, D'Angelica MI, Azoulay D, Jarnagin WR. Recurrence Patterns and Disease-Free Survival after Resection of Intrahepatic Cholangiocarcinoma: Preoperative and Postoperative Prognostic Models. *J Am Coll Surg.* 2016 Sep;223(3):493-505.e2. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2016.05.019. Epub 2016 Jun 11. PMID: 27296525; PMCID: PMC5003652.
79. Papaconstantinou D, Tsilimigras DI, Pawlik TM. Recurrent Hepatocellular Carcinoma: Patterns, Detection, Staging and Treatment. *J Hepatocell Carcinoma.* 2022 Sep 3;9:947-957. doi: 10.2147/JHC.S342266. PMID: 36090786; PMCID: PMC9450909.
80. Vadisetti SN, Kazi M, Patkar S, Mundhada R, Desouza A, Saklani A, Goel M. Patterns and Predictors of Recurrence After Curative Resection of Colorectal Liver Metastasis (CRLM). *J Gastrointest Cancer.* 2024 Dec;55(4):1559-1568. doi: 10.1007/s12029-024-01105-8. Epub 2024 Aug 22. PMID: 39172317; PMCID: PMC11481665.

## 9. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich meine tiefste Dankbarkeit all denjenigen gegenüber ausdrücken, die mich während meiner Doktorarbeit unterstützt haben und ohne deren Hilfe diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Zunächst möchte ich meinem Doktorvater, PD Dr. med. Thorsten Plusczyk, meinen aufrichtigen Dank aussprechen. Ihre unermüdliche Unterstützung, Ihre Anleitung und Ihre konstruktiven Kritiken haben meine Forschung entscheidend geprägt. Sie haben mir nicht nur wissenschaftliches Wissen vermittelt, sondern auch essenzielle Fähigkeiten für meine weitere Karriere. Ihre Geduld und Ihr Verständnis haben mir stets das Gefühl gegeben, auf dem richtigen Weg zu sein.

Ein besonderer Dank gilt meinem Kollegen Omid Ghamar Nejad. Seine Unterstützung und wertvollen Anregungen waren für den Fortschritt meiner Arbeit von unschätzbarem Wert. Du hast nicht nur als Kollege, sondern auch als Freund fungiert, und ich schätze die Zusammenarbeit und den fachlichen Austausch, den wir hatten, sehr.

Ebenso möchte ich meinem Abteilungsleiter, Dr. Gregor Alexander Stavrou, meinen aufrichtigen Dank aussprechen. Ihre Führung, Expertise und Ihr unermüdlicher Einsatz für die Ausbildung junger Mediziner haben mich inspiriert und gefördert. Ihre Offenheit für neue Ideen und Technologien hat mir die Möglichkeit gegeben, innovative Ansätze in meiner Forschung zu verfolgen. Ich bin dankbar für das Vertrauen, das Sie in mich gesetzt haben, und für die wertvollen Lektionen, die ich unter Ihrer Anleitung lernen durfte.

Ganz besonders möchte ich meiner Familie danken, die mich in allen Phasen dieser Arbeit begleitet und unterstützt hat. Meiner geliebten Frau Sama gilt mein tiefster Dank für ihre unerschütterliche Geduld, ihre Unterstützung und ihre Liebe, die mir die Kraft gegeben haben, diese Arbeit zu vollenden. Mein Sohn Jan Jameel Batikha und meine kleine Tochter Raya Batikha haben mich mit ihrer Freude und ihrem Lächeln täglich daran erinnert, was wirklich wichtig ist. Ihr seid meine größte Inspiration und mein Antrieb, jeden Tag mein Bestes zu geben.

Abschließend danke ich allen, die auf irgendeine Weise zu dieser Arbeit beigetragen haben. Ihr seid alle ein Teil dieser Reise, und ich bin für jede Unterstützung und jedes Wort der Ermutigung zutiefst dankbar.

## **10. Lebenslauf**

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.

## 11. Deklaration:

Daten, Abbildungen und Text dieser Dissertation sind Teil des folgenden veröffentlichten Artikels:

### **Indocyanine Green Fluorescence Navigation with 4K Overlay vs. Conventional Laparoscopic Liver Resection: A Propensity Score-Matched Analysis**

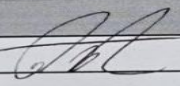
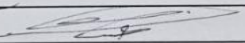
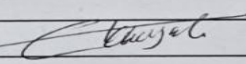
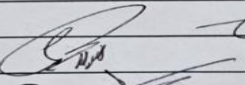
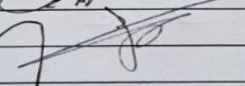
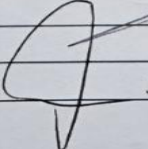
Omid Ghamarnejad<sup>1</sup>, Ghassan Batikha<sup>1</sup>, Elias Khajeh<sup>2</sup>, Hamraz Javaheri<sup>3</sup>, Mahmoud Jabal<sup>1</sup>, Rizky Widyaningsih<sup>1</sup>, and Gregor Alexander Stavrou<sup>1</sup>

**Erlaubnisbrief zur Nutzung von Daten**

Hiermit erteilen die Unterzeichner, die Autoren des wissenschaftlichen Papers mit dem Titel „**Indocyanine Green Fluorescence Navigation with 4K Overlay vs. Conventional Laparoscopic Liver Resection: A Propensity Score-Matched Analysis**“, dem Doktoranden **Ghassan Batikha**, die Erlaubnis, die in dem oben genannten Paper enthaltenen Daten für die Durchführung seiner Doktorarbeit mit dem Arbeitstitel „**Die Machbarkeit und Wirksamkeit der ICG-gesteuerten laparoskopischen Hepatektomie zur Reduzierung perioperativer Komplikationen und Verbesserung der onkologischen Ergebnisse**“ zu verwenden.

Die Nutzung der Daten erfolgt unter der Bedingung, dass:

1. Die Daten ausschließlich im Rahmen der Doktorarbeit verwendet werden.
2. Alle verwendeten Daten in der Doktorarbeit korrekt zitiert und auf die ursprünglichen Autoren sowie die Quelle des Papers verwiesen wird.
3. Eine Kopie der fertigen Doktorarbeit den Autoren zur Verfügung gestellt wird, falls diese dies wünschen.
4. Die Ergebnisse der Doktorarbeit nicht in einer Weise veröffentlicht oder genutzt werden, die den Interessen der ursprünglichen Autoren und des Papers zuwiderlaufen.

| Name des Autors          | Unterschrift                                                                          |
|--------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| Omid Ghamarnejad         |    |
| Ghassan Batikha          |   |
| Elias Khajeh             |  |
| Hamraz Javaheri          |   |
| Mahmoud Jabal            |   |
| Rizky Widyaningsih       |  |
| Gregor Alexander Stavrou |    |

Die Studie wurde von der Fa Arthrex durch einen Global Research Grant unterstützt – die Unterstützungsleistung bestand dabei ausschließlich in der kostenfreien Nutzungsmöglichkeit des Laparoskopieturmes Arthrex Synergy mit den entsprechenden Optiken.

Die Auswertung und Interpretation der Daten wurde gemeinsam mit Herrn Dr. med. Elias Khajeh, einem erfahrenen Facharzt der Abteilung für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie an der Universität Heidelberg mit zusätzlicher Qualifikation Master of Public Health (MPH) durchgeführt.