

# Die Rolle von Indocyaningrün als Fluoreszenzfarbstoff in Kombination mit Nah-Infrarotlicht in der operativen Medizin zur Sentinellymphknoten-, Gefäß- und Lymphbahndarstellung – eine kritische Beurteilung der Möglichkeiten

## 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




### Autoren

Andreas Hackethal<sup>1</sup>, Markus Hirschburger<sup>2</sup>, Sven Oliver Eicker<sup>3</sup>, Thomas Mücke<sup>4</sup>, Christoph Lindner<sup>5</sup>, Olaf Buchweitz<sup>1</sup>

### Institute

- 1 Tagesklinik Altonaer Straße, Frauenklinik an der Elbe, Hamburg
- 2 Allgemeinchirurgie, Klinikum Worms gGmbH, Worms
- 3 Neurochirurgie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg
- 4 Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie, St. Josefhospital, Krefeld-Uerdingen
- 5 Gynäkologie und Geburtshilfe, Agaplesion Diakonieklinikum Hamburg, Hamburg

### Schlüsselwörter

ICG, Sentinel, Indocyaningrün

### Key words

ICG, sentinel, indocyanine green

eingereicht 24.9.2017

revidiert 29.11.2017

akzeptiert 30.11.2017

### Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/s-0043-123937>

Geburtsh Frauenheilk 2018; 78: 54–62 © Georg Thieme

Verlag KG Stuttgart · New York | ISSN 0016-5751

### Korrespondenzadresse

Dr. Andreas Hackethal, MD, PhD

Tagesklinik Altonaer Straße

Altonaer Straße 59–61, 20357 Hamburg

Oberbaumbrücke 1, 20457 Hamburg

hackethal@tka-hh.de

### ZUSAMMENFASSUNG

Moderne chirurgische Strategien zielen auf Reduktion von Trauma mit Nutzung funktioneller Darstellungsmethoden zur Verbesserung chirurgischer Ergebnisse. Die Relevanz von Indocyaningrün (ICG) als Fluoreszenzfarbstoff, zur Darstellung von Lymphknoten, Lymphbahnen, Gefäßen und Gewebegrenzen, wird in dieser Übersichtsarbeit interdisziplinär dargestellt und kritisch bewertet. Diese Arbeit basiert auf einer selektiven Literaturrecherche in PubMed, Scopus, Google Scholar und den klinischen Erfahrungen der Autoren. Aufgrund der einfachen, strahlungsfreien und komplikationsarmen Anwendung hat sich ICG in den letzten Jahren als eine wichtige klinische Indikatorsubstanz etabliert. In der onkologischen Chirurgie wird ICG zur Markierung von Sentinellymphknoten intensiv und mit vielversprechenden Ergebnissen genutzt und zeigt zum Teil verbesserte Detektionsraten im Vergleich mit den etablierten Verfahren. Durch Visualisierung und Quantifizierung von Gewebedurchblutungen kann ICG zu einer Verringerung von Anastomoseinsuffizienzen und Transplantatnekrosen führen. Die Darstellung von Organgrenzen, Grenzen von Lappenplastiken sowie deren postoperativer Vaskularisierung sind auch Gegenstand der wissenschaftlichen Evaluation. Die Kombination des leicht anwendbaren Farbstoffs ICG mit den technischen Möglichkeiten der intraoperativen und interventionellen Visualisierung hat das Potenzial, neue funktionelle Darstellungen zu ermöglichen und die bisher etablierten operativen Techniken, insbesondere die Sentineltechniken und Anastomosetechniken, zu erweitern und möglicherweise zukünftig abzulösen.

### ABSTRACT

Modern surgical strategies aim to reduce trauma by using functional imaging to improve surgical outcomes. This review considers and evaluates the importance of the fluorescent dye indocyanine green (ICG) to visualize lymph nodes,

lymphatic pathways and vessels and tissue borders in an interdisciplinary setting. The work is based on a selective search of the literature in PubMed, Scopus, and Google Scholar and the authors' own clinical experience. Because of its simple, radiation-free and uncomplicated application, ICG has become an important clinical indicator in recent years. In oncologic surgery ICG is used extensively to identify sentinel lymph nodes with promising results. In some studies, the detection rates with ICG have been better than the rates obtained with established procedures. When ICG is used for visualization and the

quantification of tissue perfusion, it can lead to fewer cases of anastomotic insufficiency or transplant necrosis. The use of ICG for the imaging of organ borders, flap plasty borders and postoperative vascularization has also been scientifically evaluated. Combining the easily applied ICG dye with technical options for intraoperative and interventional visualization has the potential to create new functional imaging procedures which, in future, could expand or even replace existing established surgical techniques, particularly the techniques used for sentinel lymph node and anastomosis imaging.

## Einleitung

Die moderne operative Medizin verfolgt eine Traumareduktion bei gleich guten bzw. verbesserten Ergebnissen und nutzt zunehmend funktionelle Markierungsverfahren.

Indocyaningrün (ICG) unterstützt innovative chirurgische Techniken, beispielsweise durch Anfärbung von Organen und Tumorgewebe, durch intraoperative Darstellung der Vaskularisierung von Lappenplastiken oder Darmanastomosen und durch die Darstellung von Sentinellymphknoten [1–8].

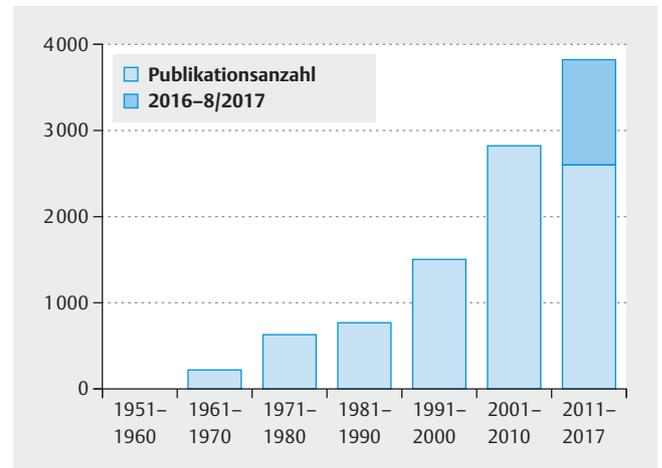
Die medizinische Nutzung von ICG in der Medizin wurde seit den 1950er-Jahren beschrieben [9]. Vor allem durch die aktuelle Entwicklung videoendoskopischer Techniken haben sich die medizinischen Anwendungsgebiete von ICG in unterschiedlichen Fachbereichen ausgeweitet. Das wissenschaftliche und klinische Interesse zur Nutzung von Indocyaningrün (ICG) hat in jüngster Zeit um ein Vielfaches zugenommen, in PubMed sind allein 1221 Publikationen von Januar 2016 bis August 2017 gelistet (► **Abb. 1**). Vor dem Hintergrund der unterschiedlichen Anwendungsmöglichkeiten von ICG und den vielversprechenden Ergebnissen soll in dieser Übersichtsarbeit der aktuelle Stand dieser Technik in verschiedenen operativen Disziplinen dargestellt und kritisch bewertet werden.

## Charakterisierung, Verstoffwechselung

ICG ist ein Tricarbocyanin-Farbstoff, der im Nah-Infrarotlicht bei 806-nm-Licht fluoresziert, d. h. nach Anregung Licht abgibt. ICG ist im hohen Maße wasserlöslich und bindet an  $\beta$ -Lipoproteine, insbesondere an Albumin. Aufgrund des hohen Eiweißgehalts der Lymphflüssigkeit reichert sich ICG in Lymphbahnen und Lymphknoten an. ICG-gefärbte Lymphknoten werden durch Lichtanregung nach 5 Minuten erkennbar und bleiben 60 Minuten markiert [10]. Die intravasale Halbwertszeit von ICG liegt bei 3–4 Minuten und die Elimination erfolgt über die Leber [11]. Zur intravenösen Anwendung ist ICG seit 1956 in den USA zugelassen. Die Injektion von ICG in Gewebe, wie es beispielsweise für eine onkologische Lymphknotendarstellung notwendig ist, befindet sich im Off-Label-Bereich.

## Klinische Anwendung

ICG wird intraoperativ injiziert, ist dadurch logistisch leicht anwendbar und führt kaum zur OP-Zeitverlängerung [12]. Zur gynäkologischen Sentineldarstellung wird ICG in die Cervix uteri, seltener direkt in das Endometrium injiziert [13, 14]. Für die Fluoreszenzangiografie und Videoangiografie sowie die Darstellung von Lebergewebe sind intravenöse Applikationen des ICG nötig [15–17]. Die fluoreszierenden Eigenschaften von ICG können mittels Nah-Infrarotlicht dargestellt werden. Verschiedene Firmen bieten Nah-Infrarotlichtkameras zur offen-chirurgischen, mikroskopischen, laparoskopischen oder roboterunterstützten Darstellung von ICG an, die in einer Übersichtsarbeit verglichen wurden [18]. Moderne Bildverarbeitungsplattformen sind in der Lage, das normal sichtbare Operationsbild mit dem Fluoreszenzmodus im Nah-Infrarotbereich in Echtzeit zu kombinieren (► **Abb. 2** und **3**). Darüber hinaus ist durch die farblich kodierte quantifizierte Darstellung von ICG eine Unterscheidung von zum Beispiel Lymphbahnen/Lymphknoten und aus dem Lymphsystem ausgetretenem ICG möglich (► **Abb. 2**).

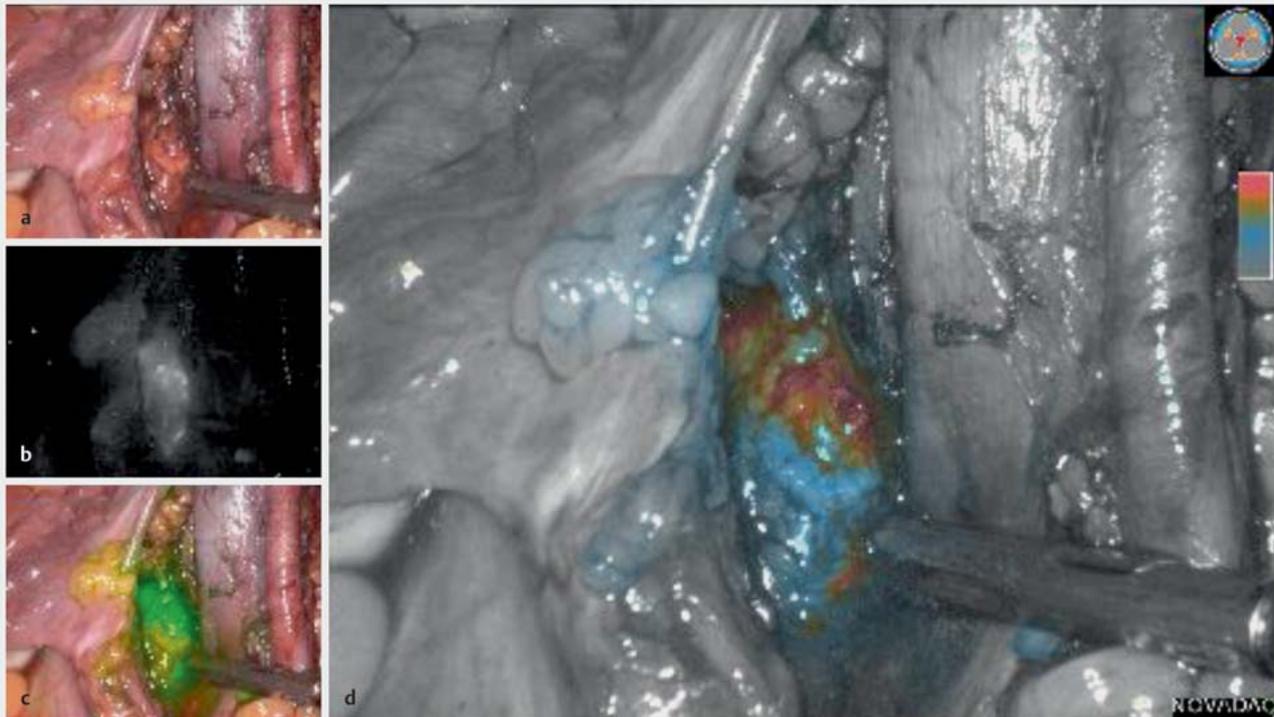


► **Abb. 1** Publikationsanzahl „Indocyanine Green“ in PubMed in jeweiligen Zeiträumen.

zuzunehmende Radikalität in der modernen Onkologie sollte nicht eine undifferenzierte maximale Gewebeentfernung und Traumatisierung beinhalten. Aus den klinisch-wissenschaftlichen Erfahrungen der letzten Jahrzehnte wurde die chirurgische Radikalität beispielsweise beim Mammakarzinom, bei gleichbleibender onkologischer Sicherheit, immer weiter reduziert [19]. Das Sentinelkonzept stellt heute das operative Standardverfahren dar und ist wissenschaftlich auf höchstem Evidenzniveau belegt [19–21]. Auch für Vulva-

## Gynäkologie

Radikalität in der modernen Onkologie sollte nicht eine undifferenzierte maximale Gewebeentfernung und Traumatisierung beinhalten. Aus den klinisch-wissenschaftlichen Erfahrungen der letzten Jahrzehnte wurde die chirurgische Radikalität beispielsweise beim Mammakarzinom, bei gleichbleibender onkologischer Sicherheit, immer weiter reduziert [19]. Das Sentinelkonzept stellt heute das operative Standardverfahren dar und ist wissenschaftlich auf höchstem Evidenzniveau belegt [19–21]. Auch für Vulva-



► **Abb. 2** Intraoperativer Screenshot einer ICG-Sentinelbiopsie im Bereich des rechten Beckens. a zeigt das HD-Weißlichtbild des Situs, b das Nah-Infrarotbild mit weißlich angefärbtem ICG-haltigen Gewebe. c zeigt das Kombinationsbild in HD mit Fluoreszenzgrün-Färbung. d zeigt die quantitative ICG-Darstellung des fluoreszenzhaltigen Gewebes, als Ausdruck eines Lymphknotens im Bereich der Fossa obturatoria.

und Zervixkarzinome sowie für Endometriumkarzinome (USA) haben die Sentinelkonzepte den Weg in die Leitlinien gefunden und sind bei bestimmten Befundkonstellationen zu bevorzugen [22–24].

### Das Sentinelkonzept

Die Rationale des Sentinelkonzepts liegt in der Beobachtung, dass, nach peritumorale oder interstitielle Injektion eines Markierungsstoffes oder Tracers wie beispielsweise ICG oder  $^{99m}\text{Tc}$ , dieser via Lymphbahnen zu den Lymphknoten transportiert wird. Die erst markierten Lymphknoten werden als sog. Wächter- oder Sentinellymphknoten bezeichnet. Tumorfremde Sentinellymphknoten sind auf der Basis zahlreicher Studien repräsentativ für die weiteren Lymphknoten des jeweiligen Lymphabflussgebietes, sodass auf eine radikale Lymphadenektomie verzichtet werden kann. Hierdurch kommt es zur signifikanten Reduzierung der OP-Zeit und des chirurgischen Traumas inklusive möglicher operativer und postoperativer Komplikationen, wie beispielsweise Lymphödem oder Lymphzysten.

Während der axilläre Lymphabfluss des Mammakarzinoms fast ausschließlich einseitig erfolgt, ist dies bei Genitaltumoren durch mögliche uni- oder bilaterale, oberflächliche oder tiefe Streuung wesentlich komplexer [25].

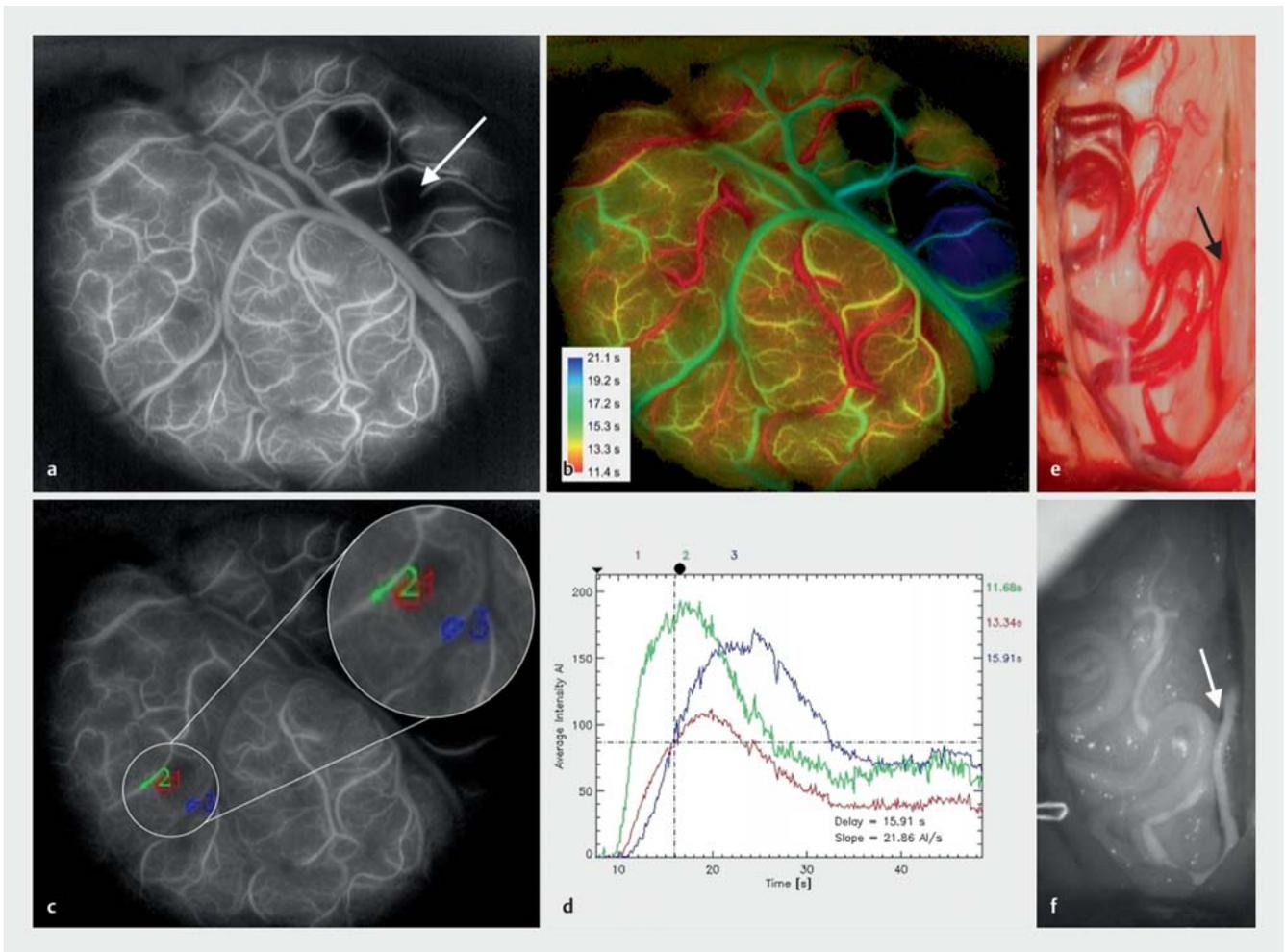
Als Grenzwerte für die Sentinelbiopsietechnik beim Mammakarzinom gelten Detektionsraten über 90% und eine Falsch-Negativ-Rate, als Korrelat der onkologischen Sicherheit, die nicht über

5% liegen sollte [26]. Für das Zervixkarzinom liegen die Detektionsraten um 80%, wobei das bilaterale Auffinden von Sentinellymphknoten zwischen 50 und 61% liegt [27].

Interdisziplinär hat sich bisher die Nutzung von Technetium-Kolloid ( $^{99m}\text{Tc}$ ) mit und ohne gleichzeitiger Blauanfärbung, welches zur Detektionsratenverbesserung genutzt werden kann, und einer intraoperativen Gammasonden-Detektierung etabliert [20, 28–30]. Alle Markierungstechniken bedürfen einer Lernerfahrung bei Injektion und Detektion [31, 32]. Bei der Einführung der Sentineldarstellung zum axillären Staging wurde eine Lernkurve von 50 negativen Sentinellymphknoten beobachtet [33].

### Mammakarzinom

Das Sentinelverfahren wird seit über 20 Jahren in der primären operativen Therapie des klinisch nodal-negativen Mammakarzinoms eingesetzt. Heutiger Standard ist das Radioisotopenverfahren mittels Technetium-Kolloid ( $^{99m}\text{Tc}$ ). Hierfür ist die Kooperation der Gynäkologie mit einer Nuklearmedizin erforderlich. Die Markierung des Wächterlymphknotens mittels Tc erfolgt üblicherweise in einem 2-Tages-Protokoll mit einer Dosis von 100–200 MBq und wird präoperativ durch eine Lymphabflussszintigrafie überprüft. Letztere Untersuchung wird u. a. mit Strahlenschutzbestimmungen begründet, obgleich es Daten gibt, die diese Überprüfung als verzichtbar für die operative Detektion der Lymphknoten zeigen [33]. Das 2-Tages-Protokoll und die mit den nuklearmedizinischen Maßnahmen verbundene Logistik ist für die



► **Abb. 3** Anwendungsbeispiele aus der Neurochirurgie. In **a** zeigt sich auf der kortikalen Oberfläche eine Flussverzögerung mit Minderdurchblutung (weißer Pfeil). Im maximalen Fluss zeigt sich dies besonders in farbkodierten Bild (**b**, blau dargestellte Areale). Exemplarisch ist in **c** die Möglichkeit der Messung von ROIs (Region of Interest) dargestellt. Je eine Arterie (grün), Vene (blau) und Kortex (rot) können ausgewählt werden. Ebenso könnten Infarktareale oder Tumoreareale markiert werden. In **d** sind diese Regionen entsprechend quantitativ dargestellt. **e** ist die Aufsicht auf das Rückenmark bei einem Patienten mit spinaler arteriovenöser Fistel. Das suspekthe Gefäß in der Weißlicht-Aufsicht (schwarzer Pfeil) füllt sich in der ICG-Videoangiografie entsprechend zu früh (**f**, weißer Pfeil) und kann als Fistelgefäß identifiziert werden.

heutige klinische Versorgung von Brustkrebspatientinnen ein Hemmnis.

Bereits frühzeitig wurde die Nutzung von ICG zur axillären Sln-Biopsie (Sln: Sentinellymphknoten) untersucht [35]. Weitere Studien, die vor allem im asiatischen Raum durchgeführt wurden, ergaben, dass die Kombination von ICG und Blaufarbstoff sicher in der Anwendung und hoch sensitiv war. Im Vergleich beider Techniken zeigte ICG die höhere Detektionsrate [1, 36–39]. Zwei aktuelle Publikationen ergaben für die axilläre Sln-Biopsie mit ICG Detektionsraten bis zu 100% [40, 41]. Auch in Deutschland wurde ICG beim Mammakarzinom untersucht und als valide, praktikabel sowie hinsichtlich der Ergebnisse der Tc-Technik als vergleichbar, jedoch als patientenfreundlicher eingestuft [42]. Die Anwendung von ICG vor einer Axillaoperation ist einfach: unmittelbar vor Operationsbeginn erfolgt die Injektion periareolär intradermal. Eine Detektion von Lymphknoten ist bereits nach wenigen Minuten möglich. Als optimale ICG-Konzentration werden 3–6 µg/ml an-

gegeben [43]. Eine kosmetisch störende Hautverfärbung wie bei der Blaufarbstoff-Methodik tritt nicht auf. Aufwendige logistische und kostenintensive, z. B. strahlenschutzbezogene Maßnahmen sind entbehrlich. Die reinen Verbrauchskosten von ICG betragen weniger als ein Viertel der Tc-Technik, die zeitlichen und personellen Ressourcen nicht miteingerechnet.

In 2 Metaanalysen aus 2016 und 2017, die 19 bzw. 12 Studien mit ca. 2500 bzw. 1700 Patienten auswerteten, werden die Detektionsraten von ICG in der Axilla mit 93–100% angegeben; sie erweisen sich damit z. T. als der Technetium-Kolloid-Technik (± Blau) überlegen [1, 44].

Zusammenfassend gibt es eine umfangreiche Daten- und Evidenzlage, die zeigt, dass die ICG-Technik für das axilläre Staging beim Mammakarzinom sehr gut geeignet ist. Die Ressourcenersparnis im Vergleich zur Tc-Technik ist ein erheblicher Vorteil, der im Hinblick auf die absehbare Entwicklung der klinischen Ver-

► **Tab. 1** Ergebnisse der aktuellen Studie zur Sentinellymphknoten-Darstellung mit Blau, Technetium + Blau und Indocyaningrün bei Zervix- und Endometriumkarzinomen, die zeitlich nach der Metaanalyse von Ruscito et al. 2016 [45] veröffentlicht wurden (Eriksson [46], Beavis [47], Buda [2]). Die Daten der Metaanalyse von Lin [3] beim Endometriumkarzinom sind zusätzlich aufgeführt.

| Publikation                          | Entität                          | Parameter                 | Blau           | Technetium + Blau | Indocyaningrün |
|--------------------------------------|----------------------------------|---------------------------|----------------|-------------------|----------------|
| Eriksson et al. 2017 [46]<br>n = 472 | Zervix- und Endometriumkarzinome | Detektionsrate            | 81 %           | –                 | 95 %           |
|                                      |                                  | bilaterale Detektionsrate | 54 %           | –                 | 85 %           |
| Beavis et al. 2016 [47]<br>n = 30    | Zervixkarzinom                   | Detektionsrate            | –              | –                 | 100 %          |
|                                      |                                  | bilaterale Detektionsrate | –              | –                 | 87 %           |
| Buda et al. 2016 [2]<br>n = 144      |                                  | Detektionsrate            | –              | 95 %              | 100 %          |
|                                      |                                  | bilaterale Detektionsrate | –              | 76,3 %            | 98,5 %         |
| Lin et al. 2017 [3]<br>n = 2236      | Endometriumkarzinom              | Detektionsrate            | 76 % (71–81 %) | 86 % (82–90 %)    | 93 % (89–96 %) |
|                                      |                                  | Sensitivität              | 90 % (79–96 %) | 92 % (84–96 %)    | 87 % (76–93 %) |

sorgung der Brustkrebspatientinnen, bei sehr kurzer stationärer Liegezeit bzw. ambulantem Potenzial, für diese Methodik spricht.

### Zervix- und Endometriumkarzinom

Ruscito et al. beschrieben in einer Metaanalyse, dass die Verwendung von ICG zur Sentinelldarstellung bei frühen Zervix- und Endometriumkarzinomen dem heutigen Standard von  $^{99m}\text{Tc}$  und Blau gleichwertig sei [45]. Mehrere aktuellere Publikationen fanden signifikant bessere Gesamtdetektionsraten und bilaterale Detektionsraten bei der Verwendung von ICG im Vergleich zu herkömmlichen Markierungsverfahren (► **Tab. 1**) [2, 46, 47].

Jüngste Daten einer prospektiven, multizentrischen Kohortenstudie zum Vergleich von Sentinellymphknotenentfernung und kompletter Lymphadenektomie beim Endometriumkarzinom (FIRES Trial) ergeben eine hohe Sensitivität von 97,2% bei einem negativen Vorhersagewert von 99,6%, um akkurat Lymphknotenmetastasen eines Endometriumkarzinoms zu erkennen [48]. Rossi et al. schlussfolgern in dem viel beachteten Lancet-Oncology-Artikel, dass die Sentinellymphknotenbiopsie die diagnostische (Staging-)Lymphadenektomie sicher ersetzen kann [48].

### Viszeralchirurgie

ICG wird in der Viszeralchirurgie zur objektiven Durchblutungsmessung bei kolorektalen Anastomosen eingesetzt. Weitere Anwendungsgebiete ergeben sich aus der Elimination von ICG über die Leber und Gallenwege. ICG wird zur Cholangiografie und Detektion subkapsulärer Lebertumore genutzt. Aufgrund biliärer Exkretionsstörungen reichert sich ICG bei hepatozellulären Karzinomen, aber auch bei nicht tumorösem Lebergewebe um Metastasen von Adenokarzinomen an.

Ein neues und noch experimentelles Anwendungsgebiet stellt die Detektion peritonealer Tumorherde kolorektaler Karzinome durch ICG dar. Neuere Studien zeigen, dass eine Detektion im Rahmen zytoreduktiver Eingriffe möglich ist und es in fast einem Drittel der Fälle zu einer Änderung des geplanten Vorgehens führte [49, 50].

### ICG-Fluoreszenzangiografie bei kolorektalen Anastomosen

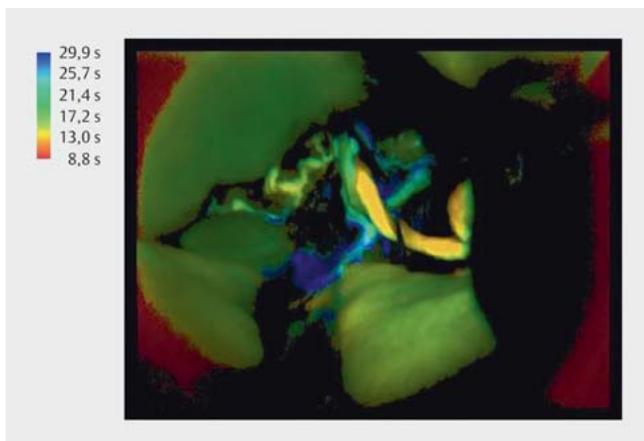
Eine Anastomoseninsuffizienz (AI) nach kolorektalen Resektionen stellt eine schwere Komplikation mit erheblicher Morbidität und Mortalität dar. Insuffizienzen treten in einer Häufigkeit zwischen 3 und 19% auf, wobei vor allem tiefe anteriore Rektumresektionen mit einer erhöhten Insuffizienzrate vergesellschaftet sind [51, 52]. Risikofaktoren für eine AI sind multifaktoriell, eine gestörte Durchblutung spielt aber eine zentrale Rolle [52, 53].

Zur intraoperativen Abschätzung der Durchblutung stehen oft nur subjektive, klinische Tests zur Verfügung. Die Farbe der Darmwand, die Peristaltik, der Puls der zuführenden arteriellen Arkade sowie die Blutung aus der Schleimhaut werden zum Abschätzen der Durchblutung genutzt [54]. Als objektive Durchblutungsmessung hat sich die ICG-Fluoreszenzangiografie als vielversprechendste Technologie herauskristalisiert. In mehreren Fallserien konnte gezeigt werden, dass in bis zu 19% der Fälle die geplante Absetzungsstelle des Darmes geändert wurde und die Anastomoseninsuffizienzrate reduziert werden konnte [55–57]. Eine prospektive, multizentrische Studie (PILLAR II) fand für die Fluoreszenzbildgebung in 8% eine Revision der geplanten Resektionshöhe und die Insuffizienzrate lag bei 1,4% [58]. In einer Übersichtsarbeit der publizierten klinischen Studien an insgesamt 916 Patienten fand sich für die Fluoreszenzgruppe ein AI-Risiko von 3,3% im Vergleich zu 8,5% in der Gruppe ohne ICG-Fluoreszenzmessung [59]. In einer weiteren Übersichtsarbeit fand sich in 11 von 16 Arbeiten eine Änderung des chirurgischen Prozederes durch die ICG-Fluoreszenz und eine Reduktion der AI-Rate um 4 bzw. 11%. In einer Arbeit fand sich keine Verbesserung der AI-Rate in der Fluoreszenzgruppe [60].

Zusammenfassend ist die ICG-Fluoreszenzangiografie in der kolorektalen Chirurgie praktikabel und sinnvoll, wenngleich kontrolliert randomisierte Studien ausstehen.

### ICG in der hepatobiliären Chirurgie

ICG ist im Rahmen von Leberfunktionsuntersuchungen seit über 20 Jahren im Einsatz. Die Darstellung von Gewebsstrukturen ist jedoch erst in den letzten Jahren relevant geworden. 2009 wurde die erste Fluoreszenzcholangiografie beschrieben [61]. Im Wei-



► **Abb. 4** Farbkodierte Darstellung (FLOW® 800) der zuführenden (gelb-orange) Arterie und der abführenden Vene (grün) eines mikrovaskulären Latissimus-dorsi-Gewebetransplantats nach erfolgreicher Anastomosierung.

teren wurde eine Anreicherung in hepatozellulären Karzinomen und um Adenokarzinomherde beschrieben [62, 63]. Weitere Fortschritte führten zu einer Visualisierung von Segmentgrenzen, um präzisere anatomische Resektionen durchführen zu können [16, 64, 65]. Nach Split-Lebertransplantationen wurden Gefäßrekonstruktionen anhand von ICG-Fluoreszenzangiografie evaluiert [66].

Im Rahmen zunehmender minimalinvasiver robotischer Operationen auch im Bereich der hepatobiliären Chirurgie wurden erste Serien laparoskopisch robotischer Cholezystektomien mit ICG-Fluoreszenzcholangiografie publiziert [67, 68]. In einer Untersuchung ergab sich ein Hinweis auf eine reduzierte Komplikations- und Konversionsrate im Vergleich zur laparoskopischen Resektion [68].

Die Anreicherung von ICG in hepatischen Herdbefunden könnte für minimalinvasive Leberresektionen hilfreich sein, bei denen eine Palpation der Befunde nicht möglich ist. Die Detektionstiefe liegt bei lediglich 5–10 mm und es wurden falsch positive wie negative Befunde beschrieben; ein abschließendes Urteil über den Nutzen der ICG-Fluoreszenzbildgebung kann hier noch nicht getroffen werden [16, 66].

## Plastische Chirurgie

### Intraoperative ICG-Angiografie

In der plastisch rekonstruktiven Chirurgie gibt es eine Vielzahl an Verfahren zum Monitoring der verwendeten Gewebetransplantate, die jedoch unterschiedliche Limitationen und Möglichkeiten aufweisen [69, 70]. Einen etablierten Standard neben der rein klinischen Untersuchung gibt es daher bisher nicht. Im Rahmen der ICG-Angiografie kann zwischen 2 verschiedenen Aspekten unterschieden werden. Zum einen kann durch die ICG-Angiografie eine valide Aussage über die Gefäßanastomose und deren Durchgängigkeit getroffen werden [71, 72], zum anderen kann aber auch eine Prädiktion bezüglich der Durchblutung des transplantierten Gewebetransplantats erfolgen [73, 74]. Während diese Technik

bereits früh beschrieben wurde [63] aber zunächst keine relevante Einführung in den klinischen Alltag zur perioperativen Beurteilung der Durchblutung der Transplantate fand, wurde die objektive Beurteilung durch die Implementierung in das Operationsmikroskop und durch eine spezielle Software unterstützt [74–76]. Diese Interpretationsmöglichkeit basiert auf einer direkten quantitativen Real-Time-Flussmessung, welche die Durchblutung als anschauliches Ergebnis sichtbar macht und sowohl die Anastomosen in der unmittelbar postoperativen vulnerablen Phase als auch Gewebetransplantate evaluieren kann.

Die Anwendung der oben genannten Software kann über externe Programme wie IC-VIEW oder IC-CALC (Pulsion Medical Systems AG; München, Deutschland), SPY 2001 Imaging System (Novadaq, Bonita Springs, Fl.) oder SPY Elite® System (LifeCell Corp., Branchburg, NJ, USA) erfolgen. Eine Besonderheit stellt jedoch das FLOW® 800 Tool (FLOW 800; Carl Zeiss AG; Oberkochen, Deutschland) dar, welches bereits im Operationsmikroskop integriert ist und somit eine intraoperative Anwendung und Analyse erlaubt. Hierdurch können sowohl Flussanalysen durch einen Berechnungsprozess des emittierten Fluoreszenzsignals erstellt werden als auch eine Farbkodierung für die Fluoreszenzintensität erzeugt werden (► **Abb. 4**) [74–78]. Durch diese Möglichkeit der intraoperativen Analyse an Mikroanastomosen, aber auch des Gewebetransplantats wurde die intraoperative Beurteilung der Lappenplastik wesentlich erleichtert und somit die Erfolgsrate verbessert [79–81]. Die Durchblutung lässt sich mithilfe der analytischen Daten valide bestimmen, um im postoperativen Verlauf Komplikationen der Anastomose oder der Gewebedurchblutung im Endstromgebiet zu detektieren [74, 75, 80, 82–84].

## Neurochirurgie

Die Anfang der 2000er-Jahre eingeführte Videoangiografie ist als heutige im Operationsmikroskop integrierte Fluoreszenz-Videoangiografie nicht mehr aus modernen neurochirurgischen Operationssälen wegzudenken [85, 86].

### Vaskuläre Neurochirurgie

ICG wird vorrangig in der vaskulären Neurochirurgie zur Darstellung von Gefäßpathologien (Angiome, Aneurysmen), deren Ursprungsort, zur Unterscheidung von vorbeiziehenden Gefäßen, die nicht zur Pathologie gehören, Übertritten von venösen in den arterielle Blutkreislauf (Fisteln) und vor allem zur intraoperativen Überprüfung des Behandlungserfolgs nach Ausschaltung von Fisteln oder Aneurysmata eingesetzt.

In der zerebralen Angiomchirurgie (AVM), Chirurgie von duralen Fisteln (dAVF) [87] und Aneurysmata [88] sowie der Behandlung von spinalen Gefäßpathologien ([89], ► **Abb. 3 e** und **f**) wird die ICG-Videoangiografie verwendet und zeigt eine über 90%ige Übereinstimmung mit der digitalen Subtraktionsangiografie als Goldstandard zur Darstellung von vaskulären Prozessen [88]. Für die intraoperative Subtraktionsangiografie ist allerdings ein Hybrid-OP mit Angiografiemöglichkeit oder eine intraoperative Schnittbildgebung notwendig. Die Operationszeit würde sich mit diesen Verfahren deutlich verlängern, daher sind sie weitestgehend zugunsten von ICG verlassen.

Die Weiterentwicklung der Videoangiografie ist die farbkodierte sowie die (semi-)quantitative Videoangiografie (► **Abb. 3 c** und **d**) die weitere Informationen zur regionalen Durchblutung liefern kann.

## Zerebrale Tumorchirurgie

Da die Beurteilung der vaskulären Situation um maligne Prozesse im Bereich der zerebralen Tumorchirurgie ebenfalls von hohem Interesse ist, konnte auch hier die ICG-Videoangiografie Vorteile zeigen. Gerade in der Beurteilung von vorbeiziehenden bzw. ernährenden und drainierenden Gefäßen kann die Gefäßdarstellung intraoperativ bei der Resektion maligner Prozesse von Nutzen sein [90].

## Beurteilung des zerebralen Traumas

In einer gerade veröffentlichten Arbeit wurde die quantitative ICG-Videoangiografie angewendet, um verschiedene Parameter des Blutflusses in den zerebralen Gefäßen bei der dekompressiven Kraniektomie beim traumatischen Hirnschaden zu bestimmen. Eine deutliche Korrelation zum Hirndruck und dem klinischen Outcome nach 3 Monaten konnte gefunden werden. Hier scheint die ICG-Videoangiografie in der Zukunft auch einen Beitrag zur Prognosebeurteilung liefern zu können [91].

## Schlussfolgerung

Die medizinische Nutzung von ICG ist einfach, strahlungsfrei und sicher und führt sowohl bei der interstitiellen als auch intravasalen Nutzung zu hervorragenden Markierungsergebnissen. Die Detektionsraten von ICG-gefärbten Sentinellymphknoten sind mindestens gleichwertig, mitunter den etablierten Techniken sogar überlegen. Darüber hinaus ist ICG für die Sentineldarstellung kostengünstiger und logistisch einfacher als Protokolle, bei denen Technetium-Kolloid (<sup>99m</sup>Tc), häufig durch Nuklearmediziner unter Einhaltung des notwendigen Strahlenschutzstandards, am Tag vor der Operation appliziert wird [19, 20].

In der mehr als 50-jährigen Anwendung von ICG sind Nebenwirkungen eine Seltenheit. Nach insgesamt 240 000 Applikationen von ICG beschreibt Garski insgesamt nur 4 Unverträglichkeitsreaktionen [92].

Obwohl die intravasale ICG-Injektion seit den 1950er-Jahren zugelassen ist und klinisch regelhaft genutzt wird, liegt die interstitielle Injektion von ICG im Off-Label-Bereich.

Limitiert wird die Methode der ICG Videoangiografie auf der einen Seite durch die geringe Eindringtiefe, denn nur oberflächliche Prozesse können evaluiert werden, andererseits dadurch, dass zwischen 2 Videoangiografien einige Minuten liegen müssen, damit das initial injizierte ICG aus dem venösen und arteriellen System wieder abgeflutet ist. Wissenschaftliche Daten zur Nutzung von ICG sind hervorragend, allerdings werden weitere prospektiv randomisierte Studienergebnisse notwendig sein, um diese Methode im klinischen Alltag zu festigen.

## Danksagung

Die Autoren möchten sich bei Prof. Dr. Dr. Ralf Smeets bedanken für sein Fachwissen und seine Durchsicht des Manuskripts.

## Interessenkonflikt

AH: Durchführung von Live-Operationen, Teilnahme an Expertenmeetings für Olympus.

## Literatur

- [1] Sugie T, Ikeda T, Kawaguchi A et al. Sentinel lymph node biopsy using indocyanine green fluorescence in early-stage breast cancer: a meta-analysis. *Int J Clin Oncol* 2017; 22: 11–17
- [2] Buda A, Papadia A, Zapardiel I et al. From conventional radiotracer Tc-99 (m) with blue dye to indocyanine green fluorescence: a comparison of methods towards optimization of sentinel lymph node mapping in early stage cervical cancer for a laparoscopic approach. *Ann Surg Oncol* 2016; 23: 2959–2965
- [3] Lin H, Ding Z, Kota VG et al. Sentinel lymph node mapping in endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2017; 8: 46601–46610
- [4] Rocha A, Domínguez AM, Lécuru F et al. Indocyanine green and infrared fluorescence in detection of sentinel lymph nodes in endometrial and cervical cancer staging – a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016; 206: 213–219
- [5] Handgraaf HJM, Boogerd LSF, Höppener DJ et al. Long-term follow-up after near-infrared fluorescence-guided resection of colorectal liver metastases: a retrospective multicenter analysis. *Eur J Surg Oncol* 2017; 43: 1463–1471
- [6] Tanaka K, Mori R, Kawamura A et al. Comparison of OCT angiography and indocyanine green angiographic findings with subtypes of polypoidal choroidal vasculopathy. *Br J Ophthalmol* 2017; 101: 51–55
- [7] Senders JT, Muskens IS, Schnoor R. Agents for fluorescence-guided glioma surgery: a systematic review of preclinical and clinical results. *Acta Neurochir* 2017; 159: 151–167
- [8] Burnier P, Niddam J, Bosc R et al. Indocyanine green applications in plastic surgery: a review of the literature. *Plast Reconstr Aesthet Surg* 2017; 70: 814–827
- [9] Wheeler HO, Cranston WI, Meltzer JJ. Hepatic uptake and biliary excretion of indocyanine green in the dog. *Proc Soc Exp Biol Med* 1958; 99: 11–14
- [10] Choi HJ, Kim TJ, Lee YY et al. Time-lapse imaging of sentinel lymph node using indocyanine green with near-infrared fluorescence imaging in early endometrial cancer. *J Gynecol Oncol* 2016; 27: e27
- [11] Cherrick GR, Stein SW, Leevy CM et al. Indocyanine green: observations on its physical properties, plasma decay, and hepatic extraction. *J Clin Invest* 1960; 39: 592–600
- [12] Darin MC, Gomez-Hidalgo NR, Westin SN et al. Role of indocyanine green in sentinel node mapping in gynecologic cancer: is fluorescence imaging the new standard? *J Minim Invasive Gynecol* 2016; 23: 186–193
- [13] Levinson K, Mahdi H, Escobar P. Feasibility and optimal dosage of indocyanine green fluorescence for sentinel lymph node detections using robotic single site instrumentation: preclinical study. *J Minim Invasive Gynecol* 2013; 12: 211–215
- [14] Martinelli F, Ditto A, Signorelli M et al. Sentinel node mapping in endometrial cancer following hysteroscopic injection of tracers: a single center evaluation over 200 cases. *Gynecol Oncol* 2017; 146: 525–530
- [15] Ris F, Hompes R, Cunningham C et al. Near-infrared (NIR) perfusion angiography in minimally invasive colorectal surgery. *Surg Endosc* 2014; 28: 2221–2226
- [16] Zhang YM, Shi R, Hou JC et al. Liver tumor boundaries identified intraoperatively using real-time indocyanine green fluorescence imaging. *J Cancer Res Clin Oncol* 2017; 143: 51–58

- [17] Boogerd LSF, Handgraaf HJM, Huurman VAL et al. The best approach for laparoscopic fluorescence cholangiography: overview of the literature and optimization of dose and dosing time. *Surg Innov* 2017; 24: 386–396
- [18] Zhu B, Sevick-Muraca EM. A review of performance of near-infrared fluorescence imaging devices used in clinical studies. *Br J Radiol* 2015; 88: 20140547
- [19] Janni W, Kühn T, Schwentner L et al. Sentinel node biopsy and axillary dissection in breast cancer—the evidence and its limits. *Dtsch Arztebl Int* 2014; 111: 244–249
- [20] AWMF. AWMF Leitlinie Mammakarzinom. Online: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/032-045OL\\_k\\_S3\\_\\_Brustkrebs\\_Mammakarzinom\\_Diagnostik\\_Therapie\\_Nachsorge\\_2012-07.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OL_k_S3__Brustkrebs_Mammakarzinom_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_2012-07.pdf); Stand: 20.05.2017
- [21] Krag DN, Anderson SJ, Julian TB et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 927–933
- [22] AWMF. AWMF Leitlinien Zervixkarzinom. Online: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/032-033OLk\\_S3\\_Zervixkarzinom\\_2014-10.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-033OLk_S3_Zervixkarzinom_2014-10.pdf); Stand: 30.01.2017
- [23] AWMF. AWMF Leitlinien Vulvakarzinom. Online: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/015-059k\\_S2k\\_Vulvakarzinom\\_und\\_Vorstufen\\_Diagnostik\\_Therapie\\_2016-11.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-059k_S2k_Vulvakarzinom_und_Vorstufen_Diagnostik_Therapie_2016-11.pdf); Stand: 30.01.2017
- [24] NCCN. NCCN guideline. Online: <https://www.tri-kobe.org/nccn/guideline/gynecological/english/uterine.pdf>; Stand: 18.08.2017
- [25] van der Zee AGJ, Oonk MH, De Hullu JA et al. Sentinel node dissection is safe in the treatment of early-stage vulvar cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 884–889
- [26] Schrenk P, Shamiyeh A, Wayand W. Sentinel lymph-node biopsy compared to axillary lymph-node dissection for axillary staging in breast cancer patients. *Eur J Surg Oncol* 2001; 27: 378–382
- [27] van de Lande J et al. Sentinel lymph node detection in early stage uterine cervix carcinoma: a systematic review. *Gynecol Oncol* 2007; 106: 604–613
- [28] Krag DN, Meijer SJ, Weaver DL et al. Minimal-access surgery for staging of malignant melanoma. *Arch Surg* 1995; 130: 654–658
- [29] Tafra L, Lannin DR, Swanson MS. Multicenter trial of sentinel node biopsy for breast cancer using both technetium sulphur colloid and isosulfan blue dye. *Ann Surg* 2001; 233: 51–59
- [30] Lee JH, Ryu KW, Kook MC et al. Feasibility of laparoscopic sentinel basin dissection for limited resection in early gastric cancer. *J Surg Oncol* 2008; 98: 331–335
- [31] Buda A, Crivellaro C, Elisei F et al. Impact of indocyanine green for sentinel lymph node mapping in early stage endometrial and cervical cancer: comparison with conventional radiotracer (99m)Tc and/or blue dye. *Ann Surg Oncol* 2016; 23: 2183–2191
- [32] Wuntakal R, Papadopoulos AJ, Montalto SA et al. Location of sentinel lymph node in cervical carcinoma and factors associated with unilateral detection. *Int J Gynecol Cancer* 2015; 25: 1663–1668
- [33] Haid A, Köberle-Wührer R, Offner F et al. Klinische Wertigkeit und zukünftige Aspekte der „Sentinel Node Biopsy“ beim Mammakarzinom. *Chirurg* 2003; 74: 657–664
- [34] Kümmel S, Holtschmidt J, Gerber B et al. Randomized surgical multicenter trial to evaluate the usefulness of lymphoscintigraphy (LSC) prior to sentinel node biopsy (SLNB) in early breast cancer: SenSzi (GBG80) trial. *J Clin Oncol* 2017; 35 (15 Suppl.): 555
- [35] Motomura K, Inaji H, Komoike Y et al. Sentinel node biopsy guided by indocyanine green dye in breast cancer patients. *Jpn J Clin Oncol* 1999; 29: 604–607
- [36] Hojo T, Nagao T, Kikuyama M et al. Evaluation of sentinel node biopsy by combined fluorescent and dye method and lymph flow for breast cancer. *Breast* 2010; 19: 210–213
- [37] Sugie T, Sawada T, Tagaya N et al. Comparison of the indocyanine green fluorescence and blue dye methods in detection of sentinel lymph nodes in early-stage breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 2213–2218
- [38] Kitai T, Inomoto T, Miwa M et al. Fluorescence navigation with indocyanine green for detecting sentinel lymph nodes in breast cancer. *Breast Cancer* 2005; 12: 211–215
- [39] Pitsinis V, Provenzano E, Kaklamis L et al. Indocyanine green fluorescence mapping for sentinel lymph node biopsy in early breast cancer. *Surg Oncol* 2015; 24: 375–379
- [40] Liu J, Huang L, Wang N et al. Indocyanine green detects sentinel lymph nodes in early breast cancer. *J Intern Med Res* 2017; 45: 514–524
- [41] Ji Y, Luo N, Jiang Y et al. Clinical utility of the additional use of blue dye for indocyanine green for sentinel biopsy in breast cancer. *J Surg Res* 2017; 215: 88–92
- [42] Grischke EM, Röhm C, Hahn M et al. ICG fluorescence technique for the detection of sentinel lymph nodes in breast cancer: results of a prospective open-label clinical trial. *Geburtsh Frauenheilk* 2015; 75: 935–940
- [43] Paik HJ, Yi HW, Park S et al. Optimal concentration of indocyanine green in near-infrared fluorescence guided sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Cancer Res* 2016; Abstr. P3-01-03
- [44] Zhang X, Li Y, Zhou Y et al. Diagnostic performance of indocyanine green-guided sentinel lymph node biopsy in breast cancer: a meta-analysis. *PLoS* 2016; 11: e0155597
- [45] Ruscito I, Gasparri ML, Braicu EI et al. Sentinel node mapping in cervical and endometrial cancer: indocyanine green versus other conventional dyes – a meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2016; 23: 3749–3756
- [46] Eriksson AG, Beavis A, Soslow RA et al. A comparison of the detection of sentinel lymph nodes using indocyanine green and near-infrared fluorescence imaging versus blue dye during robotic surgery in uterine cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2017; 27: 743–747
- [47] Beavis AL, Salazar-Marioni S, Sinno AK et al. Sentinel lymph node detection rates using indocyanine green in women with early-stage cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2016; 143: 302–306
- [48] Rossi EC, Kowalski LD, Scalici J et al. A comparison of sentinel lymph node biopsy to lymphadenectomy for endometrial cancer staging (FIRE trial): a multicentre, prospective, cohort study. *Lancet Oncol* 2017; 18: 384–392
- [49] Filippello A, Porcheron J, Klein JP et al. Affinity of indocyanine green in the detection of colorectal peritoneal carcinomatosis. *Surg Innov* 2017; 24: 103–108
- [50] Liberale G, Vankerckhove S, Caldron MG et al. Fluorescence imaging after indocyanine green injection for detection of peritoneal metastases in patients undergoing cytoreductive surgery for peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: a pilot study. *Ann Surg* 2016; 264: 1110–1115
- [51] Branagan G, Finnis D; Wessex Colorectal Cancer Audit Working Group. Prognosis after anastomotic leakage in colorectal surgery. *Dis Colon Rectum* 2005; 48: 1021–1026
- [52] Kingham TP, Pachter HL. Colonic anastomotic leak: risk factors, diagnosis and treatment. *J Am Coll Surg* 2009; 208: 269–278
- [53] Vignali A, Gianotti L, Braga M et al. Altered microperfusion at the rectal stump is predictive for rectal anastomotic leak. *Dis Colon Rectum* 2000; 43: 76–82
- [54] Karliczek A, Harlaar NJ, Zeebregts CJ et al. Surgeons lack predictive accuracy for anastomotic leakage in gastrointestinal surgery. *Int J Colorectal Dis* 2009; 24: 569–576
- [55] Kudzus S, Roesel C, Schachtrupp A et al. Intraoperative laser fluorescence angiography in colorectal surgery: a noninvasive analysis to reduce the rate of anastomotic leakage. *Langenbecks Arch Surg* 2010; 395: 1025–1030

- [56] Jafari MD, Lee KH, Halabi WJ et al. The use of indocyanine green fluorescence to assess anastomotic perfusion during robotic assisted laparoscopic rectal surgery. *Surg Endosc* 2013; 27: 3003–3008
- [57] Kawada K, Hasegawa S, Wada T. Evaluation of intestinal perfusion by ICG fluorescence imaging in laparoscopic colorectal surgery with DST anastomosis. *Surg Endosc* 2017; 31: 1061–1069
- [58] Jafari MD, Wexner SD, Martz JE et al. Perfusion assessment in laparoscopic left sided/anterior resection (PILLAR II): a multi-institutional study. *J Am Coll Surg* 2015; 220: 82–92
- [59] Degett TH, Andersen HS, Gögenur I. Indocyanine green fluorescence angiography for intraoperative assessment of gastrointestinal anastomotic perfusion: a systematic review of clinical trials. *Langenbecks Arch Surg* 2016; 401: 767–775
- [60] Mizrahi I, Wexner SD. Clinical role of fluorescence imaging in colorectal surgery – a review. *Expert Rev Med Devices* 2017; 14: 75–82
- [61] Ishizawa T, Bandai Y, Kokudo N. Fluorescent cholangiography using indocyanine green for laparoscopic cholecystectomy: an initial experience. *Arch Surg* 2009; 144: 381–382
- [62] Ishizawa T, Fukushima N, Shibahara J et al. Real-time identification of liver cancers by using indocyanin green fluorescent imaging. *Cancer* 2009; 115: 2491–2504
- [63] Ishizawa T, Masuda K, Urano Y et al. Mechanistic background and clinical applications of indocyanine green fluorescence imaging of hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2014; 21: 440–448
- [64] Inoue Y, Arita J, Sakamoto T et al. Anatomical liver resections guided by 3-dimensional parenchymal staining using fusion indocyanine green fluorescence imaging. *Ann Surg* 2015; 262: 105–111
- [65] Miyata A, Ishizawa T, Tani K et al. Reappraisal of a dye-staining technique for anatomic hepatectomy by the concomitant use of indocyanine green fluorescence imaging. *J Am Coll Surg* 2015; 221: e27–e36
- [66] Majlesara A, Golriz M, Hafezi M et al. Indocyanine green fluorescence imaging in hepatobiliary surgery. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2017. doi:10.1016/j.pdpdt.2016.12.005
- [67] Daskalaki D, Fernandes E, Wang X et al. Indocyanine green (ICG) fluorescent cholangiography during robotic cholecystectomy: results of 184 consecutive cases in a single institution. *Surg Innov* 2014; 21: 615–621
- [68] Gangemi A, Danilkowicz R, Elli FE et al. Could ICG-aided robotic cholecystectomy reduce the rate of open conversion reported with laparoscopic approach? A head to head comparison of the largest single institution studies. *J Robot Surg* 2017; 11: 77–82
- [69] Abdel-Galil K, Mitchell D. Postoperative monitoring of microsurgical free-tissue transfers for head and neck reconstruction: a systematic review of current techniques—part II. Invasive techniques. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2009; 47: 438–442
- [70] Abdel-Galil K, Mitchell D. Postoperative monitoring of microsurgical free-tissue transfers for head and neck reconstruction: a systematic review of current techniques—part I. Non-invasive techniques. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2009; 47: 351–355
- [71] Holm C, Mayr M, Hoftner E et al. Assessment of the patency of microvascular anastomoses using microscope-integrated near-infrared angiography: a preliminary study. *Microsurgery* 2009; 29: 509–514
- [72] Mücke T, Wolff KD, Wagenpfeil S et al. Reliability of near-infrared angiography and micro-Doppler sonography for evaluating microvascular anastomoses. *Plast Reconstr Surg* 2010; 126: 1506–1514
- [73] Holzbach T, Taskov C, Henke J et al. [Evaluation of perfusion in skin flaps by laser-induced indocyanine green fluorescence]. *Handchir Mikrochir Plast Chir* 2005; 37: 396–402
- [74] Mücke T, Fichter AM, Schmidt LH et al. Indocyanine green videoangiography-assisted prediction of flap necrosis in the rat epigastric flap using the flow® 800 tool. *Microsurgery* 2017; 37: 235–242
- [75] Mücke T, Reeps C, Wolff KD et al. Objective qualitative and quantitative assessment of blood flow with near-infrared angiography in microvascular anastomoses in the rat model. *Microsurgery* 2013; 33: 287–296
- [76] Mücke T, Wolff KD, Wagenpfeil S et al. Reliability of near-infrared angiography and micro-Doppler sonography for evaluating microvascular anastomoses. *Plast Reconstr Surg* 2010; 126: 1506–1514
- [77] Detter C, Wipper S, Russ D et al. Fluorescent cardiac imaging: a novel intraoperative method for quantitative assessment of myocardial perfusion during graded coronary artery stenosis. *Circulation* 2007; 116: 1007–1014
- [78] Kamp MA, Sloty P, Turowski B et al. Microscope-integrated quantitative analysis of intraoperative indocyanine green fluorescence angiography for blood flow assessment: first experience in 30 patients. *Neurosurgery* 2012. doi:10.1227/NEU.0b013e31822f7d7c
- [79] Holm C, Dornseifer U, Sturtz G et al. The intrinsic transit time of free microvascular flaps: clinical and prognostic implications. *Microsurgery* 2010; 30: 91–96
- [80] Holm C, Mayr M, Hoftner E et al. Assessment of the patency of microvascular anastomoses using microscope-integrated near-infrared angiography: a preliminary study. *Microsurgery* 2009; 29: 509–514
- [81] Waseda K, Ako J, Hasegawa T et al. Intraoperative fluorescence imaging system for on-site assessment of off-pump coronary artery bypass graft. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009; 2: 604–612
- [82] Holm C, Dornseifer U, Sturtz G et al. Sensitivity and specificity of ICG angiography in free flap reexploration. *J Reconstr Microsurg* 2010; 26: 311–316
- [83] Holzbach T, Artunian N, Spanholtz TA et al. [Microscope-integrated intraoperative indocyanine green angiography in plastic surgery]. *Handchir Mikrochir Plast Chir* 2012; 44: 84–88
- [84] Zimmermann A, Roenneberg C, Wendorff H et al. Early postoperative detection of tissue necrosis in amputation stumps with indocyanine green fluorescence angiography. *Vasc Endovascular Surg* 2010; 44: 269–273
- [85] Chiang VL, Gailloud P, Murphy KJ et al. Routine intraoperative angiography during aneurysm surgery. *J Neurosurg* 2002; 96: 988–992
- [86] Raabe A, Beck J, Gerlach R et al. Near-infrared indocyanine green video angiography: a new method for intraoperative assessment of vascular flow. *Neurosurgery* 2003; 52: 132–139
- [87] Hänggi D, Etminan N, Steiger HJ. The impact of microscope-integrated intraoperative near-infrared indocyanine green videoangiography on surgery of arteriovenous malformations and dural arteriovenous fistulae. *Neurosurgery* 2003; 67: 1094–1103
- [88] Raabe A, Nakaji P, Beck J et al. Prospective evaluation of surgical microscope-integrated intraoperative near-infrared indocyanine green videoangiography during aneurysm surgery. *J Neurosurg* 2005; 103: 982–989
- [89] Takai K, Kurita H, Hara T et al. Influence of indocyanine green angiography on microsurgical treatment of spinal perimedullary arteriovenous fistulas. *Neurosurg Focus* 2016; 40: E10
- [90] Murai Y, Adachi K, Matano F et al. Indocyanin green videoangiography study of hemangioblastomas. *Can J Neurol Sci* 2011; 38: 41–47
- [91] Kamp MA, Sarikaya-Seiwert S, Petridis AK et al. Intraoperative indocyanine green-based cortical perfusion assessment in patients suffering from severe traumatic brain injury. *World Neurosurg* 2017; 101: 431–443
- [92] Garski TR, Staller BJ, Hepner G et al. Adverse reactions after administration of indocyanine green. *JAMA* 1978; 240: 635