

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Institut für Rechtsmedizin

Prof. Dr. med. Benjamin Ondruschka

**Erfolgsquote postmortaler robotikgestützter CT-navigierter
Stanzbiopsien (PMRCTB) in thorakoabdominellen sowie
intrakranialen Geweben als Alternative zur klassischen Obduktion**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Thorben Weiß
aus Wittmund

Hamburg 2024

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am:
17.12.2024**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende:
Prof. Dr. Eike Sebastian Debus

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in:
PD Dr. Axel Heinemann

Inhaltsverzeichnis

1.EINLEITUNG	1
1.1.AUSNAHMESITUATION COVID-19-PANDEMIE.....	5
1.2.EINBETTUNG IN DEN WISSENSCHAFTLICHEN KONTEXT	8
1.3.ROBOTERSYSTEME IM AUFGABENFELD DER RECHTSMEDIZIN	9
1.4.ARBEITSHYPOTHESE UND ZIELSETZUNG DER ARBEIT.....	10
2.MATERIAL UND METHODEN.....	12
2.1.MATERIAL	12
2.1.1.CT-Bildgebung	12
2.1.2.Grundprinzipien der CT-Bildgebung	12
2.1.3.Robotic Post Mortem Biopsy (RPMB)-System und Software.....	12
2.1.4.Nadelsystem zur Probenentnahme	15
2.1.5.Osirix® zur Auswertung der Koaxialnadellage im CT-Bild	16
2.1.6.Studienkollektiv	16
2.1.6.1.Einschlusskriterien	17
2.1.6.2.Ausschlusskriterien	17
2.2.METHODEN	20
2.2.1.Versuchsaufbau	20
2.2.1.1.Leichenvorbereitung (und korrekte Positionierung)	20
2.2.1.2.RPMB-Systemaufbau und Kalibrierung	21
2.2.CT-PROTOKOLL UND DEFINIERTE SERIEN	22
2.3.VERSUCHSABLAUF	27
2.3.1.CT-Scan und Annotationen	29
2.3.2.Clinical Workflow der PMRCTB.....	29
2.3.3.Bioptische Gewebeentnahme und Probenaufbereitung	32
2.3.4.CT-Bildauswertung (im Standardfenster des Ingenieursprogramm).....	33
2.4.HISTOLOGISCHE PROBENAUSWERTUNG UNTER DEM LICHTMIKROSKOP	34
2.5.STATISTISCHE AUSWERTUNG/STATISTISCHE METHODEN	35
3.ERGEBNISSE	37
3.1.HISTOLOGISCHE BEURTEILBARKEIT DER PRÄPARATE DER ERSTBIOPSIE: QUALITÄTSANALYSE.....	37
3.2.ÜBEREINSTIMMUNGSRATE DER HISTOLOGISCHEN ERGEBNISSE DER ERSTBIOPSIIEN MIT DEN URSPRÜNGLICH ANNOTIERTEN ZIELORGANEN BZW. ZIELGEWEBEN	38
3.3.VERGLEICH DER MAKROSKOPISCHEN ERSTEINSCHÄTZUNG MIT DEN MIKROSKOPISCHEN ERGEBNISSEN IN DER ERSTBIOPSIE.....	38
3.4.VERGLEICH DER MIKROSKOPISCHEN ERGEBNISSE DER ERSTBIOPSIE MIT DER WIEDERHOLUNGSBIOPSIE	41
3.4.1.Verhältnis der Ergebnisse der Erstbiopsie im Vergleich zu einer Wiederholungsbiopsie am Beispiel der Gefäßgewebsbiopsate.....	43
3.4.2.Verhältnis der Ergebnisse der Erstbiopsie im Vergleich zu einer Wiederholungsbiopsie am Beispiel der Lungenbiopsate.....	43
3.5.VERGLEICH DER MIKROSKOPISCHEN ERGEBNISSE DER ERSTBIOPSIE MIT DER KORREKTURBIOPSIE	46
3.6.VERGLEICH DER MIKROSKOPISCHEN ERGEBNISSE DER ERSTBIOPSIE MIT DEM BESTMÖGLICHEN ERGEBNIS ALLER BIOPSIIEN.....	49
3.7.ORGANSPEZIFISCHE ERFOLGSRATEN.....	51

3.8.VERGLEICH DER QUANTITATIVEN PROBENREINHEIT DER ERSTBIOPSIE IN DER MIKROSKOPIE ZWISCHEN DEN JEWEILIGEN ZIELORGANEN	64
3.9.VERGLEICH DER QUANTITATIVEN PROBENREINHEIT DER ERFOLGREICHEN ERSTBIOPSIE IN DER MIKROSKOPIE NACH DEFINIERTEN ORGANGRÖßEN	65
4.DISKUSSION	66
4.1.VERGLEICH DES PROTOKOLLS MIT EXISTIERENDEN KONZEPTEN MINIMAL- INVASIVER AUTOPSIEN UND DIE METHODISCHE ENTWICKLUNG IM KONTEXT DER COVID-19-PANDEMIE	66
4.1.1. <i>Vergleich des Protokolls, der Zugangswege und der Leichenpositionierung unabhängig von der verwendeten Technologie</i>	66
4.2.INTERPRETATION DER ÜBEREINSTIMMUNGSRATEN VON ANNOTIERTEM UND BIOSPIERTEM GEWEBE IM AKTUELLEN WISSENSCHAFTLICHEN KONTEXT	74
4.3.ERFOLGSQUOTEN VON ERST-, WIEDERHOLUNGS- SOWIE KORREKTURBIOPSIEN IM VERGLEICH	82
4.3.1 <i>Erst- und Wiederholungsbiopsie im Vergleich</i>	82
4.3.2 <i>Erst- bzw. Wiederholungsbiopsie und Korrekturbiopsie im Vergleich</i>	83
4.4.BEDEUTUNG DER MAKROSKOPISCHEN ERSTEINSCHÄTZUNG DES BIOSPIEMATERIALS AUF ZIELERREICHUNG	85
4.5.KLASSIFIZIERUNG EINER ERFOLGREICHEN ERSTBIOPSIE ANHAND DER HISTOLOGISCHEN PROBEN DER EINZELNEN ORGANE	86
4.6.LIMITATIONEN/ KRITISCHE METHODENBEWERTUNG	88
4.7.FAZIT	92
5.ZUSAMMENFASSUNG.....	94
6.SUMMARY	95
7.ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	96
8.TABELLENVERZEICHNIS	98
9.ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	99
10.LITERATURVERZEICHNIS	101
11.DANKSAGUNG	112
12.LEBENS LAUF	113
13.EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG	114

1. Einleitung

In den letzten Jahren konnte weltweit ein Rückgang durchgeführter Obduktionen verzeichnet werden (Park et al., 2019). Beispielhafte Begründungen finden sich dafür zum einen in der öffentlichen sowie interkulturellen Wahrnehmung der klassischen Obduktion und zum anderen in religiösen Weltanschauungen (Dirnhofner et al., 2006), denn eine vollständige Autopsie beinhaltet neben einer Eröffnung aller drei Körperhöhlen und der Dissektion aller Organe, auch eine Dissektion der Venen der unteren Extremitäten. Eine Autopsie wird standardgemäß mindestens durch einen Facharzt für Rechtsmedizin sowie einen Weiterbildungsassistenten des Fachgebietes durchgeführt (Edler et al., 2020).

Im rechtsmedizinischen Institut des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE) werden ausgewählte Leichen vor ihrer Autopsie einer postmortalen (PM) computertomografischen (CT) Bildgebung zu Dokumentationszwecken unterzogen.

Die erste forensische Anwendung der CT-Bildgebung fand bei der Untersuchung von Schädelschussverletzungen in der Mitte der 1970er Jahre am rechtsmedizinischen Institut der Freien Universität Berlin statt (Wüllenweber et al., 1977).

Unter dem Aspekt der technischen Weiterentwicklung der radiologischen Bildgebungsmöglichkeiten und der bis dato geringen Anwendungsdichte in der forensischen Medizin, haben im Jahr 2000 die Institute für Rechtsmedizin und Radiologie der Universität Bern (Schweiz) eine wissenschaftliche Arbeitsgruppe unter dem Projektnamen „Virtopsy“ gebildet, um die konventionelle Autopsie durch Mehrzeilen-Spiral-Computertomografie und -Magnetresonanztomografie (MS-CT/MS-MRT), 3D-Fotogrammetrie sowie Oberflächenscanning zu ergänzen und im Anschluss als (alternatives) Verfahren fortlaufend zu validieren (Thali et al., 2007).

Das Ziel des „Virtopsy“-Projekts war und ist es, eine beobachterunabhängige, objektive und reproduzierbare Methode mit digitaler Informationsarchivierung zu etablieren (Ebert et al., 2010).

Der Name „Virtopsy“ geht auf die Begrifflichkeiten „virtuell“ und „Autopsie“ zurück. In Korrelation zur klassischen Autopsie zeigte die CT-Bildgebung (CT-Scanzeiten: eins bis zehn Minuten) schichtdickenabhängig ihre Effizienz in der 2D- sowie 3D-Darstellung von Frakturen, pathologischen intrakorporalen Gasansammlungen (unter anderem Luftembolien, traumabedingte subkutane Emphysembildung, hyperbares Trauma und Fäulnisprozesse) sowie grober Gewebs- als auch Knochenverletzungen. Sie bietet die Möglichkeit auch kontaminierte (z.B. infektiöse oder radionuklidbelastete) Leichen bildgebend zu examinieren sowie Obduktionsergebnisse in 2D und 3D z.B. vor Gericht zu veranschaulichen und kann im kombinierten Einsatz mit der konventionellen Obduktion verwendet werden (Thali et al., 2007).

Bei einer möglichen Kontamination eines Leichnams gilt die Einteilung der biologischen Sicherheitsstufen (Biosicherheitsstufen) in vier Kategorien, mit Berücksichtigung von Risikogruppen als auch Sicherheitsstufen, basierend auf den Zentren für die Kontrolle und Prävention von Krankheiten (CDC), National Institutes of Health der USA (United States of America). Sie definieren Richtlinien im Umgang mit Infektionserregern unter anderem (u.a.) unter Laborbedingungen und benennen Laborpraktiken, spezielle Laborausrüstungen inklusive persönlicher Schutzausrüstung (PSA) sowie biosicherheitsstufenassoziiert Vorgaben für Laboreinrichtungen.

Auch berücksichtigen sie die Umstände einer Autopsie vor dem Hintergrund potentieller und relevanter Infektionserreger. Das Biosafety Level 1 (BSL-1) sieht den Umgang mit biologischen Arbeitsstoffen vor, bei denen es unwahrscheinlich ist, dass sie bei immunkompetenten Menschen eine Krankheit auslösen und somit mehr als eine minimale potenzielle Gefahr für Laborpersonal und Umwelt darstellen. Das BSL-2 im Rahmen einer Autopsie berücksichtigt einheimische, definitiv krankheitsverursachende Risikostoffe, wie z.B. Hepatitis B- und C-Viren als auch Humane Immundefizienz-Viren (HIV), gegen die es aber neben Präventionsmaßnahmen auch Behandlungsmethoden gibt. Durch eine perkutane Infektion, eine Schleimhautexposition sowie einer Ingestion besteht unmittelbare Gefahr für den Menschen. Das BSL-3 berücksichtigt potentiell aerogen übertragbare einheimische als auch exotische Risikostoffe, einschließlich *M. tuberculosis*. Das SARS-CoV-2-Virus wurde anfangs in BSL-3 eingeordnet. Die BSL-4 berücksichtigt den Umgang mit gefährlichen und exotischen biologischen Arbeitsstoffen, die obligat eine schwere Erkrankung hervorrufen und eine erhebliche Infektionsgefahr für Menschen sowie Verunreinigungsgefahr für die Umwelt darstellen (Nolte et al., 2021; Wilson und Chosewood, 2009).

Im Hinblick auf die Todesursachenbestimmung haben Ampanozi et al. in ihrem im August 2019 publizierten Review anhand der Studienlage von Oktober 2016 bis einschließlich März 2018 die diagnostische Aussagekraft gängiger postmortaler Bildgebungsverfahren in der Einzel- als auch in der Kombinationsanwendung detailliert aufgezeigt (Ampanozi et al., 2020), objektivierte u.a. Möglichkeiten und Grenzen der bildmorphologischen (Gewebe-)Auflösungsverhältnisse und veranschaulichten eine mögliche und sinnvolle Anwendung.

Eine Schwachstelle der virtuellen Autopsie zeigte sich in der Beurteilbarkeit von Blutgefäßen im Vergleich zur konventionellen Autopsie (Roberts et al., 2012; Saunders et al., 2011; Wichmann et al., 2012).

Im Verlauf wurde als optionale Lösung zur Gefäßbeurteilung unter anderem die postmortale CT-Angiographie (PMCTA) in minimal-invasiven Obduktionsuntersuchungen durchgeführt (Ampanozi et al., 2020; Guy N Rutty et al., 2017).

Ein Review von damals gegenwärtigen prospektiven Studien von Blokker et al. aus dem Jahr 2016 verdeutlichte die Überlegenheit von minimal-invasiven gegenüber nicht-invasiven Autopsieverfahren, vorangestellt die postmortale bildgebungsgestützte Biopsie im Vergleich zur postmortalen Bildgebung (Blokker et al., 2016).

Zusammenfassend wurde in der Wissenschaft zunehmend deutlicher, dass minimal-invasive Methoden substanzielle Schwächen der nativen Bildgebung in Obduktionsuntersuchungen ausgleichen können.

Trotz moderner radiologisch-hochauflösender Bildgebungsverfahren fehlen in nicht-invasiven Autopsieverfahren Gewebeinformationen auf zellulärer Ebene, die eminent für das Krankheitsverständnis sind. Besonders bei differentialdiagnostischen Fragestellungen werden oft histopathologische Gewebeinformationen, wie beispielweise Diatomeen-, DNA-, bakteriologischen, toxikologischen und andere spezifische (Gewebs-)Analysen zur sicheren Befundung benötigt (Aghayev, 2007). Sogenannte minimal-invasive Autopsien (MIA), die instrumentell per Nadelbiopsie aus bestimmten Organen Gewebe zur weiterführenden (forensischen) Diagnostik sichern, sind eine anerkannte Alternativmethode zur konventionellen Obduktion für bestimmte wissenschaftliche Teilziele einer Autopsie.

Bereits in den 1950-er Jahren wurden freihändig postmortale Nadelbiopsien ohne radiologische Bildgebung durchgeführt und ihre diagnostische Aussagekraft u.a. an

großen thorakoabdominellen Organen (Lunge, Herz, Leber, Nieren) und dem Gehirn sowie ihre Wertigkeit als auch das mögliche Potential dahinter beschrieben. Begründete Invention und weiterführende Anwendungen dieser Methode in der damaligen Zeit waren, neben fehlender Genehmigung für eine konventionelle Autopsie und auch teilweise einer gesellschaftlich ablehnenden Haltung gegenüber dieser, die zügige histologische Probensammlung von autolyse-anfälligen Geweben zur weiteren Diagnostik. Spezielle minimal-invasive Nadelinstrumente wurden damals bereits dafür entwickelt (Terry, 1955).

Im Jahre 1957 wurde aufbauend auf dieser Methode in einer Studie von West und Chomet neben weiteren positiven Effekten, wie klinische Gewebesicherung von krankhaft veränderten, palpablen Organen und Tumoren (an/ in z.B. Leber, Nieren, Lungenflügel, Pleura, Körperflüssigkeiten), auch methodische Limitationen aufgezeigt. Eine Vergleichsstudie an 63 Probanden, die einer minimal-invasiven postmortalen Nadelbiopsieuntersuchung zur Organgewebegewinnung unterzogen wurden, wovon letztendlich 50 Probanden eine konventionelle Autopsie erfuhren, zeigte eine Diskrepanz in den Untersuchungsergebnissen zur Diagnosefindung von 52%. Eine unzureichende Diagnosefindung könnte laut den Autoren zum einen begründet in den organabhängigen Punktionsverhältnissen ohne Einsicht in den Situs sein als auch an der Gewebeprobe selbst, da diese nicht die Verhältnisse des gesamten Organs widerspiegelt (West und Chomet, 1957).

Über die folgenden Jahrzehnte am Ende des 20. Jahrhunderts fanden weitere Anwendungen von diversen postmortalen Nadelbiopsieuntersuchungen mit verschiedenen Nadelsystemen zu diagnostischen Zwecken statt. Neben zuvor genannten Organen (und Flüssigkeiten) wurden auch Biopsien an Herz, Milz, Haut, Prostata, einzelnen Darmbestandteilen, der Bauchspeicheldrüse sowie der Aorta und der Muskulatur durchgeführt (Aranda et al., 1998; Baumgart et al., 1994; Foroudi et al., 1995; Huston et al., 1996; Underwood et al., 1983).

Trotz der damalig stetigen Verbesserung der Untersuchungs- und Durchführungsbedingungen erkannten die meisten Untersucher, im Vergleich zu konventionellen Autopsien, ebenfalls das Fehlen von geeigneten intraprozeduralen Sichtverhältnissen.

Im Verhältnis zu einer offenen Autopsie erscheint allerdings der Arbeitsaufwand einer MIA durch die minimale Invasivität zumindest potentiell geringer, denn die reine Durchführung der Methode benötigt keine tiefgründige medizinische Ausbildung.

Die erste, die biopsische Gewebeprobeentnahme unterstützende Bildgebungskomponente in der forensischen Medizin war das Ultraschallgerät im Jahr 2001. Fariña et al. veröffentlichten im Jahr 2002 die Ergebnisse ihrer Studie mit einem Studienkollektiv von 100 Leichen (19 Kinder und 81 Erwachsene) und gaben eine Übereinstimmungsrate von 83%, bezogen auf die Diagnose und Todesursache, zwischen Ultraschall (US)-gestützter Biopsie und konventioneller Autopsie an. Die Ultraschalldiagnostik imponierte entsprechend als geeignete und einfache Methode, die neben einer örtlich flexiblen Anwendung auch vergleichsweise kostengünstig war (Fariña et al., 2002).

Das Ultraschallgerät wurde vermehrt Studiengegenstand und zunehmend systematisch in der forensischen Medizin angewendet.

Im Rahmen der „CaDMIA“- und „CaDMIA-Plus“-Studie, ursprünglich in der Hospital Clinic Barcelona (Spanien) initiiert, wurde ab 2013 fortlaufend ein minimal-invasives Biopsieverfahren (zunächst orientiert an anatomischen Landmarken in Blindpunktion und eher spezifisch an mit exotischen Krankheitserregern

(u.a. Malaria) infizierten Leichen, später in Folgestudien auch US-gestützt zur besseren/einfacheren Organlokalisierung) für alle Altersgruppen zur histopathologischen Krankheitsdiagnostik an Gewebeschnitten bzw. Todesursachendetektion in fñhrend einkommensschwachen Ländern mit schlechtem medizinischen Zugang entwickelt, im wissenschaftlichen Vergleich mit einer konventionellen Autopsie evaluiert, sodann standardisiert und reproduzierbar protokolliert. Es wird mitunter nicht nur als komplementärer Teil, sondern zunehmend auch als vollständiger Ersatz der invasiven Autopsie systematisch in einkommensschwachen Ländern implementiert (Castillo et al., 2017, 2016, 2015; Martínez et al., 2016; Rakislova et al., 2019).

Die Verfahrensweise beruht fragestellungsabhängig auf der bioptischen Entnahme von Flüssigkeits- und Organgewebeproben, welche im Anschluss einer histopathologischen und mikrobiologischen Analyse durch vor Ort geschultes Personal entzogen werden, um zusammenfassend die Todesursache zu bestimmen (Castillo et al., 2015; Martínez et al., 2016).

Auch ohne US-Anwendung wurden sie im Vergleich zu konventionellen Autopsien zunehmend als anerkannte alternative Methode zur Klärung von krankheitsassoziierten epidemiologischen und pathophysiologischen Fragestellungen beschrieben (Castillo et al., 2017, 2016).

CT-gestützte Verfahren zur nadelbiptischen Gewebesicherung stellten sich bereits als praktikable diagnostische Verfahren zur Todesursachenbestimmung dar (Blokker et al., 2016; Bolliger et al., 2010).

Bereits im Jahr 2007 haben Aghayev et al. im Rahmen des im eingangs erwähnten „Virtopsy“-Projekt vom rechtsmedizinischen Institut in Bern in Kooperation mit der Abteilung für diagnostische Radiologie unter Verwendung eines klinisch zugelassenen Nadelsystems (ACN III biopsy core needle 14 gauge x 160 mm sowie automatische „PBN Medicals“ Stenlose, Denmark) die manuelle postmortale minimal-invasive Entnahme von Gewebeproben unter CT-Bildgebung an drei Leichen getestet, mit der Zielsetzung, die „Virtopsy“ in ihrer forensisch-diagnostischen Wertigkeit zu steigern. Die in je zwei Unfallhüllen („Body-Bags“) eingepackten Leichenkörper wurden positioniert, durch ein Full-Body-CT-Scan morphologisch dargestellt und im Verlauf der Untersuchung in ihrer Position nicht verändert. Lediglich eine Tischjustierung sowie die Öffnung der äußeren Unfallhülle fand statt. Das integrierte Referenzlasersystem des CT-Gerät „Sensation“ der Firma Siemens, (Deutschland) diente anhand der errechneten Bildgebungsinformationen über Winkel und Tiefe des Eintritts- und Zielpfads bezogen auf das jeweilige Zielorgan-/Zielgewebe als visueller Hautoberflächenmarker über der gewählten Eintrittsstelle. Die Nadel wurde unter Strahlenbelastung durch eine Mehrschicht (MS)-CT-Fluoroskopie, gestützt durch die CAREVISION1®-Software der Firma Siemens (Deutschland), in die Leichen zur Organpunktion eingeführt und zwei bis vier Gewebeproben je aus Gehirn (auch Kleinhirn), Herz, Lunge, Leber, Milz, Niere und der Oberschenkelmuskulatur gewonnen. Bis auf eine parietale Haut- und Knocheninzision zur Realisierung einer Gehirnbiopsie blieb die Haut der jeweiligen Leichen (bis auf den Einstichkanal selbst) intakt. Die Methode erlaubte innerhalb der Organe und Gewebe eine genaue Nadelplatzierung. Es konnten Gewebeproben mit einer Länge von 1,2–2mm entnommen werden, die laut Autoren eine adäquate Qualität für eine histologische Begutachtung durch zwei voneinander unabhängigen Pathologen aufwiesen. Die Leichen der Studie wurden im Anschluss nicht obduziert, sodass eine methodisch-wertende Korrelationsanalyse zwischen der Biopsie- und der Autopsiebefunde nicht durchgeführt werden konnte.

Als methodisch beschriebene Schwächen kristallisierte sich die gegebene Strahlenbelastung als auch das schräg zur Hautoberfläche erfolgende Einstechen der Nadel (die Nadelführung muss parallel zur CT-Scanebene ablaufen, um richtungsstabil und zielgenau arbeiten zu können) heraus. Trotz dessen publizierten Aghayev et al. 2007, dass unter CT-gestützter spezieller manueller Anwendung des genannten Nadelsystems unter entsprechender Anwenderkompetenz eine gezielte Entnahme von Gewebeprobe zuverlässig möglich ist.

Es wurden in den letzten Jahren bereits auf verschiedene Altersgruppen ausgerichtete standardisierte MIA-Protokolle entwickelt (Castillo et al., 2015; Rakislova et al., 2019).

Vor dem Hintergrund einer ablehnenden Haltung gegenüber der konventionellen Autopsie aus bereits genannten Gründen haben sich minimal-invasive Autopsien aufgrund ihrer Zeiteffizienz, Ressourceneinsparung und Sicherheit (Vermeidung von Infektionserregertransmission) gerade in Entwicklungsländern bewährt (Castillo et al., 2017, 2016, 2015; Rakislova et al., 2019; Underwood et al., 1983).

Auch bei zugrundeliegenden hochansteckenden infektiösen Grunderkrankungen, wie Tuberkulose (Garcia-Basteiro et al., 2021) und dem Nipah-Virus (Gurley et al., 2011), aber auch im Rahmen einer Gelbfieberpandemie (Duarte-Neto et al., 2019) fanden minimal-invasive Autopsien an Verstorbenen statt.

Rechtsmedizinische Autopsiestudien haben nicht nur im Rechtswesen als Beweismittelsicherungsverfahren, sondern auch in der Datenerfassung für epidemiologische Studien eine hohe Relevanz (Duarte-Neto et al., 2019; Edler et al., 2020; Garcia-Basteiro et al., 2021; Gurley et al., 2011).

Auch in westlichen Staaten werden potentiell tödliche Infektionserkrankungen erst im Rahmen einer Obduktion erstdiagnostiziert (Bolliger et al., 2010).

1.1. Ausnahmesituation COVID-19-Pandemie

Der Forschungsbedarf mit infizierten Geweben im Rahmen der COVID-19-Pandemie hat auch in Ländern mit hohem Durchschnittseinkommen, führend unter dem Aspekt der Arbeitssicherheit, in der Rechtsmedizin erneut die Frage aufgeworfen, wie Forschungsgewebe (u.a. auch Gefäßgewebe) alternativ zur klassischen Obduktion gewonnen und histopathologisch untersucht werden können.

Im Dezember 2019 erkrankten in der chinesischen Stadt Wuhan, Provinz Hubei, 41 Menschen an einer Lungenentzündung ohne einen manifesten Hinweis auf die Genese. In engem zeitlichen Zusammenhang (ca. 4 Wochen) hatten ein Großteil der infizierten Personen einen lokalen Fisch- und Wildtiermarkt besucht (Lu et al., 2020).

Anfang des Jahres 2020 zeigte die Virusisolierung aus infizierten menschlichen Probanden mit molekularer Analyse, dass es sich bei dem Erreger um ein neuartiges Coronavirus (CoV) der Beta-Gruppe handelte. Weitere Beta-Coronaviren sind beispielsweise das Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS)-CoV sowie Middle East Respiratory Syndrome (MERS)-CoV. Im Verlauf hatte sich das Virus in verschiedenen Ländern der Welt ausgebreitet (Lai et al., 2020), so dass die World Health Organization (WHO) am 11.03.2020 eine weltweite Pandemie deklarierte (World Health Organization, 2023).

CoV sind RNA-Viren, die zur Familie der Coronaviridae innerhalb der Ordnung Nidovirales gehören (Shereen et al., 2020).

Der Internationale Ausschuss für die Taxonomie von Viren (ICTV) benannte das Virus SARS-CoV-2 und die zugehörige Krankheit COVID-19 (Gorbalenya et al., 2020).

Phylogenetisch zeigte SARS-CoV-2 eine bis zu 89-prozentige Übereinstimmung mit zwei von Fledermäusen abgeleiteten SARS-ähnlichen Coronaviren (SL-CoVZC45, SL-CoVZXC21). SARS-CoV-2 wird vorwiegend über Tröpfcheninfektion und/oder im direkten Mensch-zu-Mensch-Kontakt übertragen und verbreitet (angegebene mittlere Inkubationszeit: 6,4 Tage; Basisreproduktionszahl: 2,24–3,58). SARS-CoV-2-Infizierte mit Lungenentzündung zeigten Fieber, Husten und Schnupfen als häufigste Symptome. Regelmäßiges CT-bildmorphologisches Befundkorrelat war eine bilaterale Lungenbeteiligung (Lai et al., 2020).

Auch multiple Organ- und Gefäßsystemschädigungen sind durch COVID-19 in Erscheinung getreten: vermutlich durch Endothelinfektion(en). Der Ausschuss für Biologische Arbeitsstoffe hat SARS-CoV-2 in Risikogruppe 3 eingestuft (Ausschuss für Biologische Arbeitsstoffe, 2020).

Der Polymerase Chain Reaction (PCR)-Test gilt heute in der klinischen Medizin als Goldstandard für den Infektionsnachweis (Paul-Ehrlich-Institut, 2021).

Auch wenn eine mit SARS-CoV-2-infizierte Leiche höchstwahrscheinlich ansteckend ist, wird das Übertragungsrisiko auf das Personal - bei geeigneten Schutzmaßnahmen - nicht als erhöht eingestuft. Unter dem Aspekt der Rechtssicherheit müssen rechtsmedizinische Dienstleistungen, unter Anwendung von geeigneten Schutzmaßnahmen, auch bei SARS-CoV-2-Infizierten erbracht werden (DGRM, 2020).

Zertifizierte Einrichtungen der BSL-3 oder entsprechend luftdruck- und ventilationsregulierte, geschlossene Räume sowie geeignete PSA sind üblicherweise erforderlich, um COVID-19-infizierte Leichen zu einer Autopsie frei zu geben (Keten et al., 2020; Lacy et al., 2020).

Auch an mit COVID-19-infizierten Verstorbenen wurden postmortal in der kombinierten nasopharyngealen und oropharyngealen RT-PCR Abstrichdiagnostik regelmäßig hochdosiert SARS-CoV2-Viren am Institut für Rechtsmedizin des UKE nachgewiesen (Edler et al., 2020; Heinrich et al., 2020), die ein relevantes Infektionsrisiko für mitarbeitendes Personal trotz unter anderem (u.a.) PSA darstellen. Ein enger Umgang mit Leichen und Organen im Arbeitsprozess einer Autopsie sowie einer MIA ist unvermeidlich, sodass es, durch RT-PCR Abstrichuntersuchungen, zur Kontamination am ehesten (a.e.) in der Reihenfolge nach von Handschuhen, Schürzen bzw. Einmalkitteln, über die Schuhe auf den Boden und somit unter die Schuhsohlen kommt und zusammenfassend eine Transmissionsgefahr darstellt (Brandner et al., 2022). Eine gewisse hygienische Herausforderung wurde deutlich. Alle Todesfälle von Hamburger Bürgern mit ante- oder postmortaler PCR-bestätigter SARS-CoV-2-Infektion wurden in den Jahren 2020 und 2021 ab dem Auftreten der ersten Todesfälle in Hamburg postmortal computertomografisch gescannt und – Zustimmung der Totensorgeberechtigten vorausgesetzt - einer Autopsie oder MIA unterzogen. Die Anordnung zur Autopsie wurde durch die Hamburger Gesundheitsbehörden gemäß §25 Abs. 4 auf der Grundlage des Gesetzes zur Verhütung und Bekämpfung von Infektionskrankheiten beim Menschen gewährt; dies wurde in Hamburg jedoch nicht gegen den Konsens mit den Totensorgeberechtigten durchgesetzt.

Postmortal kann eine SARS-CoV-2-Infektion, analog zum Abstrichverfahren bei Lebenden, durch einen nasopharyngealen Abstrich oder anhand einer Gewebe-

insbesondere Lungenbiopsie nachgewiesen werden. Unter Berücksichtigung der interindividuellen Krankengeschichte, der PMCT-Bildgebung und der Autopsieergebnisse konnte und kann festgestellt werden, ob die SARS-CoV-2-Infektion die Todesursache war oder ob der Tod unabhängig von der Virusinfektion auftrat. Durch die postmortale Entnahme von Humangewebe(n) kann untersucht werden, wo sich das Virus repliziert und welche Organe es infiziert (Edler et al., 2020; Fitzek et al., 2021).

Seit Beginn und im Verlauf der Pandemie wurden bereits mehrfach postmortal diverse Gewebearten, u.a. kardiovaskuläre Gewebe, Lunge, auch Lymphknoten von COVID-19-Verstorbenen mikroskopisch analysiert, um das betreffende Krankheitsbild auf zellulärer Ebene besser zu verstehen (Deinhardt-Emmer et al., 2021; Wenzel et al., 2020).

Als Maßnahmen des arbeitsmedizinischen Umgangs mit Biosicherheitsrisiken empfehlen nationale und internationale Behörden druck- und ventilationsadaptierte und dem BSL-3 entsprechende Räume, um eine Autopsie durchzuführen (Centers for Disease Control and Prevention, 2020).

Vor dem Hintergrund der COVID-19-Pandemie wurde eine der ersten, nicht-bildgebungsgestützten MIA-Studien in Blindpunktion zur Todesursachenfeststellung an sechs auf der Intensivstation der HCB (Spanien) Verstorbenen mit PCR-bestätigter COVID-19-Erkrankung vom 22.10.2020 bis 31.12.2020 entsprechend intensivierter Arbeitsschutzrichtlinien mit erweiterter persönlicher Schutzausrüstung (PSA) durchgeführt und im Anschluss mit den Ergebnissen aus der konventionellen Obduktion verglichen. Auch wurden die zugrundeliegenden erweiterten Arbeitsschutzmaßnahmen evaluiert. Es wurden u.a. aus den Lungen und den Schlüsselorganen Leber, Herz, ZNS-Gewebe, Haut sowie Körperflüssigkeiten aus Nasopharynx, Blut, Zerebrospinale Flüssigkeit (CSF) und Stuhl entnommen. Auch das Knochenmark wurde punktiert. Es zeigten sich übereinstimmende Ergebnisse in der MIA mit der konventionellen Obduktion. Das Untersucherpersonal hatte sich nachweislich nicht mit COVID-19 infiziert. Ergebnis- und erkenntnisbasierend postulierten die Autoren, dass auch in entsprechenden Untersuchungsräumen ohne BSL-3-Standard minimal-invasive Autopsien zu diagnostischen Zwecken und für weiterführende wissenschaftliche Erkenntnisse zu COVID-19 durchgeführt werden könnten.

Sie deuten ihre Ergebnisse dahingehend, dass (auch) ohne Unterstützung von US- und CT-Bildgebung repräsentative, qualitativ hochwertige Proben bioptisch gesichert werden können (Rakislova et al., 2021a).

Motiviert durch die Biosicherheitsmaßnahmen der örtlichen Behörden fand in Sao Paulo während der Hochphase der COVID-19-Pandemie zwischen März und Dezember 2020 an 80 labormedizinisch auf Sars-CoV-2 positiv getesteten Verstorbenen eine Ultraschall-gestützte MIA statt, die, neben wichtigen pathophysiologischen Erkenntnissen der Krankheit und arbeitsschutzrelevanten Hinweisen in der Anwendung der Methode, auch die technische Genauigkeit der jeweiligen Gewebeentnahme anhand der histologischen Ergebnisse überprüft.

U.a. wurden US-gestützt speziell aus der Lunge (8 Proben aus jedem Flügel), Leber (2 Proben), beiden Nieren (je 1 Probe), Milz (1 Probe) und Herz (1–3 Proben) Gewebeproben entnommen und nach histologischer Aufbereitung mikroskopisch in Bezug zum Ursprungsgewebe gesetzt. Ohne direkte Bildführung wurden Proben aus Skelettmuskel (femorale Quadrizeps), Haut (linker Oberschenkel, mit einer 5-mm-Stanze) und Gehirn (transssphenoidale Punktion) entnommen.

Die US-gestützte MIA erwies sich als sicheres und hochpräzises Verfahren. Die Übereinstimmungsrate zwischen anvisierten Organen und entsprechend korrespondierenden histologischen Geweben bezogen auf die Nieren lagen bei 69,1%, für die Lunge bei bis zu 90,1% sowie für Leber 98,7% und Herz mit 97,5%. Das Untersucherpersonal hatte sich auch hier nachweislich nicht mit COVID-19 infiziert (Duarte-Neto et al., 2021).

Trotz der bekannten Vorteile sind diese minimal-invasiven Verfahren abhängig von der Erfahrung des Anwenders. Darüber hinaus ist das medizinische Personal in direktem Kontakt mit den Leichnamen, sodass das Risiko einer möglichen Infektionsübertragung zu diskutieren ist.

Die präzise CT-gestützte minimal-invasive Entnahme von Gewebeproben, auch zur histologischen Gewebeuntersuchung, ist bereits lange fester Bestandteil im klinischen Alltag und findet dort einen großen Anwendungsbereich (Aghayev, 2007; Guy N Rutty et al., 2017).

In der Todesursachenbestimmung bei Erwachsenen sei bildgebend die postmortale MS-CT- der MRT-Diagnostik überlegen (Roberts et al., 2012).

Folgerichtig abgeleitet aus zuvor genannter Anforderungslage der COVID-19-Pandemie bestand auch im Institut für Rechtsmedizin des UKE ein ernsthaftes wissenschaftliches Interesse darin, eine praktikable und sichere Anwendungstechnik zur postmortalen Feingewebeextraktion zu entwickeln.

Eine Alternative zur konventionellen Autopsie kann eine robotikgestützte CT-Navigation (PMRCT) darstellen, die es ermöglicht, postmortal bioptisch Humangewebe zur weiterführenden z.B. histopathologischen Untersuchung zu entnehmen. Dieses auf der sogenannten virtuellen Autopsie beruhende Verfahren wird in einem Kooperationsprojekt zwischen UKE und Technischer Universität (TU) Hamburg (Institut für Medizintechnische Systeme) als bildgebungsgestützte minimal-invasive Autopsie (CT-MIA) im Rahmen einer Konzeptentwicklung verwirklicht. Das Konzept sollte sich prinzipiell daran orientieren, dass nach Einlesen eines Full-Body-PMCT-Scans in eine Navigationssoftware ein Zugangsweg zum Zielgewebe mit Definition des Eintrittspunkts auf der Körperoberfläche sowie Zielpunkt in der Körperhöhle berechnet und automatisch mit einem am Roboterarm fixierten Punktionssystem angesteuert wird, um so eine halbautomatische Gewebeentnahme zu ermöglichen, bei der /die Untersucher:in die Punktion durch eine der Trajektorie folgend vorplatzierte Hülse durchführen sollte.

1.2. Einbettung in den wissenschaftlichen Kontext

Eine der ersten und größeren durchgeführten prospektiven Studien auf ähnlichem Gebiet wurde durch Latten et. al. vom Institut für Pathologie sowie Radiologie der Universität Maastricht (Niederlande) im Jahr 2019 publiziert. In dem Zeitraum von September 2015 bis Juli 2017 untersuchten sie in Zusammenarbeit mit der Abteilung für Innere Medizin an der Universität Maastricht die Repräsentativität von CT-gestützten postmortalen Humangewebebiopsien, verglichen mit der Gewebeentnahme aus einer konventionellen Autopsie.

In der Studie wurden routinemäßig der rechte und linke Lungenunterlappen, die Leber sowie etwaige in der CT-Bildgebung in Erscheinung getretene Gewebsläsionen CT-gestützt manuell biopsiert. Das beteiligte Personal wurde jeweils vorab

intensiv in die Durchführung der Nadelpunktion und Biopsatentnahmetechnik eingewiesen. Die Biopsien wurden mit einer koaxialen 15G-Nadel durchgeführt. Die Nadel wurde, basierend auf äußeren anatomischen Orientierungspunkten, visuell positioniert. Vor der Biopsie wurde ein kleiner helikaler CT-Scan an der Nadelposition durchgeführt, um die korrekte Position der Nadel zu verifizieren. Die Eintrittspunkte der Nadeln in Projektion auf die Körperoberfläche wurden mit einem Markierungsstift gekennzeichnet, damit der Pathologe diese in Bezug zu der zugrunde liegenden inneren Biopsietrajektorie setzen konnte.

Im Vergleich dazu wurden in der konventionellen Autopsie im Standardverfahren jeweils Gewebeproben aus jedem Lungenlappen sowie eine Gewebeprobe aus der Leber sowie tumorverdächtigen Regionen entnommen. Das postmortal entnommene Humangewebe wurde in Formalin fixiert, in Paraffin eingebettet und in Hämatoxylin-Eosin (H.E.) – Routinefärbung aufgearbeitet und im Anschluss mikroskopiert. Drei Pathologen und drei Ärzte der Abteilung für Innere Medizin interpretierten alle histologischen Ergebnisse, in Bezug auf die im Autopsiebericht formulierte Todesursache, getrennt und unabhängig voneinander.

Nach statistischer Auswertung der erhobenen Daten wurde postuliert, dass anwenderabhängige CT-gesteuerte postmortale Biopsien von Lungengewebe nur einen mittelmäßigen positiven prädiktiven Vorhersagewert bezogen auf die Gewebepathologie hatten. Aufgrund der geringen Prävalenz relevanter Befunde erschien der allgemeine Nutzen von Leberbiopsien begrenzt. Die Autoren kamen zum Ergebnis, dass konventionelle Autopsien weiterhin der anwenderabhängigen biopsiebasierten postmortalen Untersuchung vorgezogen werden sollten und immer Methode der Wahl seien sollten. Nur wenn keine Einwilligung der Angehörigen für eine Autopsie vorliege, stelle die MIA eine Alternative dar (Latten et al., 2019).

Nicht nur anhand dieser Studie, sondern generell kann darauf geschlossen werden, dass eine präzise CT-gestützte, postmortale manuell-biopsische Humangewebeentnahme ohne direkte Sichtverbindung zum jeweiligen Organ/Gewebe in ihrer Genauigkeit sowie ihrer Zeiteffizienz von der jeweiligen Erfahrung der durchführenden Person abhängt und damit das Outcome limitiert sein kann.

1.3. Robotersysteme im Aufgabenfeld der Rechtsmedizin

Erstmals 1985 wurde in der (klinischen) Medizin ein Robotersystem angewendet (Kwoh et al., 1988).

Aufgrund ihrer a.e. technisch bedingten hohen Genauigkeit mit jahrelanger effektiver klinischer Verwendung, wurden Roboter im Verlauf auch in der Rechtsmedizin bzw. Forensik eingesetzt, um medizinische Interventionen zu präzisieren und zu verbessern (Cleary et al., 2006).

Im Vergleich zu manuellen Verfahren bieten Robotersysteme eine erhöhte Steifheit und damit einhergehende Präzision und können so eine gezieltere Biopsie ermöglichen (Butnariu et al., 2017).

In Kombination mit einer Bildgebung können solche Systeme eine zielgenauere und anwenderunabhängige/autonome Nadelpositionierung zur Entnahme von Humangeweben im Vergleich zur manuellen Nadelpunktion ermöglichen.

Daraus folgte durch die eigene Arbeitsgruppe (vom UKE/ Institut für medizintechnische Systeme der TU Hamburg-Harburg) in 2020 die Überlegung, dass ein automatisiertes Robotersystem zur Gewebeprobenentnahme für die durchführenden

Untersucher:innen von wertvoller Hilfe sein könnte (Gromniak et al., 2020). Bislang existente eigens zur CT-gesteuerten Nadelpunktion entwickelte Robotiksysteme, wie MazorX (MedTronic) sowie iSYS1 (iSYS1 Medizintechnik, Fusion Robotics), können auch auf engem Raum rigide operieren und ein relativ kleines Zielvolumen ansteuern. Die Nadeln können in eine programmierte Position ausgerichtet werden: Die Nadelinsertion in den Corpus muss allerdings manuell durchgeführt werden und entspricht damit keinem (voll-)automatischen Prozess. Das eigens für virtuelle Autopsie (VA) angefertigte „Virtobot®“-System imponiert mit einem größeren Zielvolumen, unterliegt aber der Einschränkung eines an der Decke angebrachten, rigiden Roboters mit der Notwendigkeit von positionsabhängigen Neukalibrierungen (Gromniak et al., 2020).

Das „Virtobot®“-System ist eine ergänzende Robotikkomponente, die Anfang 2008 in das „Virtopsy“-Projekt der Universität Bern (Schweiz) integriert wurde. Es besteht aus einem industriell angefertigten sechssachsigen Roboter (mit einer linearen Achse zur Vergrößerung des Arbeitsraums, einem Werkzeugwechselsystem für z.B. das Einspannen von Koaxialnadeln zu Punktionszwecken und einem speziellen Sicherheitssystem), einem Mehrschicht-CT-Scanner mit Komponenten für eine Angiographie, einer digitalen Photogrammetrie und einem optischen 3D-Oberflächenscanningsystem, einem 3D-Tracking-Kamerasystem und einem Biopsiemodul für die automatische Nadelplatzierung. Das Biopsiemodul wurde in das „Virtobot®“-System zu Jahresbeginn 2009 integriert. Die CT- und/oder MRT-Bildgebung mit 3D-Photogrammetrie und einem Oberflächenscanning liefern sehr detaillierte und vollständig strukturierte Oberflächendaten zur Oberflächenmodellkonstruktion des Leichnams. Um histologisch Gewebe und toxikologisch Flüssigkeiten zu analysieren, werden Techniken im Sinne einer bildgesteuerten Biopsie benötigt, um nicht-kontaminierte Proben von Körperflüssigkeiten und Geweben zu sichern. Das entwickelte Biopsiemodul des „Virtopsy“-Projekts hat zum Ziel arbeitsintensive manuelle Vorgänge in der forensischen Diagnostik zu automatisieren. Technisch soll die diagnostische Genauigkeit verbessert, die Geschwindigkeit in der Probensicherung erhöht und die Exposition des Bedieners gegenüber radioaktiver Strahlung oder infektiösen Körperflüssigkeiten verringert werden (Ebert et al., 2010).

1.4. Arbeitshypothese und Zielsetzung der Arbeit

Die hier vorgestellte Methode einer postmortalen robotikgestützten und CT-navigierten Stanzbiopsie trägt in der vorliegenden Arbeit als methodisches Verfahren das Akronym PMRCTB (Postmortale Robotikgeführte CT-navigierte Stanzbiopsie).

Es basiert auf dem eigenständig durch Autoren der TU Hamburg (siehe Abschnitt 2.1.3.) entwickelten technischen System, das als RPMB (Robotic Post Mortem Biopsy)-System bezeichnet wurde (Neidhardt et. al, 2022).

Die Arbeit ordnet sich in den Rahmen der Entwicklung diagnostischer Techniken durch postmortale minimal-invasive Zugänge in den menschlichen Körper unter Bedingungen pandemischer Gefährdung durch biologische Infektionsrisiken ein. Zielsetzung ist die Analyse der Effizienz von Organ- bzw. Gewebepunktionen

durch PMRCTB an ausgewählten Organen im Leichnam, histologisch verifiziert an deren Biopsaten.

Wissenschaftlich stellt sich die Frage, welche Erfolgsrate – gemessen an der Gewebequalität, definiert als morphologisch zutreffend und vollständig - sich mit einem robotikgestützten, minimal-invasiven Zugangsweg im Vergleich verschiedener definierter Gewebe erzielen lässt? Und inwieweit kann, neben dem initialen Punktionserfolg, eine Korrekturbiopsien von definierten Geweben das Gesamtergebnis steigern?

Dafür soll zunächst ein standardisierter Arbeitsprozess mit geeigneten intrakorporalen bzw. intrakraniellen organ- bzw. gewebespezifischen Zugangswegen zur Realisierung einer aussagekräftigen Biopsatanzahl entwickelt werden, unter gleichzeitiger Berücksichtigung eines potentiellen Infektionsrisikos. Es sollen auch Gewebe eingeschlossen werden, die bislang in gegenwärtigen Studien im Rahmen bildgestützter minimal-invasiver Biopsieverfahren aufgrund z.B. geringer Volumina oder ggf. tiefen Situslagen nicht adäquat berücksichtigt wurden.

Bis dato ist die Datenlage auf dem Gebiet der CT-gestützten roboterassistierten postmortalen Biopsieverfahren begrenzt. Nach dem Ergebnis einer Recherche in der Datenbank PubMed unter den Stichworten „minimal invasive autopsy (MIA)“, „CT-MIA“, „postmortem minimal invasive biopsy“, „post mortem robotic tissue sampling“, „postmortem imaging with minimal invasive biopsy“ hat sich PMRCTB-bezüglich keine publizierte Studie mit der Analyse der Treffgenauigkeit - gemessen an der histologischen Gewebequalität - an ausgewählten Organen und Geweben näher beschäftigt. Eine CT-gestützte biopsische Sicherung von mittelgroßen und kleinen (Gefäß-)Geweben, wie Coronararterien oder auch hilusnaher Lymphknoten, war bis dato noch kein wissenschaftlicher Untersuchungsgegenstand.

Diese Arbeit soll schließlich die Bedeutung eines so definierten Verfahrens als Alternative zu traditionellen Autopsieverfahren einordnen.

Die Studie soll sich auf die Zielpräzision fokussieren; Gründe für Einschränkungen bzw. mögliche physikalische Einflussfaktoren werden in diesem Teil der Studie nicht untersucht (dazu gehörten z.B. Reibungs- bzw. Nadelinsertionskräfte):

Da der aktuelle Stand der Wissenschaft auf dem Gebiet der roboterassistierten Biopsieverfahren schlussfolgern lässt, dass fehlerhafte Organ-/Gewebepunktionen von Parametern wie Nadelpositionierung und -reibung abhängen und weniger von interindividuellen anatomischen Parametern, wie Geweberigidität und -kompressibilität (Alterovitz et al., 2003; Elgezua et al., 2013; Pislă et al., 2016), wird in dieser Arbeit nicht näher auf diesen Aspekt eingegangen.

Die Studie wurde von der Behörde für Gesundheit und Verbraucherschutz in Hamburg sowie vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) im Rahmen der universitären Netzwerkprojekte Defeat Pandemics und NATON (Förderkennzeichen 01KX2021 und 01KX2121) gefördert.

2. Material und Methoden

2.1. Material

2.1.1. CT-Bildgebung

Im rechtsmedizinischen Institut in Hamburg wurde seit Februar 2008 bis April 2021 der Computertomograph Philips Brilliance 16-Schicht-MS-Scanner zur forensischen Bildgebung genutzt, der auch seit Anbeginn dieser Studie Verwendung fand. Ab April 2021 wurde das Institut mit einem Philips Incisive 2x64 Schicht-MS-Scanner ausgestattet, ab Fallnummer 19 (siehe Tab. 1) dann auch für die Studie in Nutzung.

Die folgenden Protokollparameter wurden für die CT-Scans verwendet:

Philips Brilliance 16-Schicht-MS-Scanner mit Röhrenspannung 120 kV, Röntgenröhrenstrom 296 mAs, Schichtdicke 0,67 mm, räumliche Auflösung (Z-Achse) 0,45 mm und Pixelabstand 0,98 mm.

Philips Incisive 2x64 Schicht-MS-Scanner mit Röhrenspannung 120 kV, Röntgenröhrenstrom 300 mAs, Schichtdicke 0,67 mm, räumliche Auflösung (Z-Achse) 0,33 mm und Pixelabstand 0,98 mm.

Die Robotik als Voraussetzung zur postmortalen bioptischen Gewebeentnahme wurde, perspektivisch aus der Sicht des auf der Liege ruhenden Leichnams, stets links neben dem CT-Tisch bzw. neben der Leiche positioniert.

2.1.2. Grundprinzipien der CT-Bildgebung

Die CT-Bildgebung ist als Schnittbildverfahren zu verstehen und basiert auf dem Prinzip des Röntgenverfahrens. Die gegenüberliegenden Detektoren messen die von Körperbestandteilen (teil-)absorbierten Röntgenstrahlen in ihrer Intensität. Eine Röntgenröhre bewegt sich mehrmals pro Sekunde radial um den sich vor- bzw. einschiebenden CT-Tisch mit dem platzierten Patienten: Aus der eigentlichen Schnittbildgebung wird eine sogenannte Spirale erzeugt. Strukturen werden aus unterschiedlichen Richtungen abgebildet, sodass zusammenfassend aus 2D-Bildern ein 3D-Gesamtbild ohne Überlagerungen entsteht. Die Grundlage der Bildberechnung ist ein dreidimensionales, würfelförmiges Voxel als kleinste Einheit einer Volumenrekonstruktion im CT (Bücheler und Göttsche, 2006).

2.1.3. Robotic Post Mortem Biopsy (RPMB)-System und Software

Der serielle Gelenkroboterarm „LBR Med 14 R820“ (KUKA AG, Augsburg, Deutschland, siehe Abb. 1), zertifiziert für die Integration in medizintechnische Produkte, ist das Kernelement des RPMB-Systems. Sein Gewicht beträgt 29,5 kg und er hat eine maximale Traglast von 14 kg.

Der Endeffektor (EE) kann repetitiv theoretisch auf $\pm 0,1$ mm positioniert werden und Punkte innerhalb eines Radius von 820 mm um die Roboterbasis erreichen (vgl. [Abb. 1](#)).

Sieben aktive Drehgelenke mit integrierten Drehmomentsensoren erlauben dem „LBR Med 14 R820“ eine Antriebsredundanz: EE-Posen mit sechs Freiheitsgraden in theoretisch unendlich vielen Gelenkkonfigurationen können erreicht werden. Im technischen Zusammenhang meint die Pose die Kombination aus definierter Position und Orientierung. Die Redundanz ermöglicht ein Umkonfigurieren des Roboters bei konstanter EE-Pose, um beispielsweise Hindernissen auszuweichen oder eine adäquate Lage für den späteren Anwendungsfall einzunehmen. Zusätzlich besitzt er eine sensorische Kollisionserkennung und kann adaptiv auf Prozesskräfte reagieren (Vgl. KUKA, 2017).

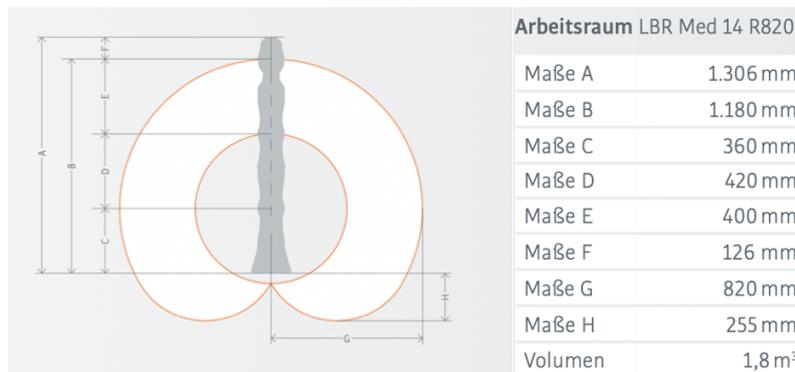


Abb. 1: Arbeitsraum des "LBR Med 14 R820" mit Maßangaben.

Der Arbeitsraum beschreibt alle Maße, die der Roboter ohne Verlust von Freiheitsgraden erreichen kann.

Copyright: KUKA LBR Med-Datenblatt (KUKA, 2017).

Für die Registrierung zwischen den Koordinatensystemen des Roboters und eines CT-Scans wurde die stereotaktische Trackingkamera „fusionTrack 500“ (Atracsys LLC, Puidoux, Schweiz) eingesetzt. Sie kann mit bis zu 335 Hz sogenannte retroreflektive Fiducials verfolgen und ihre Position im Raum mit einer Genauigkeit von $90 \mu\text{m}$ bei einem Kameraabstand von 2 m ermitteln (fTk500 Datenblatt, 2017). Als Fiducials kommen kleine Sphären mit einem Durchmesser von ca. 14 mm zum Einsatz. Werden mindestens drei Fiducials auf einem rigiden Objekt befestigt, kann über die Position der Einzelsphären die Position des Gesamtobjektes eindeutig ermittelt werden. Diese Objekte werden als Marker bezeichnet. Das Robotiksystem benötigt zwei Marker: einen am EE des Roboters (siehe [Abb. 2](#)) und einen weiteren, sogenannten Co-Registrierungsmarker (CoReg) auf dem zu untersuchenden Leichnam (siehe [Abb. 4](#)).



Abb. 2: EE mit Marker.

In den Aufnehmer am EE ist eine Koaxialnadel durch einen Schraubverschluss fest eingespannt. Ein weiterer Schraubverschluss (Schraubenhals senkrecht zum EE deutlich erkennbar) sichert das Heraustreten der koaxialen Nadel unter Insertion.

Dieser von Ingenieuren der Technischen Universität Hamburg (TU-HH) entwickelte „CoReg“ wird sowohl im CT-Bild als auch durch die Trackingkamera erkannt und in beide Koordinatensysteme (CT und Kamera) integriert. Der „CoReg“ besteht aus einer CNC-gefrästen Trägerplatte mit in einem 5x5 Muster eingelassenen Stahlkugeln mit einem Durchmesser $d=2\text{mm}$ im Abstand von 20 mm zueinander, der deutlich im CT-Bild abzugrenzen ist. Der Roboter selber wurde auf einem mit Rollen ausgestatteten handelsüblichen Tisch verschraubt, sodass er neben dem Leichnam in frei zu wählender Position arretiert werden kann.

Nun können innerhalb eines zuvor angefertigten CT-Scans einer Leiche mit starr fixiertem „CoReg“ auf dem Körper und nach der Übertragung der DICOM-Daten in die eigens angefertigte Software der TU-HH sogenannte „Entries“ (Körpereintrittspunkte), „Targets“ (Zielpunkte im Körper) und Nadeltrajektorien ärztlich definiert werden. Die Übertragung der DICOM-Daten vom Computer des CT-Gerätes auf den Planungscomputer erfolgt mittels USB-Stick. Insgesamt werden mindestens zwei Monitore benötigt. Innerhalb der von der TU-HH entwickelten Planungssoftware auf Basis der freien open-source-Plattform „3D Slicer“ (<https://www.slicer.org>) wurden die genannten Punkte gewählt und gespeichert. Die stereotaktische Trackingkamera „fusionTrack 500“ (Atracsys LLC, Puidoux, Schweiz) ist zur Transformation der gewählten Eintritts- und Zielpunkte vom CT-Koordinatensystem in das Roboter-Koordinatensystem ebenfalls mit dem Planungscomputer verbunden. Über eine Netzwerkverbindung werden die Punkte an den Steuerungscomputer des Roboters übertragen und können nach manueller Freigabe angefahren werden.

Eine entsprechende Koaxialnadel wird in einen eigens angefertigten Aufnehmer aus Aluminium am EE fest eingespannt: Auf Grundlage der Programmierung, der Software sowie der ärztlich-annotierten „Entries“ und „Targets“ erfolgt die Nadelinsertion in den Corpus multi-positionell, autonom und anwenderunabhängig, aber unter Beobachtung der technischen Parameter des flexiblen Roboters durch Ingenieur:innen (Vgl. Gromniak et al., 2020).

2.1.4. Nadelsystem zur Probenentnahme

In Anbetracht interindividueller anatomischer Verhältnisse wurden nach Vergleich und radiologischer Auswertung von durchgeführten Übersichts-CT-Scans einzelner Leichen Durchschnittswerte der Abstandsmessungen zwischen den jeweiligen definierten „Entries“ auf der Körperoberfläche und „Targets“ im Zielorgan/-Gewebe des Situs berechnet.

Basierend auf den registrierten Werten wurde ein individualangefertigtes koaxiales Gauge (G) 14-Biopsienadelsystem verwendet mit 13 G-Coaxialnadelhülsen der Firma „weLLgo Medical Products GmbH“ (Wuppertal, Deutschland). Zusammenfassend handelte es sich um ein halbautomatisches Durchführungskonzept. Es wird, automatisch und robotergestützt, die Koaxialnadel im Systemverbund mit der einfühnadelstabilisierenden Hülse in den Korpus eingebracht und so ein Arbeitskanal für den Untersucher geschaffen. Der Prozess der Stanzbiopsatentnahme wird dann durch den Untersucher manuell fortgesetzt.

Es wurde ein koaxiales Nadelsystem verwendet, um eine zelluläre Kontamination der Biopsienadel zu vermeiden.

Es besteht aus einer hohlen Führungsnadel (15,5 cm bzw. 18,5 cm), einer koaxialen Einfühnadel (16 cm bzw. 19 cm) und der Biopsienadel. Die Spitze der Biopsienadel ist verstärkt. Die Länge der Stanzkerbe beträgt 20 mm. Die effektive Nadellänge aus hohler Führungsnadel und koaxialer Einfühnadel im Endeffektor zur Insertion beträgt beispielhaft für das Set zur thorakoabdominellen Organpunktion 16 cm und für intrakranielle Punktionen 19 cm, unabhängig von der Einstichachse. Die hohe Materialqualität ermöglicht durch die Rigidität eine sichere Nadelinsertion des Roboterarms, sodass eine mögliche gewebeassoziierte Materialbiegung minimiert werden kann.

Für alle Experimente wurden halbautomatische Biopsienadeln für den Corpus von 14G x 20 cm (mit 13G x 15,5cm Coaxialnadel) sowie 14G x 25 cm (mit 13 G x 18,5 cm Coaxialnadel) für das Neurokranium genutzt, um tiefe Regionen wie die Medulla oblongata bei der Gehirnpunktion durch eine hoch parietooccipitale Trepanation am Kopf zu erreichen.

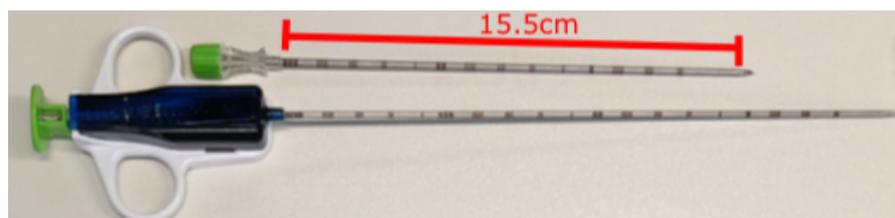


Abb. 3: Biopsienadelsystem „weLLgo Medical Products GmbH“.

Hier beispielhaft das Set für thorakoabdominelle Organpunktionen mit hohler Führungsnadel (effektive Länge 15,5 cm), koaxialer Einfühnadel (effektive Länge 16 cm) und Biopsienadel.

2.1.5. Osirix® zur Auswertung der Koaxialnadellage im CT-Bild

Die Auswertung der Koaxialnadellage in sagittaler, transversaler und axialer Körperebene im Situs bzw. Neurokranium in Bezug zu den definierten Zielgeweben als „Targets“ wurde mit der Software Osirix® MD DICOM Viewer Version 10,0.1 auf einem hauseigenen Desktop-PC „Apple Slim Core i7“ im Institut der Rechtsmedizin Hamburg ausgewertet. Mit der Software lassen sich Schichtbildgebungsdaten im DICOM-Format von u.a. CTs, PETs, MRTs verarbeiten und darstellen (OsiriX DICOM Viewer, 2021).

2.1.6. Studienkollektiv

Gemäß den Regeln der örtlichen Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg wurde die Studie (Aktenzeichen: 2020-10353-BO-ff und PV7311) genehmigt. Das eingeschlossene Studienkollektiv beinhaltet die Einverständniserklärungen von Angehörigen oder gesetzlichen Vertretern. Die Studie stimmt mit allen relevanten nationalen Vorschriften überein und entspricht den Grundsätzen der Deklaration von Helsinki.

Die Studie zur postmortalen roboterassistierten CT-gestützten bioptischen Gewebeatnahme beinhaltete 27 Probanden (23 (85%) männlichen und vier (15%) weiblichen Geschlechts). Ein Proband war, im Rahmen der Konzeptentwicklungsphase zweimalig Untersuchungsgegenstand auf der Grundlage einer wiederholten CT-Bildserie, erneuter RPMB-Kalibrierung sowie weiterer „Entries“ nach Protokoll. Zusammenfassend gab es somit 28 Biopsieszenarien als Fälle. Das rein rechtsmedizinische Patientenkollektiv hatte eine nicht-natürliche bzw. unklare Todesart/ Todesursache und/oder war an bzw. im Zusammenhang mit COVID-19 gestorben. Das Geschlecht spielte dabei keine Rolle. Ausgeschlossen wurden Unfalltode, Suizide sowie eine deutliche Fäulnis. Bei den einbezogenen Leichnamen handelt es sich sowohl um Verstorbene, die ursprünglich von der Polizei im Rahmen einer ungeklärten Todesursache beschlagnahmt wurden und im Anschluss durch die Angehörigen, nach Zustimmung, freigegeben worden sind als auch um unmittelbar Verstorbene im UKE Hamburg, ebenfalls basierend auf Angehörigenzustimmung. Alle Leichen wurden ab Einlieferungszeitpunkt in die rechtsmedizinische Leichenhalle und somit vor Versuchsdurchführung gekühlt (Temperatur im Kühlraum: ca. 4°C).

Das mittlere Durchschnittsalter des Patientenkollektiv betrug 75 Jahre (SD 12,0 Jahre). Das BMI betrug durchschnittlich 26,0 (SD 6,1) und lag somit im Bereich des Übergewichts.

Das mittlere Postmortem-Intervall (PMI) betrug 7,6 Tage (SD 3,5 Tage).

Sieben (25,9%) der 27 Leichen sind vor ihrem Ableben positiv auf das neuartige Coronavirus SARS-CoV-2 getestet worden und im Zusammenhang mit diesem gestorben. Die übrigen 20 (74,1%) Leichen waren SARS-CoV-2 negativ. Außer der unmittelbaren Todesursache, wurden keine weitere klinische Daten für diese Arbeit erhoben.

Das Durchschnittsalter der Nicht-COVID-19-Verstorbenen lag bei 72,9 Jahren (SD 10,9 Jahre), das der an COVID-19 verstorbenen Probanden bei 81,1 Jahren (SD 13,8 Jahre).

Es wurden sechs (85,7%) männliche sowie ein (14,2%) weiblicher SARS-CoV-2 positive Probanden untersucht.

Das durchschnittliche Körpergewicht männlicher SARS-CoV-2 positiver Probanden betrug 81,5 kg (SD 21,3 kg). Der durchschnittliche BMI männlicher SARS-CoV-2 positiver Probanden betrug 25,6 (SD 6,3) und entsprach körperlichem Übergewicht.

Das durchschnittliche Körpergewicht weiblicher SARS-CoV-2 positiver Probanden betrug 78,6 kg (SD 15,0 kg). Der durchschnittliche BMI weiblicher SARS-CoV-2 positiver Probanden betrug 28,2 (SD 5,0) und entsprach körperlichem Übergewicht.

2.1.6.1 Einschlusskriterien

Die Grundvoraussetzungen waren neben dem Mindestalter von 18 Jahren sowie unter oben genanntem Ausschluss von Unfall- und Suizidtoten, eine Zustimmung der Angehörigen zu Studienzwecken. Weitere Voraussetzung war, adaptiert an die Maße des CT-Gerätes/der CT-Geräte, ein Körpergewicht unter 160 Kilogramm und eine Körpergröße unter 200 cm.

Als COVID-19-Todesfall wurde gewertet, wenn neben einem positiven (Schnelltest- und PCR-)Testergebnis ein (fulminanter) symptomatischer klinischer Krankheitsverlauf aus Anamnese, Klinik oder postmortaler Diagnostik rekonstruiert werden konnte.

2.1.6.2 Ausschlusskriterien

Wie bereits erwähnt wurden neben Unfall- u. Suizidtoten auch Leichen mit einer relevanten Fäulnis ausgeschlossen, um möglichst identische anatomische Voraussetzungen für die Experimente zu schaffen. Weiteres Ausschlusskriterium war eine angekündigte Eilsektion.

Es wurden keine weiteren Ausschlusskriterien formuliert, um eine möglichst von den Leichen unabhängige, generalisierbare Methode zu entwickeln und eine Auswahlverzerrung (Selektionsbias) zu verhindern.

Tabelle 1: Studienkollektiv

Nr.	♂ /♀	Alter (J)	Größe	Körpergewicht	BMI	Sars-CoV-2	PMI	Festgestellte Todesursache
1	M	88 J	158 cm	59,2 kg	23,6	-	8	Lungenentzündung
2	W	63 J	177 cm	96 kg	30,6	-	8	Verdacht auf Myokarditis mit DD Alkoholintoxikation
3	M	74 J	179 cm	104 kg	32,5	-	6	Komplexer Aortenverschluss mit Mesenterialischämie unter Thrombose der Aorta nach gefäßchirurgischen Interventionen bei Bauchaortenaneurysma
4	M	74J	183 cm	87,7 kg	26,3	-	5	Akutes Linksherzversagen nach Perikarditis
5	M	78 J	180 cm	113,3 kg	34,9	-	11	Herzversagen bei globaler Herzschwäche
6	M	78 J	170 cm	73,5 kg	25,6	-	12	unbekannt
7	M	80 J	175 cm	74,5 kg	24,5	-	4	Vorderwandinfarkt und Seitenwandinfarkt in Kombination mit Multiorganversagen
8	M	93 J	169 cm	51,4 kg	17,9	-	10	hypoxisch-anämisches/respiratorisches Herzkreislaufversagen bei Mesotheliom
9	M	58 J	177 cm	62,7 kg	20,1	-	4	unbekannt
10	M	79 J	180 cm	67 kg	20,7	+	4	Multiorganversagen bei schwerem ARDS bei superinfizierter COVID-19- Pneumonie
11	M	90 J	174 cm	69,2 kg	22,8	+	7	Multiorganversagen bei Sepsis, COVID-19 Pandemie, akutes Nierenversagen, Grundleiden Liegetrauma, Rhabdomyolyse, V.a. Aortenklappenstenose, Z.n. Herzinfarkt
12	M	95 J	151 cm	32,1 kg	14	+	3	unbekannt
13	M	81 J	180 cm	81,4 kg	25	-	5	unbekannt
14	W	95 J	170 cm	60,2 kg	20,8	+	6	unbekannt
15	M	56 J	192 cm	95 kg	25,8	+	3	Hämatothorax links bei Aortendissektion
16	M	78 J	182 cm	100 kg	30,2	+	7	Lungenentzündung bei COVID-19
17	M	75 J	172 cm	117 kg	39,5	+	7	Dekompensierte chronische Herzinsuffizienz bei COVID-19-Pneumonie und retroperitonealer Blutung
18	M	83 J	188 cm	67,1 kg	19	-	12	Dekompensierte Rechtsherzinsuffizienz bei COPD
19	W	59 J	162 cm	83,1 kg	31,6	-	13	Akuter Myokardinfarkt
20	M	67 J	186 cm	86,7 kg	25,1	-	6	Rechtsherzversagen (ggf. in Kombination mit Alkoholisierung)
21	M	52 J	176 cm	114,5 kg	37,1	-	8	Verdacht auf Hirnmassenblutung

22	M	70 J	193 cm	88 kg	23,6	-	8	Respiratorisches Versagen aus Basis einer interstitiellen Pneumonie
23	M	73 J	185 cm	97 kg	28,3	-	16	Infektiöses Herz-/Kreislaufversagen bei chronisch-florider Lungenent- zündung
24	M	80 J	187 cm	64 kg	18,3	-	7	Lungenentzündung bei be- kannter Asbestose
25	M	58 J	185 cm	80,3 kg	23,4	-	5	unbekannt
26	W	68 J	159 cm	74,9 kg	29,7	-	15	Kardiogener Schock nach In- farkt bei KHK, ischämischer Kardiomyopathie
27	M	80 J	172 cm	89 kg	30,1	-	7	Akute kardiale Dekompensation bei Innenschichtinfarkt

2.2. Methoden

2.2.1. Versuchsaufbau

Der vollständige Systemaufbau fand stets vor dem Transfer des jeweiligen Leichnams in den Autopsiesaal statt (Neidhardt et al., 2022).

2.2.1.1. Leichenvorbereitung (und korrekte Positionierung)

Die in die Studie eingeschlossenen Verstorbenen wurden nach routinemäßiger Aufnahme im Institut in Form von Entkleidung, einer Inspektion auf Verwesungsgrad, der Erfassung und Notierung auf einem sogenannten Fußzettel von Körpergröße, Körpergewicht sowie der Rektaltemperatur/Kühltemperatur in die jeweilige Grundposition als Voraussetzung für ein standardisiertes protokolliertes Punktionsverfahren gebracht sowie im Rahmen des Arbeitsschutzes anschließend vollständig in eine Unfallhülle (sogenannter „Body Bag“) verbracht, sofern sie nicht, wie üblich, bereits in einem solchen zur Aufnahme in die Leichenhalle gelangt waren.

In Anbetracht einer angestrebten CT-Untersuchung wurden zuvor metallische Gegenstände, wie z.B. Uhren entfernt (Schneider et al., 2012).

In den Körper des Leichnams eingebrachte Prothesen (z.B. Hüfte, Zähne etc.) können die postmortale CT-Bildbeurteilung in Form von Artefakten beeinträchtigen. Die Unfallhülle wurde für die Studie mit „CT-minimal-invasive Autopsie“ („CT-MIA“) gekennzeichnet.

Als Grundpositionen zu Studienzwecken für die CT-Bildgebung sowie der im Anschluss durchgeführten PMRCTB wurden eine Kopf-, Bauch- sowie Rückenlage definiert, wobei die Kopf- und Bauchlage (im Verlauf) kombiniert wurde. Für eine angestrebte Kopf-/Gehirnpunktion zur Gewebeextraktion wurde post mortem eine mediane hochparietooccipitale Trepanation von ca. 5x5 cm durch einen Akkuschrauber mit Lochbohraufsatz durchgeführt. Die Dura mater sollte dabei, wenn möglich, intakt bleiben, um subdurale Lufteinschlüsse zu vermeiden.

Realisiert wurde die Bauchlage mit den Armen über dem Kopf verschränkt, die Rückenlage mit den Armen über dem Kopf verschränkt sowie die Kopf- und Bauchlage als Kombination der Bauchlage mit zusätzlicher Aufrichtung der Halswirbelsäule sowie der Protuberantia occipitalia des Schädels als höchstem Punkt, unterstützt durch einerseits eine Schaumstoffkopfschale, in der das Gesicht gelegt wurde, andererseits Lagerungshilfen, z.B. einem Holzblock, der unter dem Brustkorb, in etwa auf Sternumhöhe, platziert wurde, so dass das Robotiksystem die größtmögliche Körperoberfläche als auch technisch realisierbare Einstichwinkel zur Verfügung hatte. Der Leichnam in der Unfallhülle („Body Bag“), in jeweiliger Grundposition, wurde von außen mit Klebeband gegen ein Verrutschen streng fixiert, teilweise auch an der CT-Tischaufgabe selbst.

2.2.1.2. RPMB-Systemaufbau und Kalibrierung

Eine auf einem Stativ fixierte stereotaktische Trackingkamera „fusionTrack 500“ (Atracsys LLC, Puidoux, Schweiz) wurde in einem Abstand von ca. 2 m frontal zur auf dem Tisch positionierten Leiche platziert.

In Anbetracht der Kameraposition wurde in Rücksprache mit dem entsprechenden Robotikingenieur der TUHH sodann ein Co-Registrierungsmarker („CoReg“) an dem Corpus des Leichnams an einer von der Kamera gut sichtbaren Stelle von extern mit Klebeband, außerhalb des jeweiligen Punktionsgebietes, fixiert, der zusammenfassend die individuelle Körperoberfläche des Leichnams errechnet und bildmorphologisch abbildet. Der „CoReg“ und im Umkehrschluss der Leichnam darf sodann nicht bewegt werden, da ansonsten die Lage des Markers im CT-Scan nicht mehr dem aktuellen Zustand entspricht und dadurch ein genaues Anfahren von Positionen durch den Roboter nicht mehr möglich ist.



Abb. 4: RPMB-System im Arbeitsprozess.

Stets links vom Leichnam positioniert. Die CT-Gantry ist deutlich zu erkennen. Der Leichnam ist behüllt, mit „CT-MIA“ gekennzeichnet, am CT-Tisch beispielhaft mit einem Gurtsystem fixiert. Die Registrierungsmarker mit Fiducials zur 3D-Oberflächenvermessung sind auf dem Leichnam („CoReg“) als auch am EE starr befestigt. Die ergänzenden optischen Kamerasysteme sind nicht auf dem Bild dargestellt.

Die Leiche liegt auf dem Tisch, auf dem Korpus der „CoReg“ in sichtbarer Position zur Trackingkamera. Darauf folgend wurde in Anbetracht der Körperposition und der definierten Serie ein „Full-Body CT“ aufgenommen und im Anschluss die Position des „CoReg“ im Raum registriert. Sodann führt der links vom Leichnam in fester Position befindliche Roboter jeweilige „Hand-Eye“-Kalibrationen durch, sodass das Roboterkoordinatensystem relativ zum Kamerakoordinatensystem bestimmt werden kann. Der Arzt definiert nun ein Biopsieziel im Körper („Target“) und einen jeweiligen Körpereintrittspunkt („Entry“). Anhand des o.g.

Kalibrierungsverfahrens kann man dann die jeweiligen Annotationspunkte umwandeln und in die Punkte des Roboterkoordinatensystems überführen. Der Roboterarm mit 7 Freiheitsgraden kann dann die finale Punktion anhand der jeweiligen definierten Annotationspunkte durchführen (Gromniak et al., 2020).

2.2. CT-Protokoll und definierte Serien

Vorab als auch während der Datenerhebungsphase wurde ein Studienprotokoll zur Dokumentation und Standardisierung der entwickelten Arbeitsschritte entworfen, welches Zielgewebe in Bezug zur Körperposition in sogenannte Serien definiert und unterteilt. In der vorliegenden Studie soll sich an Protokollen ähnlicher Studien orientiert werden. Von entscheidender Bedeutung war dabei, vor dem Hintergrund der technischen Möglichkeiten des Robotiksystems, neben einem entsprechenden Zugangsweg im Situs/Neurokranium, ein zu erreichendes als auch CT-morphologisch in Form und Größe abzugrenzendes Organ bzw. Gewebe zu definieren. Ein besonderes Augenmerk wurde dabei auf große und mittelgroße Gefäße bzw. Gefäßwände gelegt.

Tabelle 2: Gesamtübersicht CT-Protokoll.

Der Positionswechsel aus der Rückenlage (Serie 1-3) in die Kopf- und Bauchlage (Serie 4) erfolgt unmittelbar nach der Durchführung von Serie 3.

Die Zahlen 1-13 kennzeichnen eine Punktionsreihenfolge innerhalb der jeweiligen Serie, wobei die Gehirnpunktion (9-13) innerhalb der Serie 4 auch vor den thorakoabdominellen Organen (1-8) stattfinden kann.

Robotikposition: links vom Leichnam

ID	Serie 1	Serie 2	Serie 3	Serie 4	Organ/Gewebe	R / B	Zieldefinition	Zugangsweg	Seite	ICR	G
1	opt				Leber, linker Lappen	R	Peripher Segment II-IVab	intercostal	li	5-10	14 G x 20cm
2	4				Leber, rechter Lappen	R	Zentral Segment V/ VIII	transabdominell	re		14 G x 20cm
3	opt					R	Zentral	transabdominell	li		14 G x 20cm
3a				opt	Niere, links	B	Zentral	retroperitoneal	li		14 G x 20cm
4	6					R	Zentral	intercostal	li	10-11	14 G x 20cm
4a				5	Niere, rechts	B	Zentral	retroperitoneal	re		14 G x 20cm
5	opt				Nebenniere, links	R	Zentral	transabdominell	li		14 G x 20cm
6	opt					R	Zentral	intercostal	li	9	14 G x 20cm
6a				6		B	Zentral	retroperitoneal	li		14 G x 20cm
7	opt				Nebenniere, rechts	R	Zentral	transabdominell	re		14 G x 20cm
7a				7		B	Zentral	retroperitoneal	re		14 G x 20cm
8	5				Milz	R	Zentral	intercostal	li	9-10	14 G x 20cm
9	opt				Pankreas	R	Pankreas-kopf	transhepatisch	li	7-8	14 G x 20cm
10	7					R	Pankreas-kopf	transabdominell	li		14 G x 20cm
10a				8		B	Pankreas-kopf	retroperitoneal	li		14 G x 20cm
11	8				Prostata	R	Zentral	suprapubisch	mittig		14 G x 20cm

12	8				Gebärmutter	R	Zentral	suprapubisch	mittig		14 G x 20cm
13	opt				Hilus-/cari-nanahe Lymphknoten	R	Zentral	substernal	mittig		14 G x 20cm
13	3				Hilus-/cari-nanahe Lymphknoten	R	Zentral	intercostal	li	2-4	14 G x 20cm
14		1			A.pulmonalis	R	Hauptstamm	intercostal	li	2	14 G x 20cm
15	1				Herz	R	Myokardseptum	intercostal	li	2-3	14 G x 20cm
16	2					R	RCA	intercostal	re	2-3	14 G x 20cm
17	opt					R	RCA	intercostal	li	2-3	14 G x 20cm
18		2			Aorta	R	Brustaorta	intercostal	li	1-2	14 G x 20cm
19	opt					R	Brustaorta	substernal	mittig		14 G x 20cm
20			1		Lunge, links	R	OL, peripher	intercostal	li	2-4	14 G x 20cm
21			2			R	UL, peripher	intercostal	li	5-7	14 G x 20cm
22			3			R	OL, zentral	intercostal	li	3-4	14 G x 20cm
23			4			R	UL, zentral	intercostal	li	5-6	14 G x 20cm
24			5		Lunge, rechts	R	OL, peripher	intercostal	re	2-3	14 G x 20cm
25				1		B	UL, peripher	intercostal	re	4-7	14 G x 20cm
26				2		B	OL, zentral	intercostal	re	2-3	14 G x 20cm
27				3		B	UL, zentral	intercostal	re	3-5	14 G x 20cm
28				4		B	ML, peripher	intercostal	re	3-5	14 G x 20cm
29	9				Oberschenkel	R	M. quadriceps, Links	orthograd	li		14 G x 20cm

					muskel, links						
30				11	Gehirn	B	Frontalhirn	parieto-occipital	li		14 G x 25cm
31				10		B	Cerebellum	parieto-occipital	li		14 G x 25cm
32				9		B	Medulla oblongata	parieto-occipital	mittig		14 G x 25cm
33				13		B	Substantia nigra	parieto-occipital	li		14 G x 25cm
33a				12		B	Thalamus	parieto-occipital	li		14 G x 25cm
38				opt		B	Riechrinne	parieto-occipital	li		14 G x 25cm

Auf Basis des initial postmortal durchgeführten CT-Scans (siehe Tab. 2) wurden organ- und gewebespezifisch Zielpunkte definiert, welche robotikgestützt nach einem berechneten Zugangsweg auf der Körperoberfläche, der vorab (in Arealen) definiert wurde, ein – oder mehrfach biopsiert mit einer Stanzzylinderlänge von 2 cm werden.

Die definierten Organe/Gewebe wurden in so genannte (Stich-)Serien eingeteilt. Serie 1 bis 3 in Rückenlage, Serie 4 in Bauchlage sowie eine optionale Serie vor dem Hintergrund, dass die zuvor definierten Organe/Gewebe durch interindividuelle anatomische Verhältnisse nicht punktiert werden können. Neben der Position des Leichnams in Bauch- bzw. Rückenlage, umfasste das entwickelte Protokoll eine Zieldefinition im Organ/Gewebe selber (sog. „Target“) als auch einen definierten Zugangsweg (sog. „Entry“) auf der Körperoberfläche auf einer entsprechenden Zugangsseite in Bezug zur Roboterposition stets links vom Leichnam. Ergänzend wurden ICR-Positionen auf entsprechender Organ-/Gewebehöhe im Situs als Zugangsweg berücksichtigt. Es wurde als Standard in den Serien 1-3 in Rückenlage festgelegt, dass Organe/Gewebe im Mediastinum vor der Lunge zu punktieren sind, um einen ggf. initial gestochenen Pneumothorax weitestgehend zu verhindern. Denn durch das Bestreben der Lunge sich unter einem Pneumothorax zusammenzuziehen (Swierzy et al., 2014), kann dies zu einer Veränderung der Organlage im Mediastinum führen. In Rückenlage in Bezug zu den Serien 1-3 bedeutet dies, dass hilusnahe-/Carinalymphknoten, Myokard-Vorderwandseptum, die RCA aus Serie 1 sowie A. pulmonalis und die thorakale Aorta aus Serie 2 vor der Serie 3 mit den definierten Lungenarealen zu punktieren sind.

Zu Anfang wurde nach jeder Serie ein CT zur Bilddokumentation gefahren.

Neben der Dokumentation und Kontrolle der Nadellage im Situs war die Intention dahinter, sowohl eine gewisse Übersicht über die intrakorporalen Punktionsgebiete als auch eine Agglomeration von Koaxialnadeln auf engem Raum der Körperoberfläche, v.a. im Bereich in und um das Sternum/medialen Brustkorbanteilen zu verhindern, die den Roboter im Arbeitsprozess (beim Einstichverfahren) behindern könnten.

Es wurden im Verlauf in Rückenlage die Serien 1-3 zusammengefasst, sodass, vor Annotation der „Entries“ und „Targets“ mit darauffolgender PMRCTB, nur noch ein Übersichts-CT-Scan gefahren werden musste.

Desweiteren war in allen Serien von Bedeutung, zunächst tief im Situs liegende Organe und Gewebe zu punktieren, um etwaigen Nadelkollisionen (auf engem Raum projiziert auf die Körperoberfläche oder durch den Einstichprozess in die Tiefe durch den Roboterarm selbst) vorzubeugen. Es wurden die im Protokoll definierten Punktions-Serien systematisch nacheinander und bezogen auf die jeweilige Lage des Leichnams (Bauch-/Rücken- bzw. Kopf- bzw. Kopflage) durchgeführt, die o.g. Hülsen verblieben sodann im Situs, um abschließend eine, wenn möglich einmalige, CT-Gesamtübersicht der jeweiligen Nadellagen in Bezug zu den ursprünglich annotierten „Targets“ zur anschließenden Auswertungsanalyse darzustellen, als auch eine gewisse Zeiteffizienz zu gewährleisten. Die Hülsen wurden lediglich innerhalb einer Serie aus dem Situs gezogen, wenn es zum einen hypothetisch bzw. basierend auf Computerdaten zu einer Kollision mit der darauffolgend einzuführenden Koaxialnadel käme oder auch kam, auch im Sinne einer Touchierung, und somit die ursprüngliche Nadellage im Situs verändert war.

Zusammenfassend wurde neben Eintrittspunkten auf der Körperoberfläche für definierte Zielgewebe in entsprechender Körperlage eine standardisierte Punktionsreihenfolge entwickelt, die sich wie folgt aus dem Protokoll ergibt. Die jeweiligen Eintritts- und Zielpunkte wurden unter Supervision einer, in postmortalen CT-Bildgebung geschulten Radiologin des Instituts für Rechtsmedizin Hamburg annotiert.

Initial wurde eine CT-Übersichtsaufnahme in jeweilig definierter Körperposition gefahren, welche auf das Gebiet der Zielgewebe beschränkt wurde, um sowohl Zeit als auch Strahlendosis zu minimieren. Der Kopf-/Gehirnscan wurde ab Vertex bis einschließlich Halswirbelkörper (HWK) 5-7 gescannt. Ein kombinierter Bauchlagen- und Kopfscan entsprach einer Aufnahme von Vertex bis zu den superioren Anteilen der Darmbeinfugen. Die Rückenlage-Serie wurde ab den Claviculae bis zum oberen Drittel der beiden Femurknochen gescannt. Die Fields of Views wurden jeweils an die Körperproportionen angepasst. Alle Bilder wurden zusätzlich mit Weichteilgewebe und Knochenalgorithmus rekonstruiert.

Die Bilddateien wurden in das System 3D-Slicer® transferiert und dargestellt.

In der Regel wurde mit der Rückenlage begonnen und dann in die Bauchlage übergegangen. Zu Beginn wurde die Kopfserie in Bauchlage zeitlich bedingt nur bei wenigen Leichen durchgeführt. Im Verlauf der Konzeptentwicklungsphase und mit Effizienzsteigerung der Abläufe wurde ein Protokollstandard definiert, der nach Vollendung der sogenannten Bauchserie in Rückenlage vorsah, die Leiche in einen Sektionssaal zu überführen, die Unfallhülle zu öffnen, den Corpus auf den Bauch zu drehen und den Kopf hoch parietooccipital zu trepanieren. Im Anschluss wurde der Corpus erneut verhüllt, in die genannte standardisierte Körperposition in Bauchlage (für die Rückenserie) gebracht und zurück in das CT überführt. Sodann wurde zunächst die Kopfserie begonnen und darauffolgend die Bauchlagen-Serie, also zusammenfassend beide Serien unabhängig voneinander mit jeweils einem CT-Scan. Es wurden die Kopf- und Bauchlagen-Serien miteinander kombiniert, um für beide im Sinne der Zeiteffizienz nur ein Übersichts-CT zu fahren. Die Punktion des Gehirns in der kombinierten Kopf- und Bauchlage kann vor oder nach der Punktion der thorakoabdominellen Organe durchgeführt werden.

2.3. Versuchsablauf

Die Versuchsreihe fand im Rechtsmedizinischen Institut des UK Eppendorf in einem für forensische Bildgebung eingerichteten Untersuchungsraum mit ortsständigem CT statt. Angrenzend befindet sich ein strahlenschutzsicherer Kontrollraum, in dem zwei Ingenieure und eine forensische Radiologin die entsprechende Technik bedienen.

Vor dem Hintergrund der COVID-19-Pandemie und im Hinblick auf die Studie eingeschlossene, auf SARS-CoV-2 positiv getestete verstorbene Probanden, wurde die Anzahl des CT-MIA durchführenden medizinischen Personals auf ein Maximum von zwei Personen reduziert. Die technischen Ingenieure waren zu jedem Zeitpunkt im Kontrollraum platziert.

Im Rahmen der experimentellen Versuchsdurchführung standen folgenden Personen in unmittelbarem Kontakt zu den in Leichenhülle verbrachten Verstorbenen im Untersuchungsraum:

- (1) Der Doktorand als zur Probenentnahme bestimmter Arzt
- (2) Technisches Assistenzpersonal zur Unterstützung der Probenkonservierung, fotografischen Datenerhebung und als Lagerungshilfe

Das Assistenzpersonal und der Doktorand waren jederzeit in Schutzkleidung, bestehend aus Kopfhülle, Schutzbrille, FFP2-Maske, Einmalkittel, Einmalhandschuhe und Einmalschuhüberzieher im Versuchsraum. In Sachen Arbeitsschutz wurde sich in der vorliegenden Studie neben offiziellen nationalen gesetzlichen Vorgaben im rechtsmedizinischen Umgang an und mit COVID-19-Verstorbenen u.a. an den hiesigen wissenschaftlichen Erkenntnissen im Verlaufe der COVID-19-Pandemie (Vgl. Brandner et al., 2022) orientiert.



Abb. 5: Doktorand in PSA unter Versuchsdurchführung.

Hier: Intrakraniale Nadelpunktionen.

Die Leiche wurde ohne Gurtsystem am CT-Tisch fixiert.

Pflasterzüge zur „Body-Bag“-Fixierung. Es bestand stets indirekter Leichenkontakt.

CT-Steuerraum im Hintergrund.

Nach dem Abschluss des jeweiligen tagesaktuellen Versuchs hat sich das Personal, welches experimentell bedingt in unmittelbarem Kontakt mit dem infizierten Leichnam stand, ordnungsgemäß entkleidet, beginnend mit Entfernung/Wechsel der Handschuhe, der Schutzbrille, der Kopfhaube, der Schuhüberzieher, des Kittels und im Anschluss der FFP-2-Maske in hygienisch sichere Spezialbehältnisse.

Die Leiche wurde durch Mitarbeiter:innen des Instituts zurück in die Kühlung bzw. zur folgenden Autopsie freigegeben. Im Anschluss wurde der Raum durch die lokalen Reinigungskräfte gemäß Laborrichtlinien gereinigt und aufbereitet.

2.3.1. CT-Scan und Annotationen

In unmittelbarem Anschluss an das RPMB-System-Setup wurde ein CT-Scan nach Protokoll durchgeführt und die Position der Leiche relativ zum Robotersystem bestimmt. Eine forensische Radiologin annotierte dann im CT-Bild in den multiplanaren orthogonalen 3 Ebenen die „Entries“ und „Targets“ nach Protokoll und Serie. Das annotierte „Entry“ wird als die genaue Mitte der 20 mm Stanze umgerechnet. Manuell wurden stets „Entries“ und „Targets“ gewählt mit der geringsten Einstichtiefe bzw. kürzesten Distanz zueinander und möglichst steilem Einstichwinkel, um optimale Nadelzielplatzierungen zu realisieren. Je nach Organgröße und -Beschaffenheit wurde das „Entry“ bildmorphologisch so gesetzt, dass stets ein möglichst hohes Gewebeoutcome in der 20 mm-Stanze realistisch wäre. Gefäßgewebe wurden, wenn möglich, in flachem Winkel zur Gefäßwand markiert, um über einen tangentialen Anschnitt einen größtmöglichen Oberflächenanschnitt zu gewährleisten.

Anhand von errechneten Trajektorien zwischen „Entries“ auf der Hautoberfläche und „Targets“ i.S. von Zielpunkten in den Organen/im Gewebe werden verschiedene Metriken basierend auf den HU-Werten entlang der Trajektorie berechnet. Dadurch können ideale Einstichpfade ermittelt werden, die u.a. mögliche Prozesshindernisse wie Knochen vermeiden. Die Metriken werden virtuell auf die segmentierte Hautoberfläche im CT projiziert, wodurch der Arzt einen optimalen Nadelpfad auswählen kann. Um einen optimalen Nadelpfad zu realisieren, werden zwischen den „Targets“ im Situs/Neurokranium und der „Entries“ auf der Hautoberfläche die maximale und minimale CT-Absorption inklusive Standardabweichung als auch Einführtiefe rechnerisch berücksichtigt und dreidimensionale Farbkarten auf die Hautoberfläche projiziert (Gerlach et al., 2021; Neidhardt et al., 2022).

Das System berechnet sowie simuliert für jedes Ziel den optimalen Zugangspfad („Entry“) und korrigiert so ggf. manuell gewählte trajektorische Fehleinschätzungen (u.a. Distanzen, möglicher knöcherner Kontakt). Bei Stellungswinkel-Fehlermeldungen im Sinne einer auf der Basis der Trajektorie nicht durchführbaren Nadelinsertion wurde der CT-Tisch, bezogen auf den Roboterarm, neu ausgerichtet und die Neuberechnung des Zugangspfades in der Navigationsplanung beauftragt (Neidhardt et al., 2022).

2.3.2. Clinical Workflow der PMRCTB

Eine Stanzbiopsie zur Materialgewinnung hat ihren Vorteil in dem präzisen Heraustrennen eines zusammenhängenden Gewebeabschnitts aus seinem natürlichen Zell- und Gewebeverband (Böcking A., 1996).

Vor dem Hintergrund eines Pandemiegeschehens waren die Leichen im Sinne der Kontaminationsprävention mit dem Ziel einer Transmissionsreduktion während der gesamten Versuchsdurchführung in Leichenhüllen, sogenannten „Body Bags“, aus Low Density Polyethylen (LDPE)-Coexfolie mit c-förmigem Reißverschluss verpackt. Neben der Systemkalibrierung realisieren die speziell angefertigten Biopsienadeln ein problemloses Durchstechen des „Body Bags“.

Der in Body-Bags verpackte Leichnam wurde in Ausgangsstellung einmalig CT-bildgebend dargestellt (Übersichts-CT). Das auf dem Rolltisch befestigte RPMB-

System wurde stets rechts neben dem auf dem CT-Tisch platzierten Leichnam auf ungefähre Höhe der Lendenwirbelsäule positioniert. Sodann wurde das RPMB System Setup gestartet.

Die jeweiligen Annotationspunkte bezogen auf die oberflächliche Körpereintrittsstelle sowie das intrakorporale Zielgewebe wurden markiert, in der Software gespeichert und als Trajektorie berechnet. Der Clinical Workflow des Robotersystems wurde gestartet.

Systemgesteuert und vollautomatisch war der Roboterarm nach geplanter Trajektorie in Endposition mit einem Versatz ausgerichtet. Die Koaxialnadel war in den Endeffektor eingespannt und durch ein individuell angefertigtes Schraubensystem manuell befestigt.

Die Biopsienadel war vollautomatisch durch den Roboter in den Korpus an die zuvor definierte Position eingebracht worden. Eine vorherige Hautinzision fand nicht statt.

Die Position des Roboterarms als auch die in den Endeffektor eingespannte Biopsienadel war starr fixiert und somit gegen ungeschützte Bewegung gesichert.

Durch das medizinische Personal wurde die Koaxialnadel manuell aus der Hülse entnommen, die halbautomatische Biopsienadel hülsengeführt bis zum Anschlag inseriert und Gewebe stanziobiopsisch entnommen. Der Nadelinsertionsvorgang war beständig zwischen medizinischem und technischem Personal rückbestätigt worden.

Die Nadelhülsen wurden, nach manuellem Herauslösen aus dem Endeffektor, in ihrer Position belassen. Insgesamt wurde für jede Leiche pro definierter Körperposition nach Abschluss der Positionierungen aller Hülsen ein weiterer CT-Scan körperpositionsadaptiert gefahren zu Visualisierungs- und Auswertungszwecken (Neidhardt et al., 2022).

Fallweise wurde unter abweichender makroskopischer Gewebeübereinstimmung entschieden, ob Wiederholungs- oder Korrekturversuche durchgeführt werden:

Eine *Wiederholungsbiopsie* entsprach einer erneuten biopsischen Gewebsentnahme aus der gleichen, durch den Roboterarm statisch fixierten Punktionshülse (technische Ausgangsposition: Erstbiopsie). Die Punktions trajektorie und der Punktionsort waren also exakt übereinstimmend.

Vor dem Hintergrund des Protokolls wurde kein festes Schema für eine *Wiederholungsbiopsie* standardisiert, sodass alle Organe bzw. Gewebe, wenn zeitlich und technisch umsetzbar, in Betracht kamen. Begründungen für eine (erste oder sogar weitere) Wiederholungsbiopsie waren eine Zuordnung der makroskopisch beurteilten Biopsate in der Ersteinschätzung als „unsicher“ oder als „zu gering gefüllte Stanze“. Eine weitere Begründung für eine Wiederholungsbiopsie lag in der makroskopischen unsicheren Gewebe-Ersteinschätzung der Erstbiopsie aufgrund von einem subjektiv empfundenen zu geringem Anteil an Gewebe im Stanzzyylinder, das somit nicht der Datenbank entsprechend sicher kategorisiert werden konnte.

Weitere Ursachen für eine Wiederholungsbiopsie in der Anfangsphase der Studie waren teilweise zu Ausbildungszwecken und Stanzdurchführungsoptimierung im Anschluss an die Erstbiopsie einmalig wiederholte Biopsien sowie in der initialen Einschätzung der Erstbiopsie ein offensichtlich nicht dem Zielgewebe entsprechendes Gewebe. Dies beschränkte sich auf einzelne Organe der ersten drei Leichen und sind aus statistischen Gründen zur Verzerrungsvermeidung in die Ergebnisse

aufgenommen worden und mit initial „leere Stanze“ in der Erstbiopsie bewertet worden, da retrospektiv in der mikroskopischen Analyse der Präparate nicht zwischen der Probe aus Erstbiopsie und Wiederholungsbiopsie unterschieden werden konnte, da beide auf einem Träger im Anschluss an die Gewebeentnahme fixiert wurden.

Eine manuelle *Kontrollbiopsie* wurde auf bildmorphologischer Grundlage eines Kontroll-CTs im Anschluss der Serie durchgeführt. Wich bildmorphologisch die endgültige Nadellage in Stichrichtung axial als auch quer >2cm vom Zielgewebe ab, sodass eine erfolgreiche Gewebepunktion als unwahrscheinlich erschien (immer unter Betrachtung der makroskopischen Ersteinschätzung des jeweiligen Erstbiopsats), wurde an ausgewählten Organen/Geweben eine manuelle Korrekturbiopsie (einmalig) durchgeführt. Ein Fokus wurde dabei auf die Gefäß- und Lymphknotengewebe gelegt. Stichwinkel und Nadeltiefe in allen drei Ebenen wurden in diesen Fällen freihändig, d.h. manuell auf das Zielorgan/-gewebe angepasst.

In seltenen Einzelfällen, wenn eine deutliche intrakorporale Nadelabweichung mit initial großer Distanz vom Zielorgane/-gewebe vorlag und somit eine manuelle Kontrollbiopsie als unzweckmäßig erschien, wurde, basierend auf einer neuen Annotation im Sinne von „Entry“ und „Target“, eine neue Ausgangsposition des Roboterarms mit zusammenfassend neuer Nadelpunktion des gleichen Zielgewebes durchgeführt und als *Korrekturbiopsie* gewertet.

Im Anschluss aller durchgeführten Biopsien nach Protokoll der Versuchsdurchführung, wurden die Co-Axialnadeln aus dem Korpus schonend entnommen, der Body-Bag wurde mit „CT-M.I.A.“ schriftlich gekennzeichnet, geöffnet, die Kanülierungsstellen wurden inspiziert und mit Klebchen für die darauffolgende Autopsie markiert. Dann wurde der Leichnam, wenn nicht im Anschluss direkt zur Autopsie freigegeben, standardmäßig in die Kühlung transportiert.

2.3.3. Biopsische Gewebeentnahme und Probenaufbereitung

Alle Humanbiopsate wurden unter möglichst sterilen und konstanten Bedingungen nach initialer PMRCT-Nadelpunktion entnommen. Alle Proben wurden in einem entsprechend langsamen und kontrollierten Bewegungsablauf entnommen, ohne unvermeidbare Berührung des Endeffektors.

Es wurde zunächst makroskopisch unterschieden in a), „Vollstanze“, b), „Teilstanze“, c), „minimale Füllmenge“ und d), „kein Gewebe im Zylinder vorhanden“.

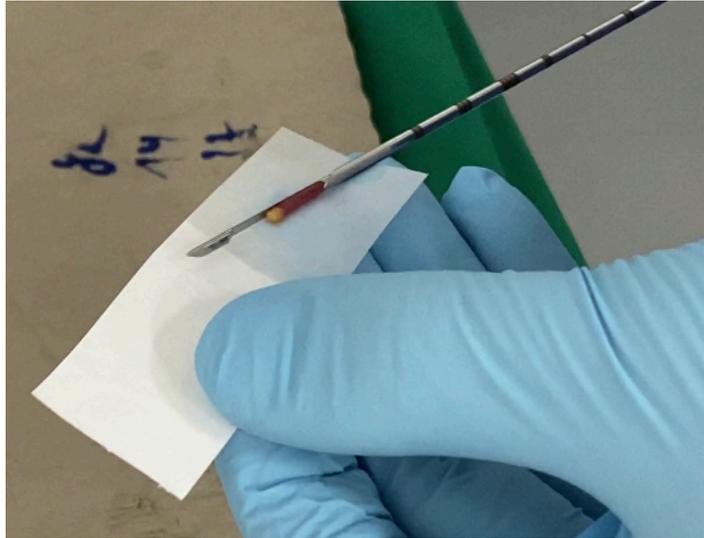


Abb. 6: Gesicherte Gewebebiopsie.

Das Gewebe im Stanzzylinder wird vorsichtig auf ein Filterpapier aufgetragen.

Nach Auftragen auf ein Trägermedium, hier Filterpapier (siehe [Abb. 6](#)), wurde der Stanzeninhalt makroskopisch auf Übereinstimmung mit dem Gewebe-/Organursprung beurteilt (Nominale Kategorien: „Ja/teils/unsicher/nein“). Ergänzend wurden einzelne Serien der Biopsate direkt im Anschluss nach der Entnahme fotografisch dargestellt, teils hochauflösend mit einem „Axiocam 506 color“, Carl Zeiss Microscopy GmbH; ZEN 2.6 (blue edition), Carl Zeiss Microscopy GmbH. Mit Wiederholungs- als auch Korrekturbiopsien wurde identisch verfahren.

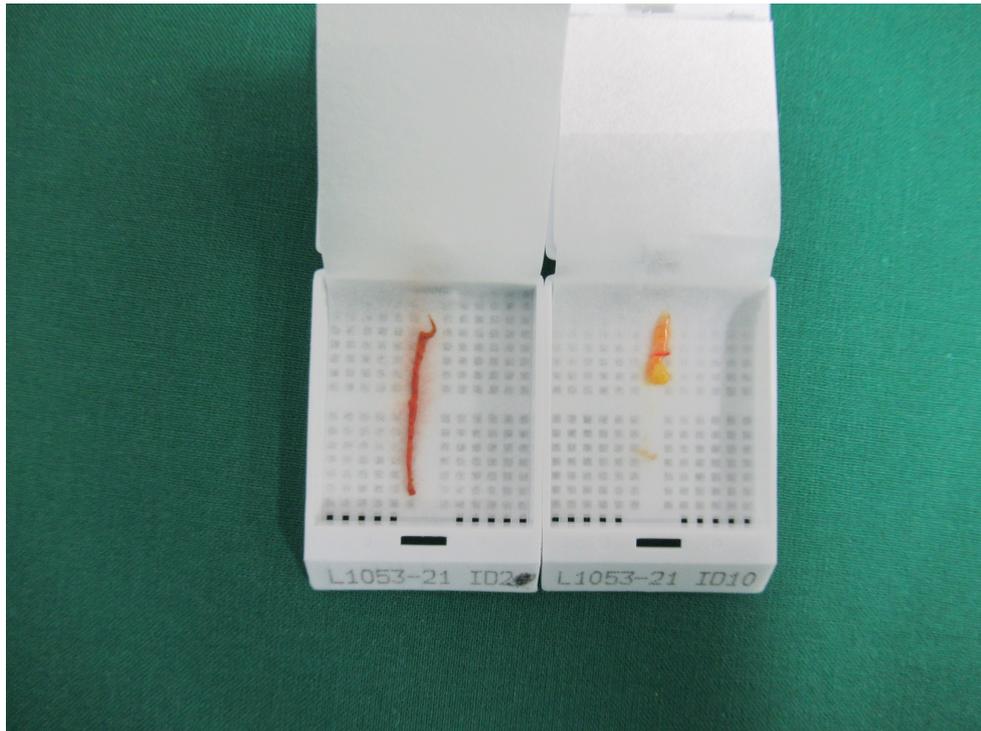


Abb. 7: Biopsate in unterschiedlicher Länge.

Beispielhaft ID02= Lebergewebe, ID10=Pankreas- mit Fettgewebe. Auf Filterpapier, im Kunststoffträgermedium und vor Konservierung in Formalin-Lösung (10%).

Das jeweilige Assistenzpersonal sicherte die korrekte Durchführung des Verfahrens und konservierte die entnommenen Gewebeproben zur weiterführenden histopathologischen Diagnostik (Vgl. [Abb. 7](#)). Das postmortal entnommene Humangewebe wurde in Formalin fixiert, anschließend in Paraffin eingebettet und in Hämatoxylin-Eosin (H.E.) – Routinefärbung im Institut für Pathologie des UKE aufgearbeitet.

Die Coaxialnadeln als auch die halbautomatischen Stanzen wurden nach jeder Punktion bzw. Verwendung mit klarem Wasser gespült und anschließend in 70%iger Ethanollösung desinfiziert. Regelmäßig wurden die zur Punktion verwendeten Koaxialnadeln im Anschluss an das Experiment mit klarem Wasser gesäubert und anschließend in Desinfektionslösung eingelagert und darauffolgend trockengelegt, sodass diese zum Folgetag erneut verwendbar waren. Für jeden Probanden wurden neue halbautomatische Biopsienadeln sowohl für die thorakoabdominelle als auch für die intrakranielle Gewebeentnahme verwendet.

2.3.4. CT-Bildauswertung (im Standardfenster des Ingenieursprogramm)

Um den Punktionserfolg bildmorphologisch zu objektivieren, wurde die Koaxialnadelanlage unter Berücksichtigung des 2 cm-Stanzzyinders in Bezug zur Organ-/Gewelage in den 3 orthogonalen Körperebenen ausgewertet. Berücksichtigt und dokumentiert wurden stets „Stichrichtung“ in Bezug zum Organ (nominale Kategorien in Stichrichtung Zielorgan: „ja/nein/unsicher“), „Nadellage“ und bei radiologisch deutlicher Abweichung der Nadel vom Zielorgan eben diese. Dabei wurde vor dem Hintergrund der Organgrößen in Bezug zum Inhalt des Stanzzyinders (maximale Stanztiefe von 2 cm) eine „Vollstanze“ ab 1,5 bis 2 cm und eine „Teilstanze“

als 1-1,5 cm sowie „minimale Gewebeentnahme“ als 0,5-1 cm definiert und vorab anhand eines im OsiriX®-Programm integrierten Messinstrumentes bildmorphologisch metrisch verifiziert.

Im Anschluss wurden in der Regel Kontroll-CT-Scans erfasst und bildmorphologisch ausgewertet:

Die Auswertung der CT-Bildgebung hinsichtlich der endgültigen Nadellage in Bezug zum angestrebten Organ bzw. Gewebe im Situs des verstorbenen Probanden als Zielpunkt erfolgte in der sogenannten 2D-/3D-Orthogonaldarstellung im Bildgebungsprogramm OsiriX® auf einem Desktop-PC „Apple Slim Core i7“.

In dieser Ansicht wurde im systemeigenen Koordinatensystem („das Fadenkreuz“) die Nadelspitze in der Frontal-, Transversal- als auch Sagittalebene gleichzeitig dargestellt.

Dadurch gelang eine 3D- Darstellung der Nadelspitze im Raum in Bezug auf das jeweils anvisierte Organ bzw. Gewebe im Situs.

In der CT-Bildgebungsauswertung war der zuvor eingestellte Annotationspunkt im/am Organ bzw. Gewebe selbst nicht von Interesse, sondern die jeweils in Bezug zur Nadelspitze nächstmögliche Organgrenze bzw. Gewebegrenze im Situs der jeweilig verstorbenen Probanden und der daraus resultierenden Wahrscheinlichkeit einer erfolgreichen Stanzbiopsatentnahme.

Anhand dieser Darstellung konnte somit die Stichrichtung der Nadel in Bezug auf das jeweils anvisierte Organ bzw. Gewebe im Situs genau visualisiert (Stichrichtung der Nadel anhand der Nadelspitze zur Organlage: Kategorisierung „Ja/nein/unklar“) als auch die Wahrscheinlichkeit einer erfolgreichen Stanzbiopsatentnahme bezogen auf die Stanzkerbenfüllmenge analysiert werden (Kategorisierung jeweils „Ja/nein/unsicher“ pro Vollstanze sowie Teilstanze, d.h. „Vollstanze“ (Kategorie: „Ja“)= Füllung der Stanze mit 2 cm Organ-/Gewebematerial, wobei bereits <1,9 cm in der CT-Bild-Ausmessung als „unsicher“ definiert wurde. Eine Deklaration als „unsicher“ entsprach sicher einer Teilstanze (Kategorie: „Ja“); „Teilstanze“ (Kategorie: „Ja“)= Füllung des Stanzzylinders mit mindestens 0,1 cm bis 1,8 cm Organ-/Gewebematerial, wobei alles unterhalb des Messwertes von 0,1 cm als „unsicher“ definiert wurde).

Nach diesem Prinzip wurden sowohl durchgeführte Erstbiopsien, Wiederholungsbiopsien als auch Korrekturbiopsien bildmorphologisch ausgewertet.

2.4. Histologische Probenauswertung unter dem Lichtmikroskop

Die formalinfixierten und in Paraffin eingebetteten Hämatoxylin und Eosin-gefärbten Gewebeproben wurden auf einem Objektträger lichtmikroskopisch gesichtet und auf das Zielgewebe hin überprüft. Mit dem verwendeten Mikroskop „Olympus BX51“ in 5-40-facher Vergrößerung konnte systematisch nach Vergrößerungsstufe (beginnend in 5-, 10-, 20-, 40-facher Vergrößerung), entsprechend der gewebespezifischen histologischen Architektur der einzelnen Organe, zügig ein Gesamtüberblick hergestellt werden und bezogen auf das jeweilige Zielgewebe den entsprechenden qualitativen Kategorien (1=Zielgewebe, 2=Anderes Gewebe, 8=Laborartefakt wie Zuschnittfehler etc., 9=Undefinierbares Gewebe, 0=“leere Stanze“) zugeordnet werden.

Der histologische Auswertungsprozess mit dem Fokus auf Zielgewebe in den jeweiligen Präparaten orientierte sich an der in der Literatur beschriebenen

histologischen Zellarchitektur der jeweiligen Organe und Gewebe (Welsch und Sobotta, 2005).

Bei Gewebeproben aus Lymphknoten, Niere, Milz und Prostata wurden auch Bindegewebskapselanschnitte als erfolgreiche Erstbiopsie (bzw. Wiederholungsbiopsie und/oder Korrekturbiopsie) gewertet.

Geronnenes Blut ohne manifeste Lungengewebeanteile trotz übereinstimmender Nadellage im Lungengewebe in der CT-Bildgebung entsprach dagegen, genauso wie „leerer Stenzen“, einer nicht erfolgreichen Biopsie.

Alle Präparate wurden mindestens zweimalig vollständig in je 5-, 10-, 20-, 40-facher Vergrößerung gesichtet. Konnte ein Präparat nicht sicher einer qualitativen Kategorie zugeordnet werden, wurde zur Reevaluation unterstützend ein Facharzt für Rechtsmedizin hinzugezogen und im Vieraugenprinzip zugeordnet.

Es wurde in mikroskopischer Übersichtsvergrößerung subjektiv die Quantität des Gewebes im Präparat in Bezug zum Zielgewebe in Quantilen prozentual (Kategorie 1=100-76%, 2=75-50%, 3=49-26%, 4=25-1%, 5=0%) geschätzt.

2.5. Statistische Auswertung/Statistische Methoden

Bei den kategorial-multinomialen Variablen wurden Häufigkeitsauszählungen vorgenommen, die inhaltlich auf die jeweils bezogene Grundgesamtheit interpretiert wurden.

Variablen wurden mittels einfacher Kreuztabellen in Zusammenhang gebracht, die primär inhaltlich interpretiert wurden. In Kreuztabellen werden absolute und relative Häufigkeiten von Kombinationen von Variablen dargestellt. Daraus lassen sich Zusammenhänge zwischen diesen Variablen erkennen. Relevante Informationen der Kreuztabellen wurden als Kreis- und Säulendiagramme visualisiert (Friendly und Meyer, 2016).

Wenn methodisch angezeigt, wurden die Zusammenhänge mittels Spearman-Rangkorrelationskoeffizient, Cohen's Kappa und korrekter Klassifikationsrate (Accuracy) quantifiziert. Ein Spearman-Korrelationskoeffizient ab 0.5 wurde als substantiell klassifiziert (Kotrlík und Williams, 2003).

Ein Kappa-Koeffizient von 0.41 bis 0.60 zeigt eine mittlere Übereinstimmung, ein Koeffizient von 0.61-0.80 eine gute Übereinstimmung und ein Koeffizient von 0.81-1.00 eine sehr gute Übereinstimmung an (Lantz, 2019).

Die Accuracy zeigt den Anteil der Übereinstimmungen in beiden Variablen an. Dies kann auch als korrekte Klassifikation interpretiert werden (Lantz, 2019).

Kategoriale Variablen wurden auf Unterschiede mittels Chi-Quadrat-Test untersucht. Separat extrahierte Kreuztabellen wurden in den Online-Calculator <http://vassarstats.net/newcs.html> eingegeben. Aufgrund der Abhängigkeit der statistischen Signifikanz von der Stichprobengröße ist es wichtig, jeweils die Effektstärke zu betrachten (Ziliak und McCloskey, 2008).

Beim Chi-Quadrat-Test ist Cramér-V die dazugehörige Effektstärke. Werte von 0.00 bis 0.09 zeigen einen vernachlässigbaren Effekt, Werte von 0.10 bis 0.19 einen schwachen Effekt, Werte von 0.20 bis 0.39 einen mittleren Effekt, Werte von 0.40 bis 0.59 einen recht hohen Effekt, Werte von 0.60 bis 0.79 einen hohen Effekt und Werte von 0.80 aufwärts einen sehr hohen Effekt (Kotrlík und Williams, 2003).

Desweiteren geben die standardisierten Residuen in einer Kreuztabelle an, in welcher Zelle und in welche Richtung (positiv oder negativ) eine signifikante Abweichung der beobachteten von den erwarteten Werten stattgefunden hat. Die Grenze

bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit bzw. Signifikanz von 5% liegt bei +/- 1.96 (Bortz und Schuster, 2016).

Wenn in einer Kreuztabelle bei mehr als 25% der Zellen Erwartungswerte < 5 auftreten, dann ist der Chi-Quadrat möglicherweise nicht mehr angemessen. In diesen Fällen wurde zusätzlich der Fisher's Exact Test verwendet, der jedoch lediglich einen globalen p-Wert ermittelt.

Für die Analysen wurde das Programm IBM SPSS 27 verwendet.

Die Riechrinne (optionales Gewebe im CT-Protokoll) wurde in der gesamten Versuchsreihe einmalig PMRCT-gestützt in Fallnummer 18 biopsiert. Da aber experimentell zusätzlich eine MRT-Bildgebung in die Software des RPMB-Systems eingespielt wurde und damit die Gewebeauflösung verbesserte, wird das Biopsieergebnis aus den Subanalysen (Vgl. Tab. 8,9,10) begründet durch das Fehlen von Vergleichswerten exkludiert.

3. Ergebnisse

3.1. Histologische Beurteilbarkeit der Präparate der Erstbiopsie: Qualitätsanalyse

Es führten 543 (83,9%) der insgesamt 647 durchgeführten PMRCT-Erstbiopsien zu verwertbaren Gewebeproben, die klar dem Zielgewebe oder einem anderen, dem Zielgewebe nicht entsprechendem Gewebe (sogenanntes „Fremdgewebe“) sicher zugeordnet werden konnten. Demgegenüber stehen 104 (16,1%; n=647) durchgeführte Biopsien, die kein Gewebe im Stanzzyylinder enthielten („leere Stanze“) oder histologisch nicht näher dem Ziel- bzw. einem anderen Gewebe („unklar“) oder einem Laborartefakt entsprachen.

Insgesamt 80 (12,4%; n=647) Punktionen wurden als eine „leere Stanze“ gewertet.

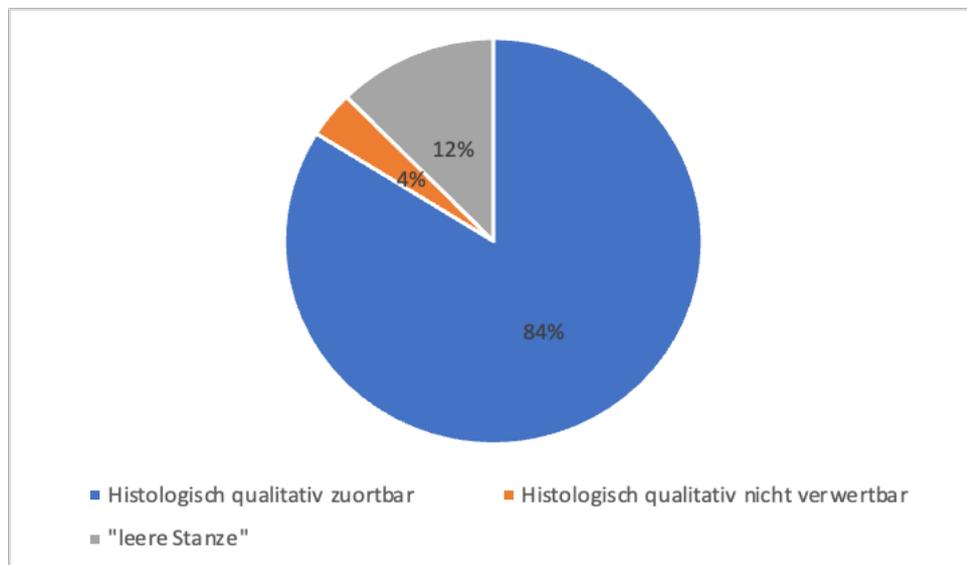


Abb. 8: Histologische Beurteilbarkeit: Qualitätsanalyse der Erstbiopsie (n=647).

3.2. Übereinstimmungsrate der histologischen Ergebnisse der Erstbiopsien mit den ursprünglich annotierten Zielorganen bzw. Zielgeweben

Bezogen auf die Grundgesamtheit der durchgeführten Erstbiopsien betrug die Übereinstimmungsrate der histologischen Ergebnisse mit den ursprünglich annotierten Zielorganen bzw. Zielgeweben 68,9% (446; n=647).

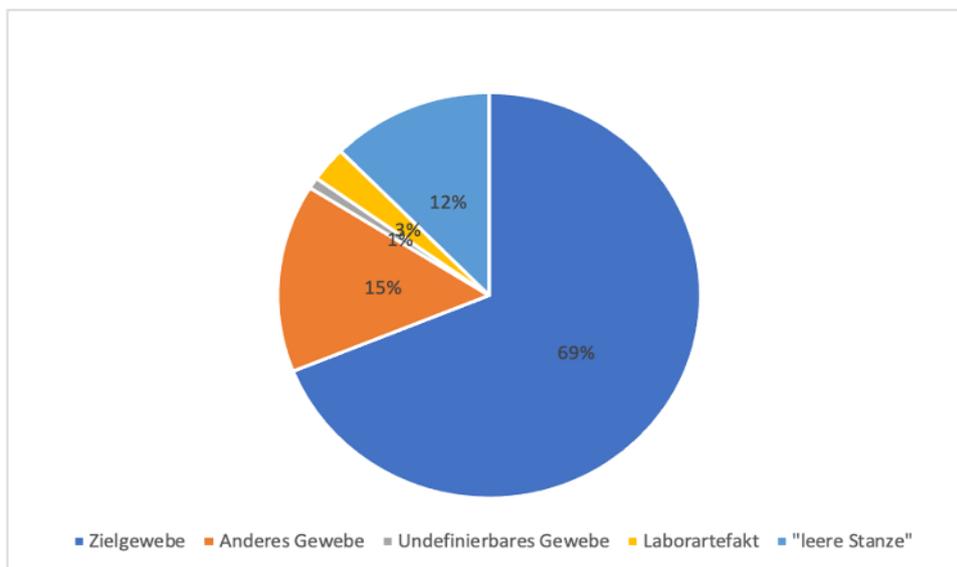


Abb. 9: Histologische Ergebnisse der Erstbiopsie (n=647).

3.3. Vergleich der makroskopischen Ersteinschätzung mit den mikroskopischen Ergebnissen in der Erstbiopsie

Im Sinne der Gewebeübereinstimmung mit dem annotierten Zielgewebe wurden als Erstbiopsie 610 Punktionsen retrospektiv nach mikroskopischer Analyse mit der initialen makroskopischen Ersteinschätzung in Beziehung gesetzt. Bei 647 durchgeführten Erstbiopsien (inklusive „Leerstanzen“, die trotz fehlender histologischer Beurteilbarkeit in der deskriptiven Statistik berücksichtigt wurden) konnten schlussendlich nur 610 in dieser Analyse berücksichtigt werden, da im Rahmen der Konzeptentwicklungsphase der zuvor standardisierte Biopsieprozess nicht methodisch korrekt bzw. keine methodisch korrekte makroskopische Einschätzung durchgeführt wurde. Entsprechend gab es kreuztabellarisch zwischen den genannten Variablen keine korrespondierenden Werte.

45-mal (7,4%) von den 610 Punktionsen (inklusive „Leerstanzen“) konnte initial kein Gewebe entnommen werden und/oder der initiale Biopsieversuch entsprach technisch nicht dem standardisierten Versuchsablauf und wurde dementsprechend gleich gesetzt mit „0“= „leere Stanze“ kategorisiert. Retrospektiv war eine genaue Unterscheidung nicht mehr sicher möglich und somit statistisch nicht differenziert betrachtet.

In 87,4% (419; n=479) konnte kategorisch die positive makroskopische Ersteinschätzung des entnommenen Gewebes nach Zielgewebe auch mikroskopisch bestätigt werden (s. [Abb. 10](#)).

In 41 Fällen (8,6 %) entsprach eine als erfolgreich und dem Zielgewebe zugehörig gewertete makroskopische Ersteinschätzung des entnommenen Gewebes aus der

Erstbiopsie einem anderen Gewebe in der mikroskopischen Begutachtung. Weitere 5 (1%) von 479 Fällen waren mikroskopisch nicht sicher dem Zielgewebe zu zuordnen, sodass sie der Kategorie „undefinierbares Gewebe“ eingeordnet wurden. In 14 (2,9%) der 479 als erfolgreich gewerteten makroskopischen Ersteinschätzungen des entnommenen Gewebes, konnte das mikroskopische Ergebnis aufgrund eines Laborartefakts nicht den jeweiligen Kategorien „entspricht dem Zielgewebe qualitativ= ja/nein“ retrospektiv zugeordnet werden. Ein Laborartefakt wurde definiert als fehlendes oder unsauber in der Pathologie aufgearbeitetes Präparat.

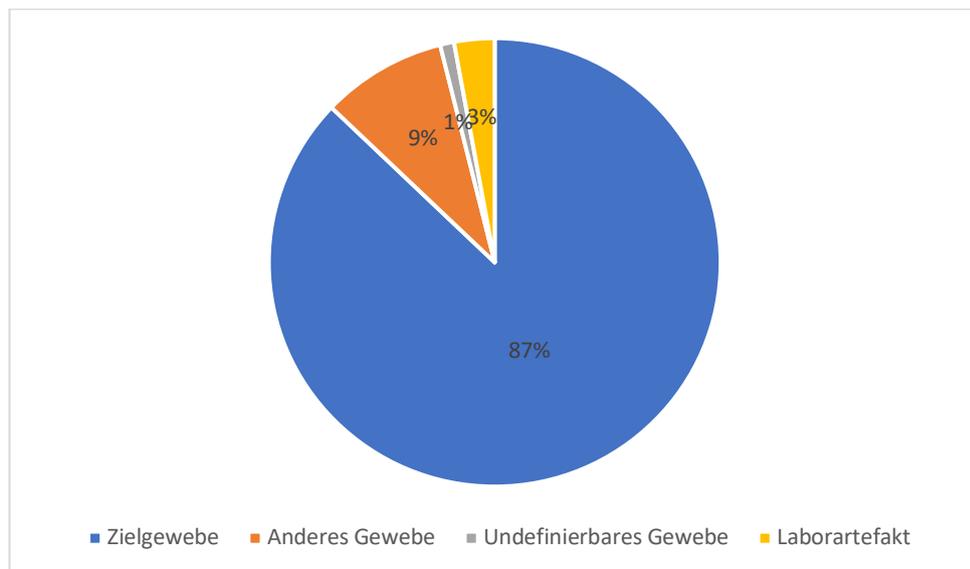


Abb. 10: Übereinstimmungsrate der makroskopischen Ersteinschätzung als "Zielgewebe vorhanden" und der retrospektiven mikroskopischen Auswertung (n=479).

Von den 48 (100%) Fällen, in denen die makroskopische Begutachtung des Organs/Gewebes mit dem Zielgewebe subjektiv nicht übereinstimmte und einem anderen, nicht dem Zielgewebe entsprechendem Gewebe zugeordnet wurde, entsprachen 32 (66,7%; n=48) zuvor betrachtete Biopsate in der mikroskopischen Untersuchung im Präparat ebenfalls anderem Gewebe. 12 (25%; n=48) entsprachen als Präparat in der mikroskopischen Untersuchung jedoch dem gewünschten Zielgewebe.

38 (6,2%; n=610) der hier insgesamt betrachteten Biopsate konnten makroskopisch nicht eindeutig („unklar“) einem Gewebe zugeordnet werden. Von diesen entsprachen 24 (63,2%; n=38) in der mikroskopischen Sichtung einem anderen, nicht dem Zielgewebe entsprechenden Gewebe. 13 (34,2%; n=38) entsprachen im Präparat in der mikroskopischen Untersuchung durchaus dem Zielgewebe.

Die Übereinstimmung zwischen makroskopischer Ersteinschätzung und mikroskopischer Untersuchung der Präparate, differenziert nach Zielgewebe/ anderes Gewebe (ohne „leere Stenzen“), fand sich in 451 Fällen (73,9%; n=610).

Inklusive der „leeren Stenzen“, welche offensichtlich makroskopisch ersichtlich waren, ergab sich ein Gesamtwert von 81,3% von Fällen, in denen die makroskopische Untersuchung qualitativ bereits richtungsweisend gewesen war.

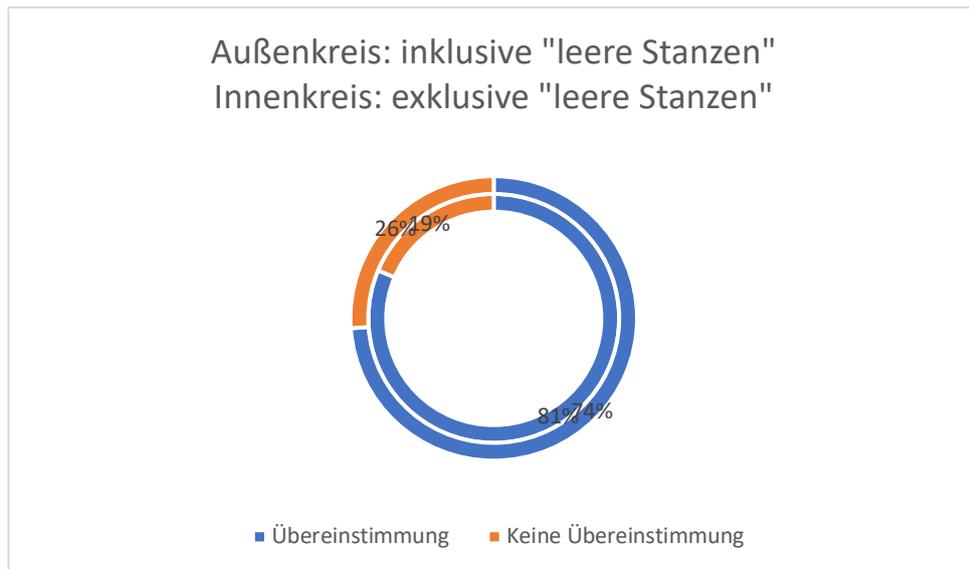


Abb. 11: Übereinstimmungsrate Gesamt: Makroskopische Ersteinschätzung der Präparate unabhängig vom Zielgewebe und mikroskopisches Endergebnis mit (Außenkreis) und ohne (Innenkreis) "leere Stenzen" (n=610).

Tabelle 3: Korrelation der makroskopischen Ersteinschätzung der entnommenen Gewebe und der mikroskopischen Übereinstimmung im Präparat der Erstbiopsie; n=610. Korrespondierende Kategorien sind in der Tabelle fett markiert.

Mikroskopie der Zielgewebeübereinstimmung	Makroskopie der Zielgewebeübereinstimmung				n/(%)
	„leere Stanze“ (%)	Ja (%)	Nein (%)	Unklar (%)	Gesamt (%)
„leere Stanze“ (%)	45 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	45 (100%)
Zielgewebe (%)	0 (0%)	419 (94,3%)	12 (2,7%)	13 (2,9%)	444 (100%)
Anderes Gewebe (%)	0 (0%)	41 (42,3%)	32 (33%)	24 (24,7%)	97 (100%)
Laborartefakt (%)	0 (0%)	14 (77,8%)	3 (16,7%)	1 (5,6%)	18 (100%)
Undefinierbar (%)	0 (0%)	5 (83,3%)	1 (16,7%)	0 (0%)	6 (100%)
Gesamt (%)	45 (7,5%)	479 (78,4%)	48 (7,9%)	38 (6,2%)	610 (100%)

Bei den Übereinstimmungsmaßen bezüglich Tabelle 3 ergeben sich ein Spearmanrho von 0.673, das als hoch einzuschätzen ist, ein Kappa von 0.544, das eine mittlere Übereinstimmung signalisiert und eine Accuracy von 0.813, welche als zufriedenstellend zu beurteilen ist.

Makroskopisches und mikroskopisches Ergebnis unterscheiden sich signifikant voneinander (χ^2 (df=3)=41.88, $p<.0001$). Die Effektstärke Cramér-V zeigt mit 0.188 einen tendenziell mittleren Effekt an.

Bei der Betrachtung der standardisierten Residuen fällt auf, dass Fremdgewebe bei den mikroskopischen Ergebnissen signifikant überrepräsentiert ist (standardisiertes Residuum = +3.09), während dies bei den makroskopischen Ergebnissen signifikant unterrepräsentiert ist (standardisiertes Residuum = -3.09). undefinierbares Gewebe tritt bei den makroskopischen Ergebnissen signifikant häufiger auf als zu erwarten gewesen wäre (standardisiertes Residuum = +3.34), während dies bei den mikroskopischen Ergebnissen signifikant weniger auftritt als zu erwarten gewesen wäre (standardisiertes Residuum = -3.34).

3.4. Vergleich der mikroskopischen Ergebnisse der Erstbiopsie mit der Wiederholungsbiopsie

Insgesamt wurden 91(100%) Wiederholungsbiopsien durchgeführt. 73 (80,2%) wurden aufgrund der Zugehörigkeit zur Definition einer „leeren Stanze“ in der Erstbiopsie durchgeführt, mit der Erwartung einen entsprechenden Gewebeanteil im direkten Anschluss doch noch zu extrahieren.

Es wurde 22-mal (30,1%; n=73) in der Wiederholungsbiopsie Zielgewebe gesichert.

In 18 (19,8%) Fällen wurde, trotz einer entnommenen Gewebeprobe, aufgrund einer „unklaren“ Zielgewebeübereinstimmung in der makroskopischen Ersteinschätzung der Biopsate im Anschluss eine Wiederholungsbiopsie durchgeführt. Mikroskopisch entsprachen davon 7 Präparate (7,7%; n=18) der Erstbiopsie Zielgewebe, waren damit eigentlich eine Erfolgsbiopsie gewesen. Die korrespondierenden Wiederholungsbiopsien waren alle „leere Stenzen“. Auf 11 (12,1%; n=91) Erstbiopsien mit Fremdgewebe folgten in der korrespondierenden Wiederholungsbiopsie fünfmal (45,5%; n=11) eine „leere Stanze“ und jeweils dreimal (27,3%) eine erfolgreiche Zielgewebebiopsie bzw. eine Biopsie mit reinem Fremdgewebe.

44 (48,4%) von den 91 Wiederholungsbiopsien entsprachen zusammenfassend „leeren Stenzen“ und es konnte kein Gewebe extrahiert werden. In 32 (72,7%; n=44) dieser 1. Wiederholungsbiopsien mit dem Ergebnis einer „leeren Stanze“ imponierte in der zugrundeliegenden Erstbiopsien zuvor auch eine „leere Stanze“. In 25 (27,5%) der 91 Wiederholungsbiopsien wurde doch noch erfolgreich Zielgewebe biopsisch entnommen. In 22 (88%) von diesen 25 mit dem jeweiligen Zielgewebe übereinstimmenden 1. Wiederholungsbiopsien lag zuvor in der Erstbiopsie makroskopisch eine „leere Stanze“ vor. In 19 (20,9%) der 91 Wiederholungsbiopsien entsprach das Gewebe im Stanzzyylinder schließlich einem anderen, nicht dem Zielorgan/Zielgewebe entsprechendem Gewebe. Zwei Proben (2,2%) waren Laborartefakte und eine (1,1%) ein nicht sicher dem Zielgewebe entsprechendes Gewebe.



Abb. 12: Histologische Ergebnisse der Wiederholungsbiopsie im Vergleich zur vorausgegangenen Erstbiopsie (n=91).

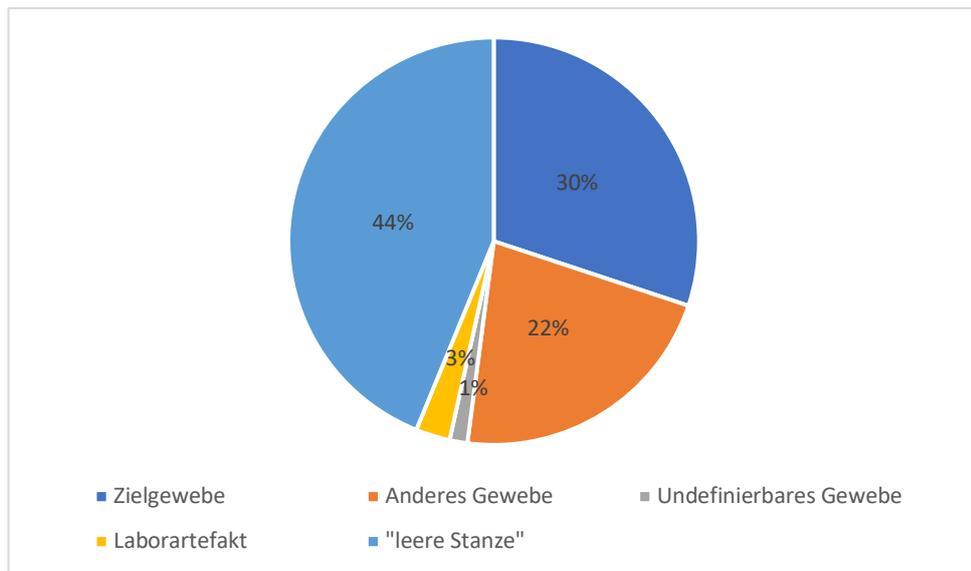


Abb. 13: Histologische Ergebnisse der Wiederholungsbiopsie nach vorangegangener "leerer Stanze" in der Erstbiopsie (n=73).

Tabelle 4: Korrelation der mikroskopischen Zielgewebeübereinstimmung der entnommenen Gewebe Erstbiopsie und Wiederholungsbiopsie (n=91).

Mikroskopie der Erstbiopsie: Zielgewebeübereinstimmung	Mikroskopie der Wiederholungsbiopsie: Zielgewebeübereinstimmung					n/(%) Gesamt (%)
	„leere Stanze“ (%)	Ja (%)	Nein (%)	Laborartefakt (%)	Unklar (%)	
„leere Stanze“ (%) von Erstbiopsie (%) von WDH-Biopsie	32 (43,8%) (72,7%)	22 (30,1%) (88%)	16 (21,9%) (84,2%)	2 (2,7%) (100%)	1 (1,4%) (100%)	73 (100%) (80,2%)
Zielgewebe (%) von Erstbiopsie (%) von WDH-Biopsie	7 (100%) (15,9%)	0 (0%) (0%)	0 (0%) (0%)	0 (0%) (0%)	0 (0%) (0%)	7 (100%) (7,7%)
Anderes Gewebe (%) von Erstbiopsie (%) von WDH-Biopsie	5 (45,5%) (11,4%)	3 (27,3%) (12%)	3 (27,3%) (15,8%)	0 (0%) (0%)	0 (0%) (0%)	11 (100%) (12,1%)
Gesamt (%) von Erstbiopsie (%) von WDH-Biopsie	44 (48,4%) (100%)	25 (27,5%) (100%)	19 (20,9%) (100%)	2 (2,2%) (100%)	1 (1,1%) (100%)	91 (100%) (100%)

3.4.1. Verhältnis der Ergebnisse der Erstbiopsie im Vergleich zu einer Wiederholungsbiopsie am Beispiel der Gefäßgewebsbiopsate

Auch mittelgroße und kleine Gefäßgewebe waren Gegenstand einer 1. Wiederholungspunktion. Hier war die Stichprobe und die Versuchsdurchführung, ebenso die Wiederholungsbiopsien in der Lunge, unbeeinträchtigt, da keine Wiederholungsbiopsien ihren Ursprung in einer fehlerhaften Durchführung hatten, wie z.B. im Rahmen der Konzeptentwicklungsphase. Dementsprechend sind die Ergebnisse der Wiederholungsbiopsie der Gefäßgewebe, der Lunge sowie des Gehirns repräsentativ.

Insgesamt in 19 Fällen wurden 1. Wiederholungsbiopsien an definierten Gefäßgeweben des Protokolls durchgeführt. Über alle Gefäßgewebe hinweg gerechnet, kamen auf die korrespondierenden Erstbiopsien 11 (57,9%; n=19) „leere Stenzen“. Eine (5,3%) entnommene Gewebeprobe aus der Erstbiopsie enthielt Zielgewebe und die restlichen 7 (36,8%) „anderes Gewebe“, also Fremdgewebe. Auf die 11 „leeren Stenzen“ in der Erstbiopsie kamen in der 1. Wiederholungsbiopsie nur 4 (36,4%; n=11) „leere Stenzen“, in 2 Fällen (18,2%) Gewebeproben, die dem Zielgewebe entsprachen und in 4 Fällen (36,4%) Fremdgewebeproben. In einem Fall (9,1%) konnte das Gewebe nicht sicher dem Zielgewebe zugeordnet werden und blieb dahingehend undefiniert.

Demgegenüber standen in der Wiederholungsbiopsie 9 (47,4%) „leere Stenzen“, 4 (21,1%) dem Zielgewebe entsprechende Gewebeproben sowie 5 (26,3%) Biopsate mit Fremdgewebe. In einem weiteren Fall (5,3%) konnte das Gewebe nicht sicher dem Zielgewebe zugeordnet werden.



Abb. 14: Vergleich der histologischen Ergebnisse der vorausgegangenen Erstbiopsie mit der darauffolgenden Wiederholungsbiopsie am Beispiel der Gefäßgewebsbiopsate (n=19).

3.4.2. Verhältnis der Ergebnisse der Erstbiopsie im Vergleich zu einer Wiederholungsbiopsie am Beispiel der Lungenbiopsate

Insgesamt 40 (100%) Wiederholungsbiopsien wurden aus der Lunge aus unterschiedlichen Arealen protokollbasiert entnommen. In den gesamten Wiederholungsbiopsien der Lunge, unabhängig der in Tab. 2 protokollierten Zielarealeinteilung, kamen auf die korrespondierenden Erstbiopsien 34 (85%; n=40) sogenannte „leere Stenzen“.

5 (12,5%; n=40) entnommene Gewebeprobe(n) aus der Erstbiopsie enthielt Zielgewebe und die restliche (2,5%; n=40) anderes Gewebe.

Auf die 34 (100%) „leeren Stanzen“ in der Erstbiopsie kamen in der 1. Wiederholungsbiopsie nur 16 (47,1%; n=34) „leere Stanzen“, dafür 15 (44,1%; n=34) Gewebeprobe(n) die dem Zielgewebe entsprachen und 2 (5,9%; n=34) Gewebeprobe(n), die Fremdgewebe entsprachen. Einmalig (2,9%; n=34) entsprach das Gewebe mikroskopisch einem Laborartefakt.

Demgegenüber standen in der Wiederholungsbiopsie 21 (52,5%; n=40) „leere Stanzen“, 16 (20%; n=40) dem Zielgewebe entsprechenden Gewebeprobe(n) sowie 2 (5%; n=40) Biopsate mit Fremdgewebe. Einmalig (2,5%; n=40) entsprach das Gewebe mikroskopisch einem Laborartefakt.



Abb. 15: Vergleich der histologischen Ergebnisse der vorausgegangenen Erstbiopsie mit der darauffolgenden Wiederholungsbiopsie am Beispiel der Lungenbiopsate (n=40).

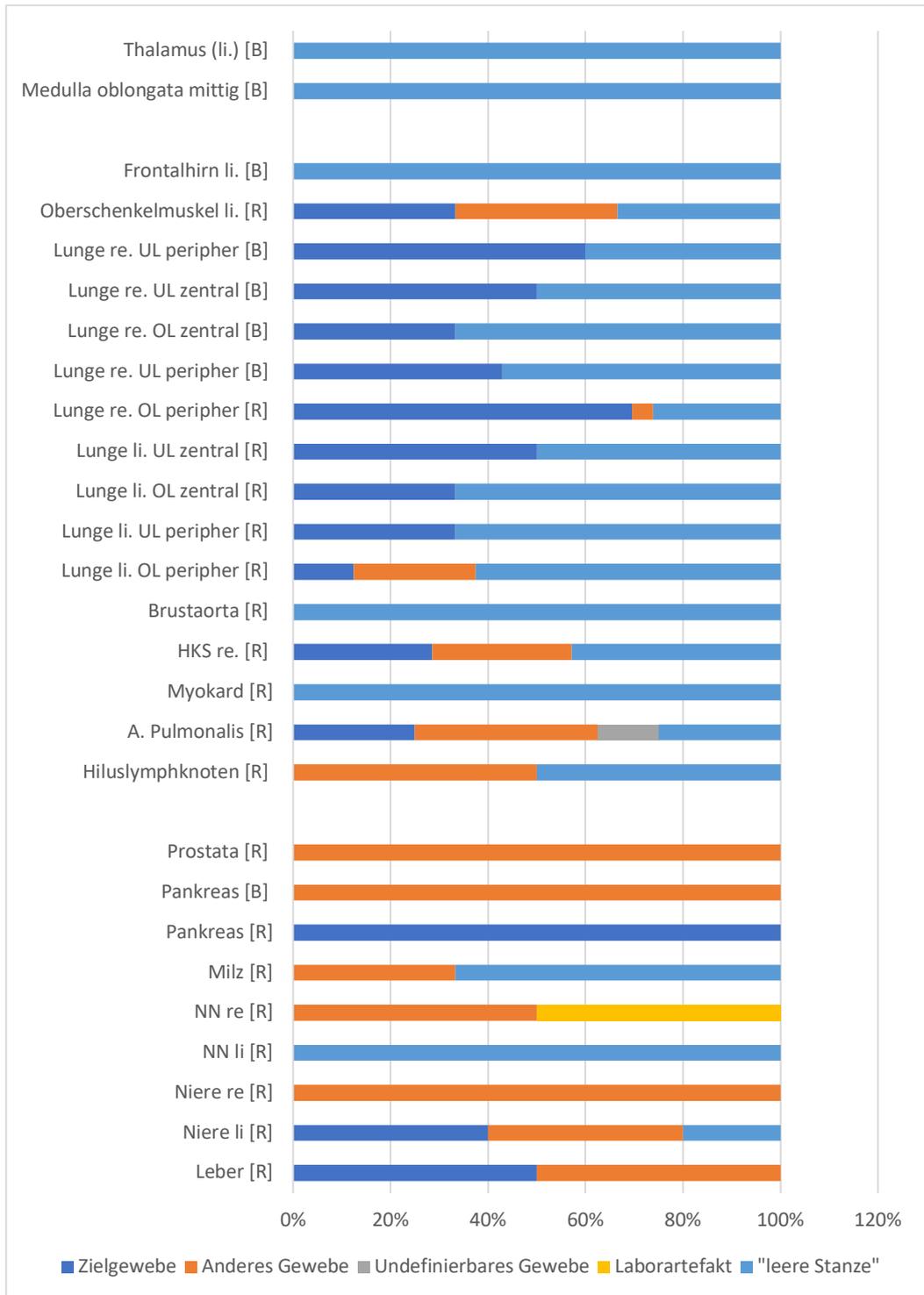


Abb. 16: Organ-/Gewebegesamtübersicht der Erfolgsraten der Wiederholungsbiopsie (n=91).

3.5. Vergleich der mikroskopischen Ergebnisse der Erstbiopsie mit der Korrekturbiopsie

Insgesamt wurden 69 Korrekturbiopsien durchgeführt. Ein Vergleich von diesen 69 histologischen Präparaten der 1. Korrekturbiopsie mit den korrespondierenden histologischen Ergebnissen der Erstbiopsie zeigte, dass in 48 der 69 durchgeführten 1. Korrekturbiopsien (69,6%; n=69) mikroskopisch das gewünschte Zielgewebe doch noch gesichert werden konnte.

16-mal (23,2%) entsprach das Gewebe in der Korrekturbiopsie Fremdgewebe. Nur zweimal (2,9%; n=69) lag in der Korrekturbiopsie eine „leere Stanze“ vor. Einmal (1,4%; n=69) lag ein Laborartefakt vor und zweimal (2,9%; n=69) konnte das Präparat nur unsicher dem Zielgewebe zugeordnet werden.

Demgegenüber standen 28 (40,9%; n=69) „leere Stenzen“, 15 (21,7%) erfolgreiche Erstbiopsien und 25 (36,2%) Erstbiopsien, die Fremdgewebe entsprachen. Ein Präparat (1,4%) entsprach einem Laborartefakt.

Bezogen auf diese 28 „leeren Stenzen“ der korrespondierenden Erstbiopsien konnte in 22 Fällen (78,6%; n=28) durch eine Korrekturbiopsie erfolgreich das jeweilige Zielgewebe gesichert werden. In 5 Fällen (17,9%; n=28) lag trotz einer Korrekturbiopsie ein mit dem ursprünglichen Zielgewebe nicht übereinstimmendes, anderes Gewebe (Fremdgewebe) vor. Einmalig (3,5%; n=28) lag deckungsgleich zur Erstbiopsie auch in der Korrekturbiopsie eine „leere Stanze“ vor. Bezogen auf die insgesamt 25 mit dem Zielgewebe initial nicht übereinstimmenden Präparate der Erstbiopsie, wurde in der korrespondierenden Korrekturbiopsie vierzehnmal (56%) das Zielgewebe histologisch bestätigt.



Abb. 17: Vergleich der histologischen Ergebnisse der vorausgegangenen Erstbiopsie mit der darauffolgenden Korrekturbiopsie (n=69).

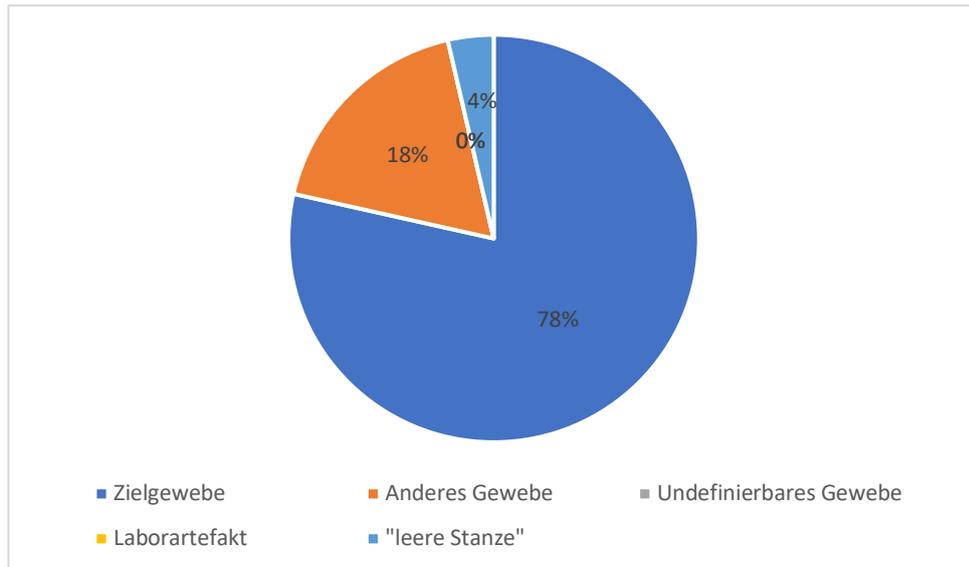


Abb. 18: Vergleich der histologischen Ergebnisse der Korrekturbiopsie nach vorangegangener „leerer Stanze“ in der Erstbiopsie (n=28).

Tabelle 5: Ergebnisse der Korrekturbiopsie an ausgewählten Geweben (Anzahl der Fälle, n=41).

(A.= Arteria; B= Bauchlage; RCA= re. Herzkranzschlagader; li= links; NN= Nebenniere, OL= Oberlappen; re= rechts; R= Rückenlage.)

Korrekturbiopsie	NN li. [B]	Hilus-/carinanahe Lymphknoten [R]	A. Pulmonalis [R]	RCA [R]	Brustaorta [R]	Lunge li. OL peripher [R]	Lunge re. OL peripher [R]
Zielgewebe	4	4	4	2	1	6	3
Anderes Gewebe	1	4	2	4	4	0	0
Undefinierbares Gewebe	0	0	0	2	0	0	0
Laborartefakt	0	0	0	0	0	0	0
„leere Stanze“	0	0	0	0	0	0	0
Gesamt	5	8	6	8	5	6	3

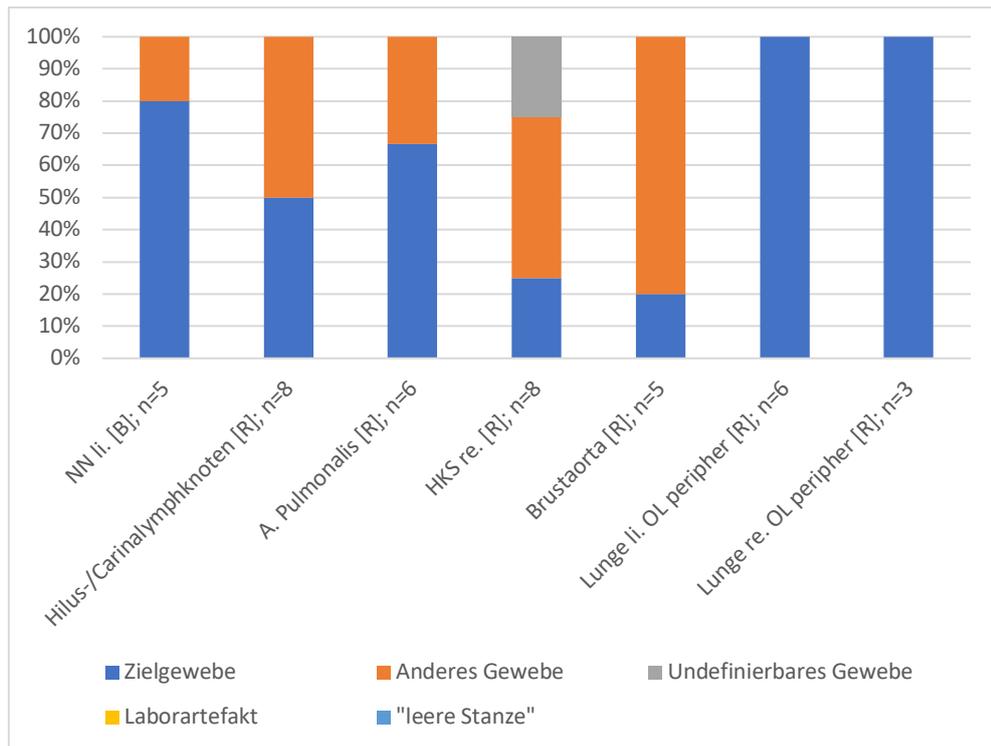


Abb. 19: Übersicht der Erfolgsraten der Korrekturbiopsie an ausgewählten Geweben (n=41).

Tabelle 6: Korrelation der mikroskopischen Zielgewebeübereinstimmung der entnommenen Gewebe aus Erstbiopsie und Korrekturbiopsie (n=69).

Mikroskopie der Erstbiopsie: Zielgewebe- übereinstimmung	Mikroskopie der Korrekturbiopsie: Zielgewebeübereinstimmung					n/(%)
	„leere Stanze“ (%)	Ja (%)	Nein (%)	Labor- artefakt (%)	Unklar (%)	Gesamt (%)
„leere Stanze“ von (%) Erstbiopsie (%) Korrekturbiopsie	1 (3,6%) (50%)	22 (78,6%) (45,8%)	5 (17,9%) (31,3%)	0 (0%) (0%)	0 (0%) (0%)	28 (100%) (40,6%)
Zielgewebe von (%) Erstbiopsie (%) Korrekturbiopsie	1 (6,7%) (50%)	12 (80%) (25%)	2 (13,3%) (12,5%)	0 (0%) (0%)	0 (0%) (0%)	15 (100%) (21,7%)
Anderes Gewebe von (%) Erstbiopsie (%) Korrekturbiopsie	0 (0%) (0%)	14 (56%) (29,2%)	8 (32%) (50%)	1 (4%) (100%)	2 (8%) (100%)	25 (100%) (36,2%)
Laborartefakt von (%) Erstbiopsie (%) Korrekturbiopsie	0 (0%) (0%)	0 (0%) (0%)	1 (100%) (6,3%)	0 (0%) (0%)	0 (0%) (0%)	1 (100%) (1,4%)
Gesamt von (%) Erstbiopsie (%) Korrekturbiopsie	2 (2,9%) (100%)	48 (69,6%) (100%)	16 (23,2%) (100%)	1 (1,4%) (100%)	2 (2,9%) (100%)	69 (100%) (100%)

Zwischen der Korrekturbiopsie und der vorausgegangenen, korrespondierenden Erstbiopsie besteht ein signifikanter Unterschied (χ^2 (df=3)=42.79, $p < .0001$). Die Effektstärke Cramér-V zeigt mit 0.557 einen recht hohen Effekt an.

Bei der Betrachtung der standardisierten Residuen fällt auf, dass bei der Korrekturbiopsie signifikant seltener eine leere Stanze zu beobachten ist (standardisiertes Residuum = -3.36), während diese bei der Erstbiopsie signifikant häufiger vorkommt (standardisiertes Residuum = +3.36). Das Zielgewebe ist bei der Korrekturbiopsie signifikant häufiger als erwartet vorhanden (standardisiertes Residuum = +2.94), während dieses bei der Erstbiopsie signifikant seltener als erwartet vorhanden ist (standardisiertes Residuum = -2.94).

3.6. Vergleich der mikroskopischen Ergebnisse der Erstbiopsie mit dem bestmöglichen Ergebnis aller Biopsien

Über alle Ergebnisse hinweg betrachtet, wurde inklusive ggf. erfolgter Wiederholungsbiopsien und Korrekturbiopsien 507-mal (78,4%; n=647) im maximalen Ergebnis ein mit dem ursprünglichen Zielgewebe übereinstimmendes Ergebnis erzielt. Davon lag 446-mal (88%) ein erfolgreiches Ergebnis in der Erstbiopsie vor. In 44 (8,7%) der o.g. 507 Fälle konnte aus einer „leeren Stanze“ in der Erstbiopsie durch darauffolgende Wiederholungsbiopsie und/oder Korrekturbiopsie ein erfolgreiches mikroskopisches Ergebnis verzeichnet werden.

17-mal (3,4%; n=507) konnte nach histologisch identifiziertem Fremdgewebe in der Erstbiopsie durch die folgende Wiederholungsbiopsie und/oder Korrekturbiopsie doch noch eine Gewebeprobe mit Zielgewebe entnommen werden.

Von 80 (100%) „leeren Stanzen“ in der Erstbiopsie konnte letztendlich in 65 Fällen (81,25%) durch eine 1. Wiederholungsbiopsie und/oder Korrekturbiopsie doch noch eine Gewebeprobe entnommen werden, davon 44-mal (67,7%; n=65) mit Zielgewebe und 21-mal (33,3%; n=65) mit Fremdgewebe, einschließlich Laborartefakt (n=1) sowie undefinierbarem Gewebe (n=1). 15 (18,8%) der initial 80 „leeren Stanzen“ blieben somit auch bei Folgeversuchen als „leere Stanze“ erfolglos (dies entsprach 2,3% aller n=647 Gewebsbiopsate).

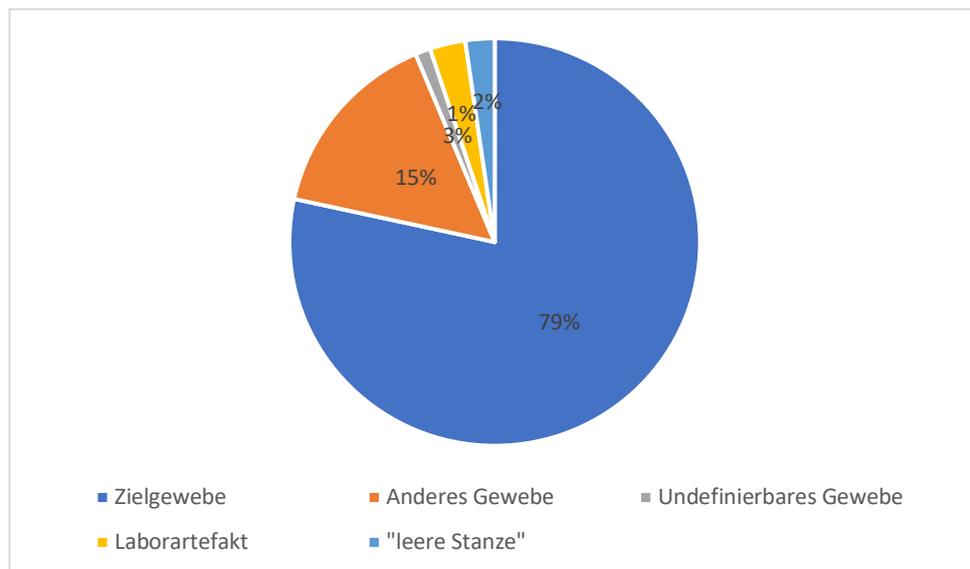


Abb. 20: Maximales histologisches Ergebnis aus allen durchgeführten Biopsien (n=647).

Tabelle 7: Korrelation der mikroskopischen Zielgewebeübereinstimmung der entnommenen Gewebe aus Erstbiopsie und dem maximalen Ergebnis aus allen Biopsien (n=647).

Mikroskopie Erstbiopsie: Zielgewebe- übereinstimmung	Maximales Ergebnis aus allen durchgeführten Biopsien: mikroskopische Zielgewebeübereinstimmung					n/(%)
	„leere Stanze“ (%)	Ja (%)	Nein (%)	Labor- artefakt (%)	Unklar (%)	Gesamt (%)
„leere Stanze“ von (%) Erstbiopsie (%) WDH-Biopsie	15 (18,8%) (100%)	44 (55%) (8,7%)	19 (23,8%) (19,2%)	1 (1,3%) (5,6%)	1 (1,3%) (12,5%)	80 (100%) (12,4%)
Zielgewebe von (%) Erstbiopsie (%) WDH-Biopsie	0 (0%) (0%)	446 (100%) (88%)	0 (0%) (0%)	0 (0%) (0%)	0 (0%) (0%)	446 (100%) (68,9%)
Anderes Gewebe von (%) Erstbiopsie (%) WDH-Biopsie	0 (0%) (0%)	17 (17,5%) (3,4%)	79 (81,4%) (79,8%)	0 (0%) (0%)	1 (1%) (12,5%)	97 (100%) (15%)
Laborartefakt von (%) Erstbiopsie (%) WDH-Biopsie	0 (0%) (0%)	0 (0%) (0%)	1 (5,6%) (1%)	17 (94,4%) (94,4%)	0 (0%) (0%)	18 (100%) (2,8%)
Unklar von (%) Erstbiopsie (%) WDH-Biopsie	0 (0%) (0%)	0 (0%) (0%)	0 (0%) (0%)	0 (0%) (0%)	6 (100%) (75%)	6 (100%) (0,9%)
Gesamt von (%) Erstbiopsie (%) WDH-Biopsie	15 (2,3%) (100%)	507 (78,4%) (100%)	99 (15,3%) (100%)	18 (2,8%) (100%)	8 (1,2%) (100%)	647 (100%) (100%)

Das Ergebnis der Erstbiopsie und das maximale Ergebnis aus allen Biopsien unterscheiden sich signifikant (χ^2 (df=3)=48.48, p<.0001). Die Effektstärke Cramér-V zeigt mit 0.194 einen fast mittleren Effekt an.

Bei der Betrachtung der standardisierten Residuen ergibt sich, dass beim maximalen Ergebnis aus allen Biopsien signifikant weniger leere Stenzen auftreten als zu erwarten gewesen wären (standardisiertes Residuum = -4.72), während bei der Erstbiopsie im Vergleich dazu deutlich mehr leere Stenzen vorhanden waren als zu erwarten waren (standardisiertes Residuum = +4.72).

3.7. Organspezifische Erfolgsraten

Leber (ID 1 und 2)

In der Untersuchung von 28 durchgeführten Leberpunktionen waren 25 histologische Präparate schlussendlich gesichert worden. In 28 (100%) durchgeführten Leberpunktionen stimmten 24 (85,7%) Präparate histologisch mit dem Zielgewebe qualitativ vollständig überein. In zwei Fällen (7,1%) wurde unter Punktion eine „leere Stanze“ vorgefunden. Einmalig war qualitativ kein Zielgewebe (3,6%) vorhanden und einmal (3,6%) entsprach ein Präparat histologisch einem Laborartefakt.

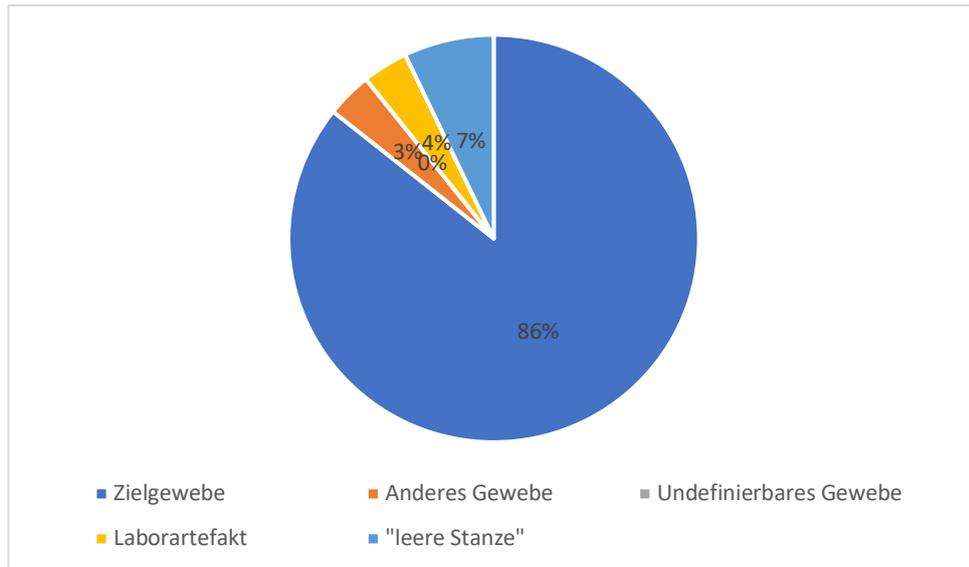


Abb. 21: Histologische Ergebnisse der Erstbiopsie: Leber [ID1, ID2] (n=28).

Niere bds. (ID 3,3a,4,4a)

In 44 (81,5%) von 54 (100%) durchgeführten Nierenpunktionen, unabhängig vom Zugangsweg und bezogen auf die linke als auch rechte Niere, wurde Zielgewebe erfolgreich nachgewiesen. In 5 Fällen (9,3%) wurde eine „leere Stanze“ vorgefunden. In 3 Fällen war qualitativ kein Zielgewebe (5,5%) vorhanden und in zwei Fällen (3,7%) entsprach ein Präparat einem Laborartefakt.

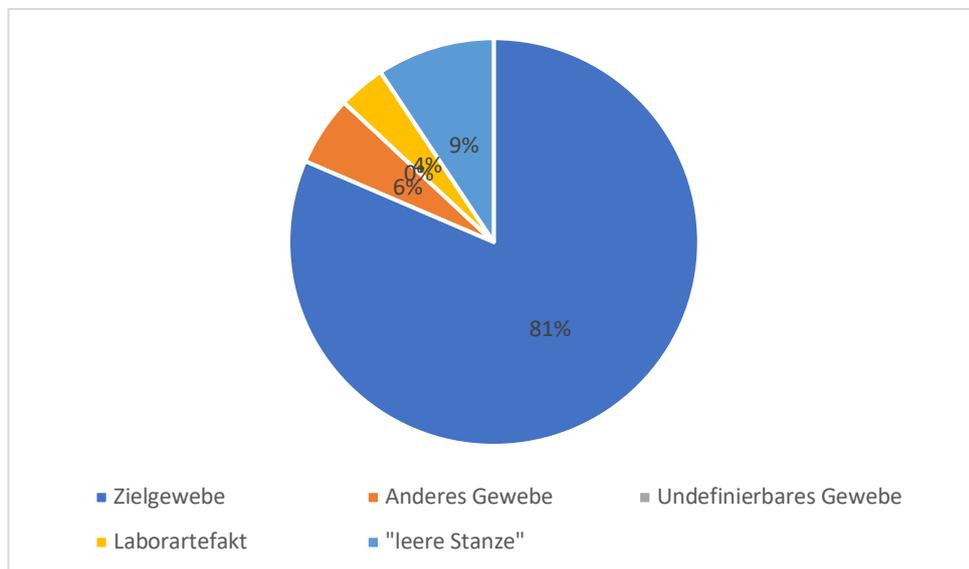


Abb. 22: Histologische Ergebnisse der Erstbiopsie: Niere [ID3,3a,4,4a] (n=54).

Nebenniere bds. (ID6a, 7a)

In 27 (61,4 %) von 44 (100%) durchgeführten Nebennierenpunktionen, unabhängig vom Zugangsweg und bezogen auf die linke als auch rechte Nebenniere, stimmten die bioptisch entnommenen Präparate mit dem Zielgewebe qualitativ vollständig überein. In 4 Fällen (9,1%) wurde eine „leere Stanze“ vorgefunden. In 12 Fällen war qualitativ kein Zielgewebe (27,3%) vorhanden und einmal (2,3%) wurde ein Präparat einem Laborartefakt zugeordnet.

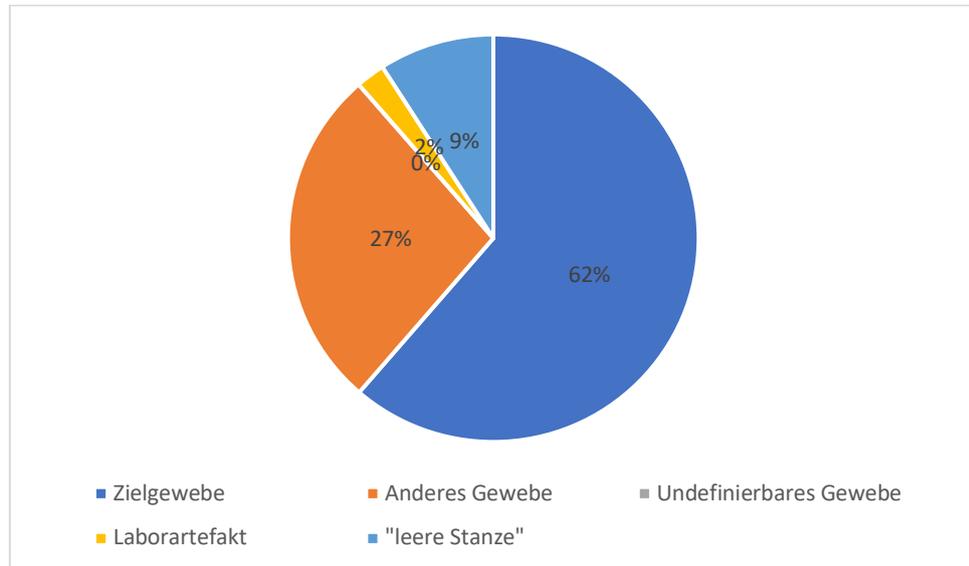


Abb. 23: Histologische Ergebnisse der Erstbiopsie: Nebenniere [ID6a, ID7a] (n=44).

Milz (ID8)

In 19 (79,2%) von 24 (100%) durchgeführten Milzpunktionen stimmten die entnommenen Präparate mit dem Zielgewebe qualitativ vollständig überein. Zweimal (8,3%) wurde unter Punktion eine „leere Stanze“ vorgefunden. 2-mal war qualitativ kein Zielgewebe (8,3%) vorhanden und 1-mal (4,2%) wurde ein Präparat einem Laborartefakt zugeordnet.

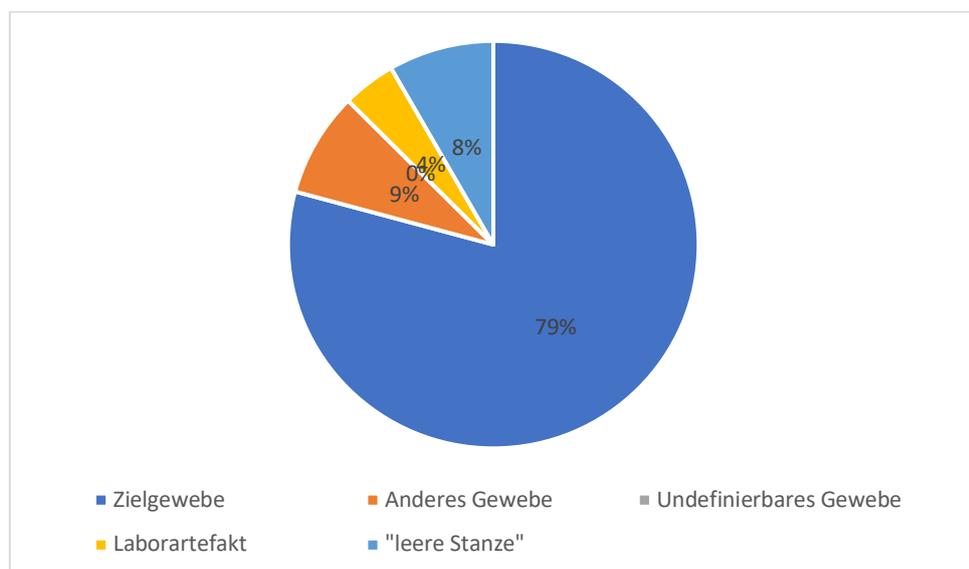


Abb. 24: Histologische Ergebnisse der Erstbiopsie: Milz [ID8] (n=24).

Pankreas (ID10, 10a)

In 31 (68,9 %) von 45 (100%) durchgeführten Pankreaspunktionen stimmten die bioptisch entnommenen Präparate mit dem Zielgewebe qualitativ vollständig überein. Einmal (2,2%) wurde unter Punktion eine „leere Stanze“ vorgefunden. Zehnmal (22,2%) war qualitativ kein Zielgewebe vorhanden und Dreimal (6,7%) konnte ein Präparat zielgewebebezogen nicht näher definiert werden.

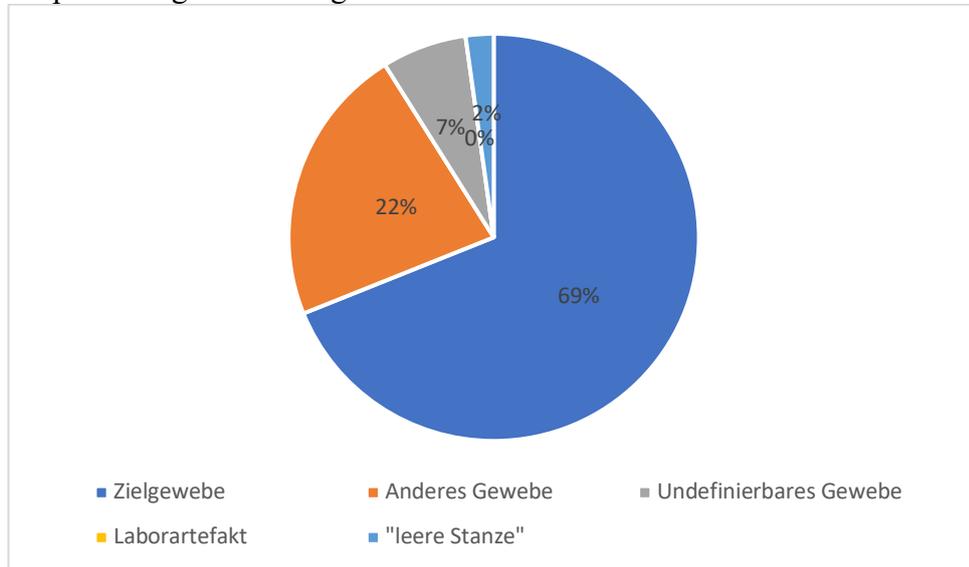


Abb. 25: Histologische Ergebnisse der Erstbiopsie: Pankreas [ID10,10a] (n=45).

Prostata (ID 11)

In 5 (26,3 %) von 19 (100%) durchgeführten Prostatapunktionen stimmten die bi-optisch entnommenen Präparate mit dem Zielgewebe qualitativ vollständig überein. Dreimal (15,8%) wurde unter Punktion eine „leere Stanze“ vorgefunden. Zehnmal (52,6%) war qualitativ kein Zielgewebe vorhanden und einmal (5,3%) konnte ein Präparat nicht sicher dem Zielgewebe zugeordnet werden (hier: undefinierbares Gewebe).

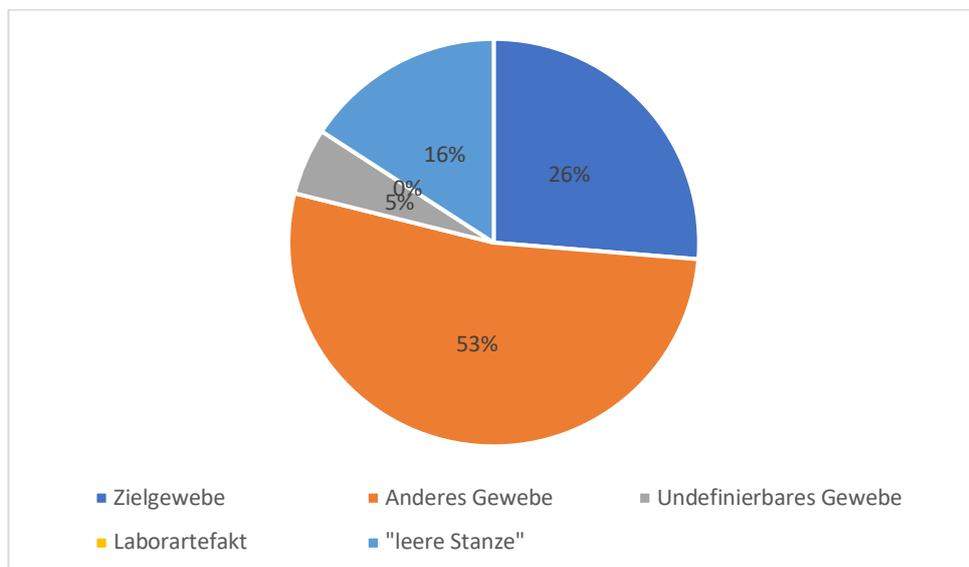


Abb. 26: Histologische Ergebnisse der Erstbiopsie: Prostata [ID11] (n=19).

Uterus (ID 12)

In der Untersuchung von 4 durchgeführten Uteruspunktionen waren 4 histologische Präparate schlussendlich gesichert worden, die als Zielgewebe den Uterus als Grundlage hatten. In 4 von 4 (100%) durchgeführten Uteruspunktionen stimmten die bioptisch entnommenen Präparate mit dem Zielgewebe qualitativ überein.

Hilus-/carinanahe Lymphknoten (ID 13a)

In 9 (40,9 %) von 22 (100%) durchgeführten hilus-/carinanahen Lymphknotenpunktionen stimmten die bioptisch entnommenen Präparate mit dem Zielgewebe qualitativ vollständig überein. Viermal (18,2%) wurde unter Punktion eine „leere Stanze“ vorgefunden. Siebenmal (31,8%) war qualitativ kein Zielgewebe, aber anderes Gewebe in der Mikroskopie abzugrenzen. Zweimal (9,1%) entsprach das Präparat histologisch einem Laborartefakt.

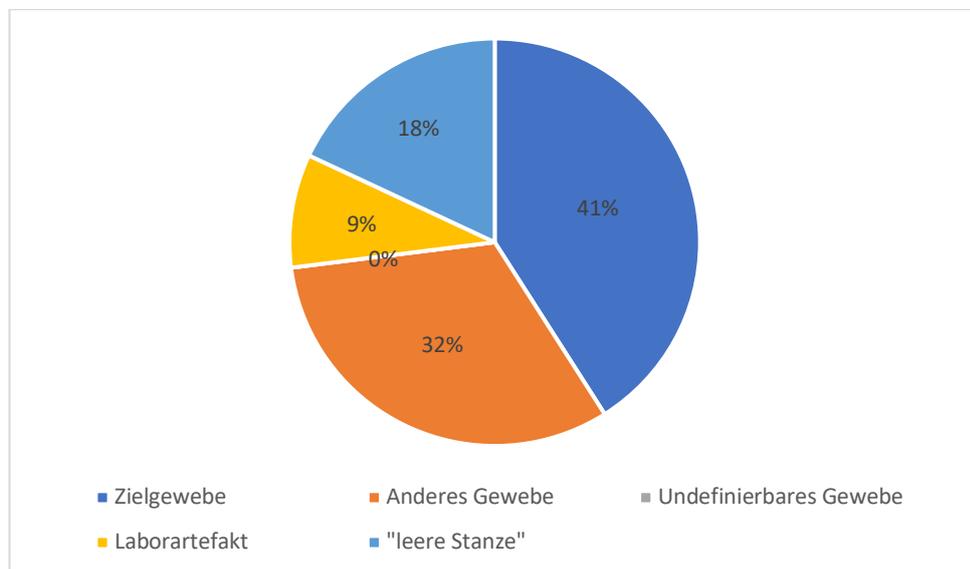


Abb. 27: Histologische Ergebnisse der Erstbiopsie: carina-/hilusnahe Lymphknoten [ID13a] (n=22).

Myokard(-septum) (ID 15)

In der Untersuchung von 26 durchgeführten Myokardpunktionen im Bereich des Septums wurden 25 histologische Präparate schlussendlich qualitativ verwertbar gesichert. In 23 (88,5 %) von 26 (100%) durchgeführten Myokardpunktionen stimmten die bioptisch entnommenen Präparate mit dem Zielgewebe qualitativ vollständig überein. Einmal (3,8%) wurde unter Punktion eine „leere Stanze“ vorgefunden. Zweimal (7,7%) war qualitativ kein Zielgewebe in der Mikroskopie abzugrenzen.

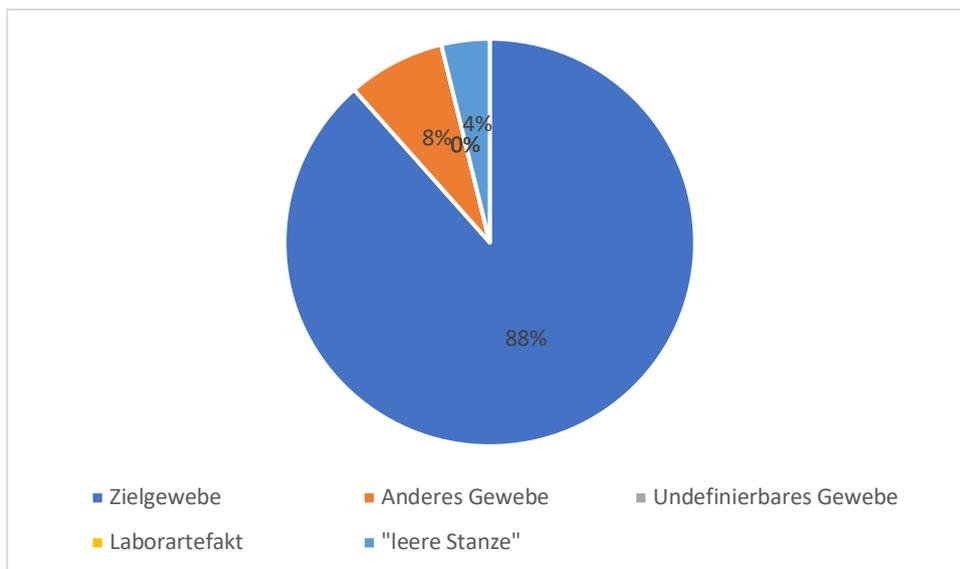


Abb. 28: Histologische Ergebnisse der Erstbiopsie: Myokard [ID15] (n=26).

Lunge (Leiche in Rückenlage) (ID 20, 21, 22, 23, 24)

In der Untersuchung von 110 durchgeführten Gewebe-ID-spezifischen Lungenpunktionen waren 90 histologische Präparate schlussendlich gesichert worden. In 81 (73,6%) von 110 (100%) Fällen stimmten die entnommenen Präparate mit dem Zielgewebe qualitativ vollständig überein. Zwanzigmal (18,2%) wurde eine „leere Stanze“ vorgefunden. 9-mal war qualitativ kein Zielgewebe (8,2%) vorhanden.

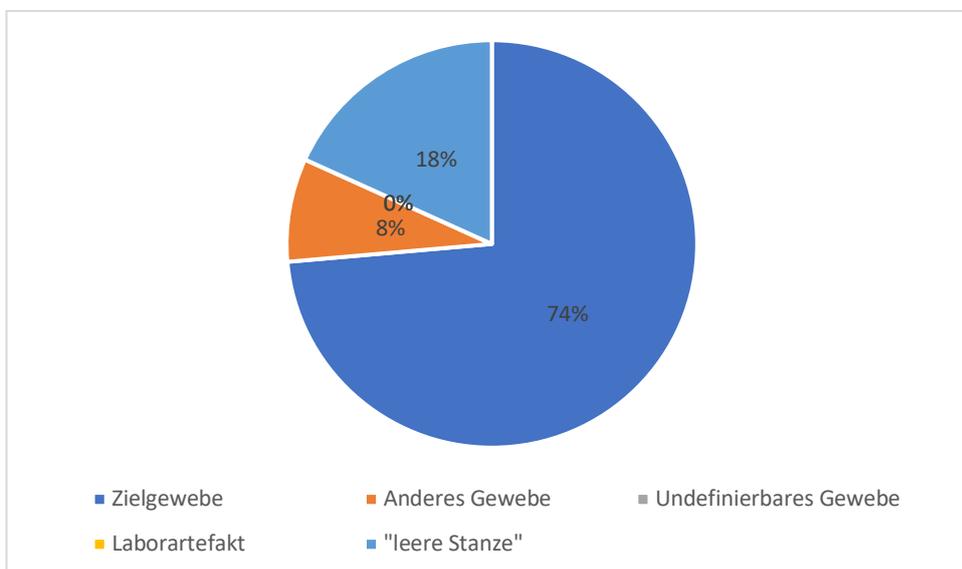


Abb. 29: Histologische Ergebnisse der Erstbiopsie: Lunge (Leiche in Rückenlage) [ID 20, 21, 22, 23, 24] (n=110).

Lunge (Leiche in Bauchlage) (ID 25, 26, 27, 28)

In 69 (72,6%) von 95 (100%) durchgeführten Lungenpunktionen stimmten die entnommenen Präparate mit dem Zielgewebe qualitativ vollständig überein. 17-mal (17,9%) wurde eine „leere Stanze“ vorgefunden. Zweimal war qualitativ kein Zielgewebe (2,1%) vorhanden. Sechsmal (6,3%) handelte es sich um ein Laborartefakt und einmal (1,1%) ließ sich das entnommene Gewebe nicht sicher zum Ursprungsorgan/Ursprungsgewebe zuordnen.

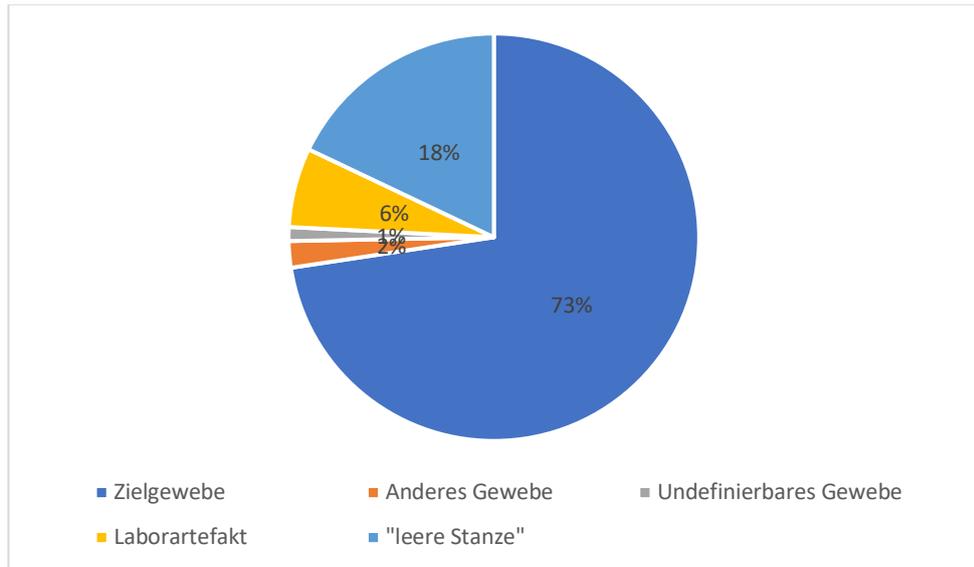


Abb. 30: Histologische Ergebnisse der Erstbiopsie: Lunge (Leiche in Bauchlage) [ID 25, 26, 27, 28] (n=95).

Zentrales Nervengewebe des Gehirns (ID 30,31, 31a, 32, 32a, 33a; detaillierte Gewebedifferenzierung s. Tab.2)

In der Untersuchung von 75 durchgeführten Gewebe-ID-spezifischen Gehirnpunktionen waren 67 histologische Präparate gesichert worden. Nach ersten histologischen Probenanalysen unter dem besagten Lichtmikroskop ließen sich die spezifischen Nervengewebearten nicht immer genau differenzieren, sodass es nur hier in Zusammenschau mit den Bild-/Navigationsdaten ausgewertet und als ZNS-Gewebe undifferenziert zusammengefasst wurde.

Frontalhirngewebe und Cerebellumgewebe konnte histologisch immer sicher benannt werden.

In 66 (88,0%) von 75 (100%) durchgeführten Gehirnpunktionen stimmten die entnommenen Präparate mit dem Zielgewebe qualitativ vollständig überein. Fünffmal (6,6%) wurde unter Punktion eine „leere Stanze“ vorgefunden. Dreimal (4,0%) handelte es sich um ein Laborartefakt und einmal (1,3%) ließ sich das entnommene Gewebe nicht sicher zum Ursprungsorgan/Ursprungsgewebe zuordnen.

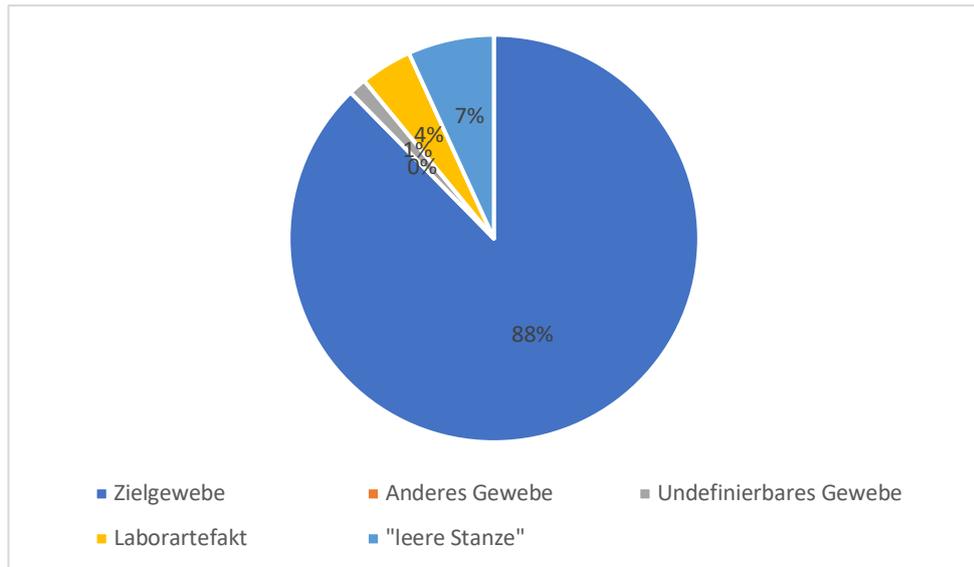


Abb. 31: Histologische Ergebnisse der Erstbiopsie: Nervengewebe aus dem Gehirn [ID 30,31,31a,32,32a,33a] (n=75).

Gefäßspezifische Erfolgsraten

Arteria pulmonalis (ID 14)

In der Untersuchung von 26 durchgeführten A. pulmonalis-Punktionen waren 19 Präparate gesichert worden. In 6 (23,1 %) von 26 (100%) durchgeführten A. pulmonalis-Punktionen stimmten die biopsisch entnommenen Präparate mit dem Zielgewebe qualitativ vollständig überein. Siebenmal (26,9%) wurde unter Punktion eine „leere Stanze“ vorgefunden. Dreizehnmal (50%) war qualitativ kein Zielgewebe, aber anderes Gewebe in der Mikroskopie abzugrenzen.

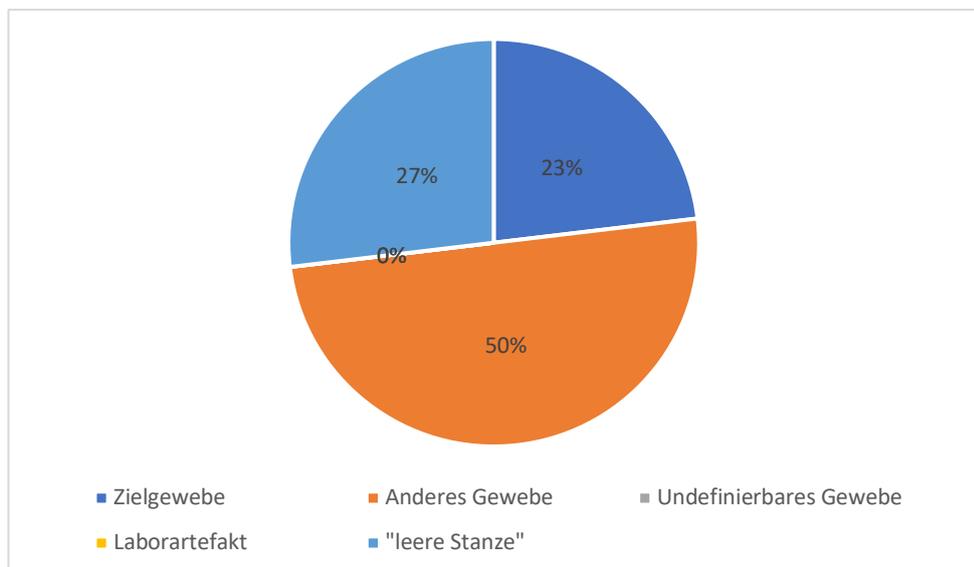


Abb. 32: Histologische Ergebnisse der Erstbiopsie: Arteria pulmonalis [ID14] (n=26).

Rechte Herzkranzschlagader (RCA) (ID 16,17)

In der Untersuchung von 23 durchgeführten Punktationen waren 19 histologische Präparate gesichert worden. In 6 (26,1 %) von 23 (100%) durchgeführten RCA-Punktationen stimmten die bioptisch entnommenen Präparate mit dem Zielgewebe qualitativ vollständig überein. Viermal (17,4%) wurde eine „leere Stanze“ vorgefunden. Dreizehnmal (56,5%) war qualitativ kein Zielgewebe in der Mikroskopie abzugrenzen.

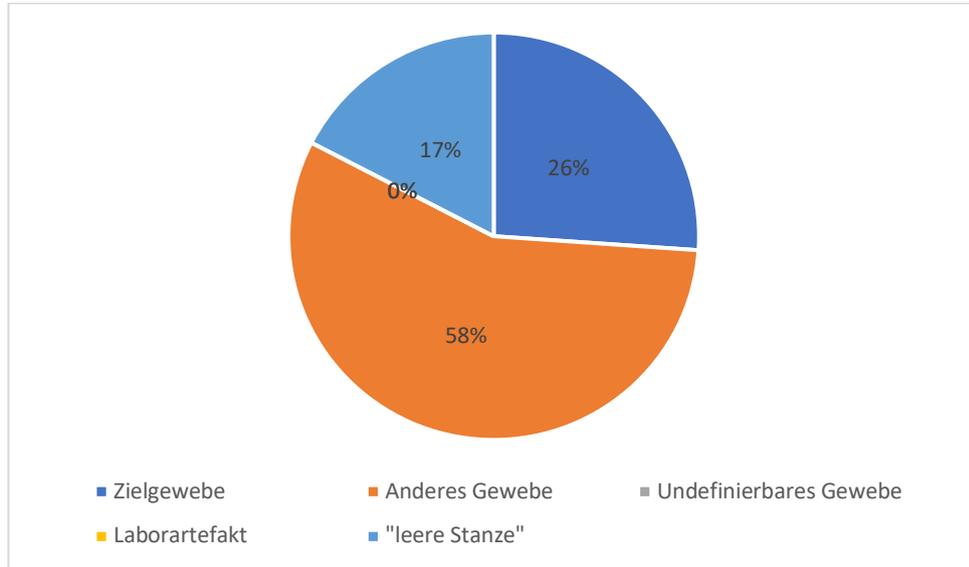


Abb. 33: Histologische Ergebnisse der Erstbiopsie: Rechte Herzkranzschlagader [ID16, 17] (n=23).

Brustaorta (ID 18)

In 10 (38,5 %) von 26 (100%) durchgeführten Aortenpunktationen stimmten die bioptisch entnommenen Präparate mit dem Zielgewebe histologisch überein. Zweimal (7,7%) wurde unter Punktation eine „leere Stanze“ vorgefunden. Dreizehnmal (50%) war qualitativ kein Zielgewebe in der Mikroskopie abzugrenzen. Einmal (3,8%) lag histologisch ein Laborartefakt vor.

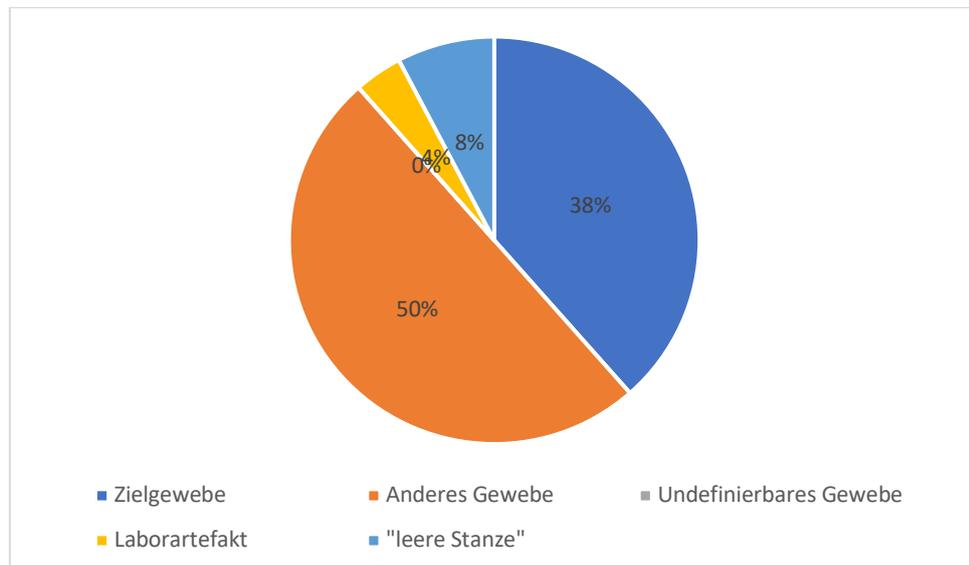


Abb. 34: Histologische Ergebnisse der Erstbiopsie: Brustaorta [ID18] (n=26).

Tabelle 8: Übersicht der Übereinstimmungsrate der Erstbiopsie (n=646) nach Zieldefinition.

Organ/Gewebe (Seite)	Länge x Höhe x Breite	Leichnam in Bauchlage/Rückenlage	Übereinstimmungsrate Erstbiopsie	Anzahl n
Leber, gesamt	>5cm x >5cm x >5cm		85,7%	24/28
Leber, linker Lappen		Rückenlage	100%	1/1
Leber, rechter Lappen		Rückenlage	85,2 %	23/27
Niere, insgesamt	>5cm x >5cm (x>5cm)		81,5%	44/54
Niere, links		Rückenlage	76,0%	19/25
Niere, links		Bauchlage (optional)	100%	5/5
Niere, rechts		Bauchlage	83,3%	20/24
Nebenniere, insgesamt	3-5cm x 3-5cm (x 3-5 cm)		61,4%	27/44
Nebenniere, links		Bauchlage	45,0%	9/20
Nebenniere, rechts		Bauchlage	75,0%	18/24
Milz	>5cm x >5cm (x>5cm)	Rückenlage	79,2%	19/24
Pankreas, insgesamt	3-5cm x 3-5cm (x 3-5 cm)		68,9%	31/45
Pankreas		Rückenlage	72,0%	18/25
Pankreas		Bauchlage	45,0%	13/20
Prostata	3-5cm x 3-5cm (x 3-5 cm)	Rückenlage	26,3%	5/19
Uterus	>5cm x >5cm (x>5cm)	Rückenlage	100%	4/4
Hilus-/ carinanehe Lymphknoten	<3cm x <3cm x <3cm	Rückenlage	40,9%	9/22
Arteria pulmonalis	<3cm x <3cm x <3cm	Rückenlage	23,1%	6/26
Myokard	>5cm x >5cm (x>5cm)	Rückenlage	88,5%	23/26
Herzkranzschlagader, rechts (RCA)	<3cm x <3cm x <3cm	Rückenlage	26,1%	6/23
Brustaorta	<3cm x <3cm x <3cm	Rückenlage	38,5%	10/26
Lunge insgesamt	>5cm x >5cm (x>5cm)		73,3%	151/206
Lunge links, OL peripher		Rückenlage	59,1%	13/22

Lunge links, UL peripher		Rückenlage	75,0%	15/20
Lunge links, OL zentral		Rückenlage	77,3%	17/22
Lunge links, UL zentral		Rückenlage	87,0%	20/23
Lunge rechts, OL peripher		Rückenlage	69,6%	16/23
Lunge rechts, UL peripher		Bauchlage	58,3%	14/24
Lunge rechts, OL zentral		Bauchlage	72,0%	18/25
Lunge rechts, UL zentral		Bauchlage	92,0%	23/25
Lunge rechts, ML peripher		Bauchlage	68,2%	15/22
Oberschenkel- muskulatur links	>5cm x >5cm (x>5cm)	Rückenlage	87,5%	21/24
Gehirn, insgesamt	>5cm x >5cm (x>5cm)	Kopflage	88%	66/75
Frontalhirn, links		Kopflage	94,4%	17/18
Cerebellum, links		Kopflage	94,7%	18/19
Medulla oblongata, mittig		Kopflage	72,2%	13/18
Thalamus, links		Kopflage	89,5%	17/19
Substantia nigra, links		Kopflage	100%	1/1

In der Grundgesamtheit der Gewebeproben jener Erstbiopsien von parenchymatösen Zielorganen (mit einem Mindestmaß von LxHxB von jeweils >5cm), ergab sich eine durchschnittliche Punktions-Erfolgsrate von 87,5% für die Organe Leber, Nieren, Milz, Uterus, Myokard sowie des M. quadriceps femoris, also ohne Lungen- und ZNS-Gewebe gerechnet. Inklusive Lungen- und ZNS-Gewebe ergab sich ein Durchschnittswert von 82,4% in der Erstbiopsie.

Betrachtet man die Grundgesamtheit der Gewebeproben der Erstbiopsie von kleineren Zielorganen/Zielgeweben (Maximalmaße bis LxHxB jeweils 3-5cm), ergab sich eine durchschnittliche Erfolgsrate für die Organe Nebennieren, Pankreas, Prostata von 56,7%.

Für die Gefäßgewebe A. pulmonalis, RCA und Aorta sowie für hilusnahe Lymphknoten (Maximalgröße von LxHxB von jeweils <3cm) ergab sich eine durchschnittliche Erfolgsrate von 32,1% in der Erstbiopsie.

Folglich ergab sich zusammenfassend für Zielorgane/Zielgewebe mit Maximalmaßen bis LxHxB von jeweils <5cm eine Erfolgsrate von 41,6%.

Tabelle 9: Übersicht der histologischen Ergebnisse der Erstbiopsie sowie des maximalen Ergebnisses aus allen regulär durchgeführten Biopsien in Bezug zum ursprünglich annotierten Organ/Gewebe (n= 646).

¹ qualitativ verwertbar

ID	Organ/ Gewebe	Anzahl	Anzahl	„Leere“ Stanzen	Labor- artefakte	Übereinstimmungs- rate	Übereinstimmungs- rate
		Erst- biop- sie	Erst- biop- sie ¹	Erst- biop- sie (%)	Erst- biop- sie	Erstbiopsie (%)	maximales Ergebnis aus allen Biopsien (%)
1, 2	Leber	28	25	2 (7,1%)	1	24 (85,7%)	26 (92,8%)
3, 3a, 4, 4a	Niere (paarig)	54	47	5 (9,3%)	2	44 (81,5%)	46 (85,1%)
6a, 7a	Neben- niere (paarig)	44	39	4 (9,1%)	1	27 (61,4%)	31 (70,5%)
8	Milz	24	21	2 (8,3%)	1	19 (79,2%)	20 (83,3%)
10, 10a	Pankreas	45	44	1 (2,2%)	0	31 (68,9%)	33 (73,3%)
11	Prostata	19	16	3 (15,8%)	0	5 (26,3%)	7 (36,8%)
12	Uterus	4	4	0 (0%)	0	4 (100%)	4 (100%)
13a	Hilus-/ carinanahe Lymph- knoten	22	16	4 (18,2%)	2	9 (40,9%)	12 (54,5%)
14	Arteria pulmonalis	26	19	7 (26,9%)	0	6 (23,1%)	12 (46,2%)
15	Myokard	26	25	1 (3,8%)	0	23 (88,5%)	24 (92,3%)
16, 17	RCA	23	19	4 (17,4%)	0	6 (26,1%)	10 (43,5%)
18	Brustaorta	26	23	2 (7,7%)	1	10 (38,5%)	11 (42,3%)
20-28	Lungen- gewebe	206	162	37 (18%)	6	150 (73,2%)	178 (86,8%)
29	Ober- schenkel- muskulatur rechts	24	21	3 (12,5%)	0	21 (87,5%)	23 (95,8%)
30- 33a	Nerven- gewebe	75	67	5 (6,7%)	3	66 (88,0%)	69 (92%)

3.8. Vergleich der quantitativen Probenreinheit der Erstbiopsie in der Mikroskopie zwischen den jeweiligen Zielorganen

Tabelle 10: Übersicht der quantitativen histologischen Zielgewebeanalyse der erfolgreichen Erstbiopsie (n=446).

ID	Organ/ Gewebe	Anzahl n Punktionen (gesamt)	Anzahl n Übereinstimmung mit Zielgewebe	Quantitätsanalyse Zielgewebe der erfolgreichen Erstbiopsie			
				100- 76%	75- 51%	50- 26%	25-1%
1, 2	Leber	28	24	22	2	0	0
3, 3a, 4, 4a	Niere (paarig)	54	44	35	7	2	0
6a, 7a	Nebenniere (paarig)	44	27	14	8	5	0
8	Milz	24	19	17	1	0	1
10, 10a	Pankreas	45	31	14	7	4	6
11	Prostata	19	5	4	0	1	0
12	Uterus	4	4	2	2	0	0
13a	Hilus-/ carinanahe Lymphknoten	22	9	4	2	2	1
14	Arteria pulmonalis	26	6	0	4	1	1
15	Myokard	26	23	21	2	0	0
16, 17	RCA	23	6	0	0	2	4
18	Brustaorta	26	10	2	2	4	2
20-28	Lungenge- webe	206	151	146	3	0	1 (+1 Präparat artefakt- überla- gert)
29	Oberschenkel- muskulatur rechts	24	21	14	7	0	0
30- 33a	Nervengewebe	75	66	66	0	0	0

3.9. Vergleich der quantitativen Probenreinheit der erfolgreichen Erstbiopsie in der Mikroskopie nach definierten Organgrößen

Die Organe nach definierten Größen unterscheiden sich signifikant hinsichtlich der Quantität des Zielgewebes (χ^2 (df=9)=205.77, $p<.0001$). Die Effektstärke Cramér-V zeigt mit 0.344 einen mittleren Effekt an.

Tabelle 11: Vergleich der quantitativen Probenreinheit der erfolgreichen Erstbiopsie in der Mikroskopie nach jeweiligen Organgrößen.

Quantitätsanalysen	100-76%	75-51%	50-26%	25-1%	Gesamt
Quantitätsanalyse der Organe mit einer mind. Größe von >5cm x >5cm x >5cm mit Lungen- und Nervengewebe (n=350)	322	24	2	2	350
Quantitätsanalyse der Organe mit einer mind. Größe von >5cm x >5cm x >5cm ohne Lungen- und Nervengewebe (n=135)	111	21	2	1	135
Quantitätsanalyse der Organe mit einer Größe von >3-5cm x >3-5cm x >3-5cm (n=63)	32	15	10	6	63
Quantitätsanalyse der Organe mit einer Größe von <3cm x <3cm x <3cm (n=31)	6	8	9	8	31

Organe mit einer mind. Größe von >5cm x >5cm x >5cm mit Lungen- und Nervengewebe weisen in der Kategorie 76-100% Zielgewebe eine signifikant höhere Anzahl an beobachteten Werten als erwartet auf (standardisiertes Residuum +2.21). Organe mit einer Größe von >3-5cm x >3-5cm x >3-5cm und Organe mit einer Größe von <3cm x <3cm x <3cm weisen hingegen in den Kategorien 26-50% und 1-25% Zielgewebe deutlich höhere beobachtete als erwartete Werte auf (standardisierte Residuen +4.74, +3.05 bzw. +7, +7.43). Größere Organe weisen somit mehr Zielgewebe, kleinere Organe weniger Zielgewebe auf.

Da allerdings sechs (37.5%) der Zellen der Kreuztabelle einen Erwartungswert <5 aufweisen, wurde der Fisher's Exact Test durchgeführt, der ebenfalls einen signifikanten Unterschied zwischen den Kategorien anzeigt ($p < 0.001$).

4. Diskussion

4.1. Vergleich des Protokolls mit existierenden Konzepten minimal-invasiver Autopsien und die methodische Entwicklung im Kontext der COVID-19-Pandemie

4.1.1. Vergleich des Protokolls, der Zugangswege und der Leichenpositionierung unabhängig von der verwendeten Technologie

Mit Beginn und in den frühen Jahren der COVID-19-Pandemie ließ sich aus der wissenschaftlichen Fachliteratur keine definitive Empfehlung ableiten, welche Gewebearten auf welche Weise unter konkreten SARS-CoV-2-bedingten biohazardtypischen Bedingungen systematisch histologisch gesichert werden können.

Vor dem Hintergrund, dass Infektionserkrankungen wie das SARS-CoV-2-Virus auf Zellebene multiple Organe infizieren (können) (Deinhardt-Emmer et al., 2021; Edler et al., 2020; Wenzel et al., 2020), gibt es einen Bedarf, einen möglichst großen Anteil von humanen Organen/Geweben (alle großen Organe sowie relevante mittelgroße und kleine Gefäßgewebe) per Nadelpunktion zu biopsieren und eine Methode in Form eines Protokolls zu standardisieren, um für weiterführende wissenschaftliche und/oder forensische Untersuchungen und zugeschnitten auf Infektionsszenarien vollumfänglich histologische Informationen (speziell auf zellulärer Gefäßebene) zum Verständnis einer Pathologie im gesamten Gewebekontext des menschlichen Körpers bereitstellen zu können.

Ähnlich Bassat et al. geht es darum, eine Übersicht an humanen Organen mit standardisierten Zugangswegen in einem Protokoll zu definieren, um so eine standardisierte Handhabung zu ermöglichen (Bassat et al., 2021). Ein globaler Anspruch spielte in der hier vorliegenden Studie keine wesentliche Rolle.

Prinzipiell basierend auf den Anfängen erster (teil-)protokollierter und bildgebungsgestützter (CT, MRT, US, teilweise in Kombination) Stanzbiopsieentnahmen an ausgewählten Organen, lässt sich (retrospektiv) die Studie von Weustink et al. aus 2009 - durchgeführt von geschultem Personal von 2005 bis 2007 an der Erasmus University Medical Center in Rotterdam - als eine ernsthafte Vorlage für das vorliegende Protokoll nennen, auch wenn hier Probanden ohne schwerwiegende Infektionskrankheiten (Hepatitis B/C, AIDS, Tuberkulose) Studiengegenstand waren. U.a. haben diese Autoren standardisiert das Herz, die Leber, beide Lungenflügel, die Nieren und die Milz drei- bis fünfmalig minimal-invasiv stanzbiopsiert. Ergänzend wurden bei einzelnen Leichen auch das Pankreas sowie der Uterus erfolgreich biopsiert (Weustink et al., 2009). Da vor allem ein kardiales (Gefäß-)Leiden postmortal erschwert diagnostiziert werden konnte, wurde retrospektiv deutlich, dass u.a. auch auf die postmortale Biopsie bezogene MIA-Protokolle todesursachenzentriert um weitere relevante Organe angepasst werden sollten, um das diagnostische Outcome zur Todesursachenbestimmung zu steigern.

Im Vergleich zur „CaDMIA“- und „CaDMIA-Plus“-Studie (Castillo et al., 2017, 2016, 2015; Martínez et al., 2016; Rakislova et al., 2019) wurde in der hier vorliegenden Projektstudie ein Protokoll speziell für infizierte Leichen im Erwachsenenalter entwickelt. Da das SARS-CoV-2-Virus zum Zeitpunkt der Veröffentlichung der meisten Studien noch nicht wissenschaftlich ausreichend bekannt war, sind dort

entsprechend nicht alle Organe protokolliert, die potentiell mit dem SARS-CoV-2-Virus infiziert werden können.

Körperflüssigkeiten, wie beispielsweise in der „CaDMIA“- und „CaDMIA-Plus“-Studie regelmäßig weiterführend analysiert, waren kein Untersuchungsgegenstand. Das allgemeine Setting der zitierten Studien unterschied sich offensichtlich, was im Protokollvergleich aber ohne Konsequenz für die spezifische Organauswahl (als Protokollgegenstand) bleibt.

Im vorliegenden Protokoll entsprachen die sogenannten Schlüsselorgane in Form von Leber, Nieren, Milz, Pankreas, geschlechterabhängig Prostata bzw. Uterus, dem Herzen und beider Lungenflügel (Fariña et al., 2002) als auch zusätzlich Muskulatur (hier: Oberschenkelmuskulatur links) den Protokollen anderer Autoren (Aghayev et al., 2008; Brook et al., 2021; Castillo et al., 2015; Paganelli et al., 2020; Rakislova et al., 2019).

Es unterscheidet sich von allen anderen hier verglichenen Studien durch die Gewebesicherung aus räumlich umschriebenen Lokalisationen, wie carina-/hilusnahe Lymphknoten im Mediastinum sowie bildmorphologisch abgrenzbares Gefäßgewebe. Repräsentativ wurden exemplarisch, neben dem großen Gefäß Brustaaorta, die RCA sowie die A. pulmonalis gewählt, da sie relevant für das Herz-/Lungenkreislauf sind und atherosklerotische Veränderungen regelmäßig ernsthafte Konsequenzen zur Folge haben.

Eine Infektion mit COVID-19 kann z.B. zu einer relevanten Gefäßentzündung führen (Siddiqi et al., 2021).

Hierbei wurden multiple Zugangswege auf der Körperoberfläche in zwei bzw. drei Körperpositionen (Kopf-/Bauchlage, Rückenlage; jeweiliger Serie entsprechend, siehe Tab. 2) gewählt, um möglichst unkompliziert einen hohen Gewebeanteil auch von retroperitonealen Organen zu sichern.

Im Gegensatz dazu haben andere Autoren die Leichen, wenn definiert, nur in einer Körperposition minimal-invasiv biopsiert (Aghayev et al., 2007; Aghayev et al., 2008; Bolliger et al., 2010; Castillo et al., 2015; D'Onofrio et al., 2020; Duarte-Neto et al., 2021, 2019; Fariña et al., 2002; Latten et al., 2019; Martínez et al., 2016; Rakislova et al., 2020, 2019; Guy N Rutty et al., 2017; Weustink et al., 2009). Bis dato war es in der publizierten Literatur also kein definierter Standard, die jeweiligen Organe/Organareale möglichst nur *einmalig* (Erstbiopsie) in mehreren Körperpositionen zu punktieren wie in der vorliegenden Studie.

Die Biopsie peripherer als auch zentraler Anteile der einzelnen Lungenflügel, anatomisch gegliedert in Lappen, war bis dato in den vorherigen und oder ähnlichen MIA-Studien kein regelhafter Protokollgegenstand. Das regionale bzw. strukturelle Biopsieren der Lunge unter Berücksichtigung ihres anatomischen Aufbaus wurde vergleichbar nur in einer US-gestützten Studie durchgeführt (Duarte-Neto et al., 2021).

Im Vergleich dazu wurde in der vorliegenden Studie die anatomische Gliederung der Lunge in Lappen berücksichtigt.

Auch die thorakoabdominellen Zugangswege anhand von anatomischen Landmarken wurden bereits beschrieben (u.a. Duarte-Neto et al., 2021; Fariña et al., 2002; Rakislova et al., 2019), wenn auch nicht jede Höhe des Rippenzwischenraums explizit genannt wurde. In den Studien wurde deutlich, dass die jeweilige Methode äußere Orientierungsmarken benötigt, um eine genaue Nadelinsertion zur bioptischen Sicherung von Zielgewebe zu realisieren. Im Gegensatz dazu zeigte die hier genutzte Planungssoftware anhand aller registrierten und errechneten Daten der

einzelnen Systemkomponenten den idealen Einstichpfad auf (Neidhardt et al., 2022), sodass eine genaue Definition des Rippenzwischenraums zur Gewebesicherung nicht zwingend notwendig ist. Definierte Zugangswege hatten aber in der vorliegenden Studie eine Orientierungsfunktion zur Annotation von „Entries“ sowie „Targets“ und anschließender Durchführung (a.) kürzeste Strecke in cm zur Sicherung des gewünschten Gewebes; b.) technische Machbarkeit).

Während der Pandemie wurde in manchen medizinischen Einrichtungen das Neurokranium an COVID-19-Verstorbenen im Rahmen einer konventionellen Autopsie nicht eröffnet und das Gehirn somit nicht untersucht (Rakislova et al., 2021b). Unabhängig von einer COVID-19-Infektion sollte das ZNS als komplexes Organsystem immer im Rahmen einer Autopsie histopathologisch untersucht werden. Der intrakranielle Zugangsweg zum Gehirn durch eine hochparietale Bohrung wurde bereits beschrieben (Bolliger et al., 2010; Dirnhofner et al., 2006; Fariña et al., 2002; Terry, 1955). Zur bioptischen Sicherung von ZNS-Gewebe haben Ag-hayev et al. (2007) durch denselben Zugangsweg zusätzlich auch das Kleinhirn biopsiert.

Fariña et al. (2002) verblieben in ihrer Beschreibung bzgl. eines intrakraniellen Zugangs (offensichtlich nicht Foramen Magnum) ohne nähere örtliche Angabe, nannten in ihrem Paper lediglich ein 3 cm großes Loch im Schädel.

Daneben existieren auch transnasale, transsphenoidale, intraorbitale und suboccipitale Zugangswege zur Sicherung von Zerebralgewebe (Castillo et al., 2017, 2016, 2015; Duarte-Neto et al., 2021; Franckenberg et al., 2021; Rakislova et al., 2021a, 2019; Guy N. Ruty et al., 2017), die Erfolg hatten. Durch die Berücksichtigung der knöchernen Anatomie des Gesichtsschädels sowie der HWS wurden, im Gegensatz zu hier vorliegender Durchführung, präformierte Zugänge in das Neurokranium genutzt.

Andere Autoren wählten occipitale (bei Kindern auch fontanelle) als auch nasal-transethmoidale Punktionen als Zugangswege zum ZNS, um z.B. Frontalhirngewebe als auch Cerebrospinalflüssigkeit (CSF) zu sichern, ebenfalls ohne externe Bohrung (Castillo et al., 2015; Garcia-Basteiro et al., 2021; Martínez et al., 2016; Rakislova et al., 2019).

Eine Bohrlochtrepanation entspricht einem invasiven Prozess, der die körperliche Integrität des Leichnams verletzt und potentiell eine Ansteckungsquelle darstellt, dafür aber eine serielle Gehirnpunktion ohne zeitliche sowie räumliche Einbußen ermöglicht (s. Vgl. [Abb. 5](#)). In der vorliegenden Studie war kranial nur ein einziger Zugangsweg zur Punktion der im Protokoll definierten ZNS-Gewebe erfolgreich geschaffen worden, um den direkten Kontakt mit dem potentiell infizierten Leichnam auf ein zeitliches und räumliches Minimum zu beschränken.

Andere Autoren haben auch das Knochenmark punktiert (u.a. Castillo et al., 2017, 2015; Duarte-Neto et al., 2021; Fariña et al., 2002; Rakislova et al., 2021a, 2021b, 2019). Vor dem Hintergrund als Bestandteil des blutbildenden Systems sowie auch knochenmarkassoziiierter Erkrankungen wäre die histologische Sicherung dieses Gewebes ebenfalls von Interesse.

Allerdings wird, auch im postmortalen Setting, ein anderes Nadelsystem (sogenannte Trepannadel) benötigt (Rakislova et al., 2021b, 2019), welches eine technische Adaption vor dem Hintergrund ganz anderer Kraftaufwände unter Knochenperforation voraussetzen würde.

In der vorliegenden Studie wurde zusammenfassend ein Protokoll mit einer im direkten Vergleich höheren Anzahl und Varietät an thorakoabdominellen, einschließlich kardiopulmonalem Gefäßgewebe sowie intrakraniellen Geweben entwickelt. Um alle protokollierten Zugänge zu ermöglichen, müssen die Leichen in Bauch- und Rückenlage aktiv positioniert werden.

4.1.2. Methodischer Vergleich der entwickelten PMRCTB-Methode unter Berücksichtigung des Infektionsschutzes während der COVID-19-Pandemie

Aus heutiger Sicht fanden Bildgebungsverfahren als technisches Hilfswerkzeug eher selten eine Anwendung (Paganelli et al., 2020; Rakislova et al., 2019).

Die rein bildgebundene virtuelle Autopsie kann nur eine assistierende Teilfunktion übernehmen, nicht nur bei infizierten Leichen.

Die Sonografie/der Ultraschall (US) war einer der am häufigsten verwendeten minimal-invasiven Methoden. US-gestützte Nadelbiopsien zeigten durch teilweise auflösungstechnisch erschwerte bildmorphologische Darstellungsverhältnisse zusammenfassend inhomogene Ergebnisse (Fariña et al., 2002; Möbius et al., 2021), die für eine gezielte Sicherung von mittelgroßen und kleinen (Gefäß-)geweben keine ausreichende Genauigkeit abbilden. Hinzu kommt die im Review von Möbius et al. (2021) objektivierte *Anwenderabhängigkeit*, die gegenüber der hier vorgestellten als höher standardisiert einzuschätzenden Technik zwangsläufig zu einem nicht zu unterschätzenden Bias bei der Reproduzierbarkeit führen muss.

Nicht nur durch die postmortale Autolyse, sondern generell war an Verstorbenen (z.B. sistierende Blutzirkulation und Atmung) die diagnostische Aussagekraft der Sonografie eingeschränkt (Möbius et al., 2021).

Hieraus ließ sich potentiell eine Fehlpunktionsanfälligkeit für eine bioptische Organpunktion ableiten, sodass diese Methode, trotz häufig repräsentativer Gewebeproben, nicht ausreichend geeignet erschien, auch bei trainierter Anwendung.

Eine manuell-stanzbioptische, postmortale Gewebebiopsie basierend auf CT-Bildgebungstechnik wurde für separate Organe, auch mit anschließender bildmorphologischer Lagekontrolle der Koaxialnadel, in ihrer Durchführung bereits detailliert vorbeschrieben (Guy N. Rutty et al., 2017).

Die 3D-Schnittbildgebung des CT (Aghayev et al., 2008; Franckenberg et al., 2021; Gerlach et al., 2021; Gromniak et al., 2020; Latten et al., 2019; Neidhardt et al., 2022; Paganelli et al., 2020; Guy N. Rutty et al., 2017) vereinfachte im Vergleich zum US deutlich die Abgrenzung der Organ- und Gefäßstrukturen, was als klarer Vorteil in der eigenen Methodenentwicklung gesehen werden kann.

Eine relevante Strahlenexposition von den die Biopsie ausführenden Untersucher:innen bestand im Gegensatz zu Aghayev et al. (2007) sowie Latten et al. (2019) nicht.

In Anlehnung an die gegenwärtigen, überwiegend schweizerischen Forschungserkenntnisse nach der Jahrtausendwende in und um roboterassoziierte, bildgebungsgestützte Biopsien (Aghayev et al., 2007; Aghayev et al., 2008; Bolliger et al., 2010; Ebert et al., 2014, 2010; Franckenberg et al., 2021; Thali et al., 2007) wird mit der vorliegenden Proof-of-Concept-Studie ein koordinatenbasierendes, halbautomatisches minimal-invasives Verfahren gezeigt, das, außer Hartgewebe wie Knochen, spezifisch Organstrukturen bzw. Weichteilgewebe punktieren kann.

Im Vergleich zu Aghayev et al. (2008) wurde in der vorliegenden Studie zeitnah im Verlauf ein kombinierter Kopf- und Körper-CT-Scan mit darauffolgender, integrierter Biopsieserie von Kopf und Oberkörper in Bauchlage als ein durchgehendes Verfahren durchgeführt. Der Kopf musste hier *nicht* mechanisch starr fixiert werden, aber eigenbewegungshemmend solide gelagert sein.

Eine Modulerweiterung ist, ähnlich dem „Virtobot®“-System (u.a. Ebert et al. 2014, 2010), für weitere Diagnostikverfahren theoretisch möglich.

Wie in Grundzügen auch bei Ebert et al. (2014, 2010) beschrieben, hat die Anwendung eines roboterassoziierten CT-gestützten Biopsieverfahrens die praktische Durchführung einer postmortalen minimal invasiven Biopsie erleichtert.

Neben der technischen Entwicklung gelang auch die Implementierung und Evaluierung eines praktikablen Workflows einer (nadel-)geschwindigkeitskonstanten sowie roboterassistierten CT-navigierten postmortalen Biopsie speziell unter Pandemiebedingungen in Kooperation mit der TU-HH (Neidhard et al., 2022).

Neben konstanten Geschwindigkeitsverhältnissen der Nadel unter Insertion und der Erarbeitung von „feasible insertion areas“ wurde in der vorliegenden Projektstudie deutlich, dass zwingend eine geringe, d.h. minimale dreidimensionale sowie laterale Abweichung der Nadelposition eine mitentscheidende Grundvoraussetzung für eine hohe Präzision der Gewebesicherung ist (Gerlach et al., 2021; Gromniak et al., 2020; Neidhardt et al., 2022).

Neidhardt et al. (2022) beschreiben die nahezu anwenderunabhängige, technisch-differenzierte 7-Degrees-of-Freedom (DOF)-Roboterführung, die Planungs- und Visualisierungs-Software, das vergleichsweise einfache Systemsetup und den Workflow sowie die flexible Anwendung der Methode. Man kann die Annotationspunkte im Arbeitsraum des Roboters datenbasiert frei wählen und somit auf die individuelle Anatomie bezogen auf die bereits genannten, möglichen Prozesshindernisse direkt eingehen, ggf. auch wiederholt, ohne Wiederholung eines CT-Scans und/oder Kalibrierung.

Es besteht somit zukünftig die Möglichkeit weitergehender Optimierung der bildgebundenen Annotationen für die situsbezogenen Zugangswege mit potentiell positivem Effekt auf die Erfolgsquoten der Zielorgan-/ Zielgewebeübereinstimmung. Ergänzend besteht die Möglichkeit der langfristigen Datenspeicherung (auch in Ebert et al. 2010 und Thali et. al, 2007; 2011), wodurch sich eine Reproduzierbarkeit und somit Beurteilbarkeit der morphologischen Verhältnisse ergibt.

Das hier verwendete RPMB-System benötigt keine wesentliche medizinische Vorbildung (nach der Annotation), sondern im Wesentlichen eine labortechnische Einweisung zur Sicherung und Konservierung der Gewebeproben, dagegen auf der ingenieurtechnischen Seite eine hochspezialisierte Expertise.

Das RPMB-System konnte koordinatenbasiert auch Herdbefunde sicher punktieren und schafft damit die Voraussetzung, ggf. vorhandene Gewebepathologien zu objektivieren.

So konnte die Nadelspitze im Zielbereich genau positioniert werden, um eine Gewebeprobenentnahme sicher zu ermöglichen, ähnlich Aghayev et al. (2008) und Butnariu et al. (2017).

Im Unterschied zu anderen Autoren konnte eine genaue Nadelpositionierung in verschiedenen Lungenarealen (Castillo et al., 2015) sowie in retroperitonealen Organen (u.a. der Nieren) als auch in der Wand mittelgroßer und kleiner Gefäßen (Brook et al., 2021) realisiert werden.

Im Vergleich zu anderen Autoren (Aghayev et al., 2007, 2008; Duarte-Neto et al., 2019) wurden in der vorliegenden Studie einzelne interindividuelle anatomische Verhältnisse (Varianten) berücksichtigt und im Gegensatz zu Duarte-Neto et al. (2019) auch in schwer erreichbaren substernalen, interkostalen sowie suprapubischen Arealen punktiert.

Ähnlich Thali et al. (2011, 2007) und aufgeführt in der systematischen Übersichtsarbeit von Blokker et al. (2016) ließen sich im Gegensatz zu anderen Autoren in der vorliegenden Studie kardio-pulmo-vaskuläre Gefäße wie die Koronar- und die Pulmonalarterien (Fariña et al., 2002) als auch pathologische Organveränderungen (Duarte-Neto et al., 2019), in 3 Ebenen (X-, Y-, Z-Achse) darstellen und für eine darauffolgende Gewebepunktion berücksichtigen.

Die Sicherung von retrosternalen, zentral im Situs liegenden mittelgroßen und kleinen Gefäßgeweben als auch hilus-/carinanahem Lymphknotengewebe war häufig (lokalisationsabhängig) nur durch eine tiefe und gegenüber der orthogonalen axialen Ebene *schräge* Nadelpunktion möglich (s. beispielhaft [Abb. 36](#)). Dies war beispielsweise Aghayev et al. (2007, 2008) offenbar nicht möglich gewesen.

Im Rahmen von beschriebenen MIA-Verfahren wurden unabhängig von der gewählten Technik unterschiedliche Nadelsysteme verwendet. Für innere Organe fanden sich in der Literatur häufig 13-15G-Nadeln (Bolliger et al., 2010; Fariña et al., 2002; Latten et al., 2019; Rakislova et al., 2021b; van der Linden et al., 2014; Weustink et al., 2009), für das ZNS auch 13G und 16G (Franckenberg et al., 2021; Rakislova et al., 2021b), mit denen erfolgreich Organe bzw. Gewebe mit ähnlichen Zielsetzungen gesichert wurden. Es wurden keine nennenswerten Schwächen der verschiedenen Nadelsysteme diskutiert, allerdings über Nadelverbiegungen in Einzelfällen berichtet.

Entsprechend wurde in der vorliegenden Studie ein Koaxialnadelset mit größerem Nadeldurchmesser und erhöhter Materialsteifigkeit verwendet, um Insertionskräfte zu kompensieren und eine adäquate Nadelinserterion (vor allem für tiefthorakale Zielgewebe) zu realisieren (Neidhardt et al., 2022), das konstante Punktionsergebnisse erzielen konnte.

In Analogie zur gegenwärtigen Studienlage zu minimal-invasiven Autopsien (Aghayev et al., 2008; Ebert et al., 2014; Franckenberg et al., 2021) war die Komplikation einer Verbiegung von Nadeln unter Insertion in der vorliegenden Studie kein regelhaftes Vorkommnis (Neidhardt et al., 2022).

Durch das Nachvollziehen der endgültigen Nadellage im gespeicherten 3D-CT-Bild ergab sich in der vorliegenden Studie stets die Möglichkeit einer Neubewertung und ggf. Anpassung einer darauffolgenden Nadelpunktion. Es ist zu beachten, dass in den US-bezogenen Studien in freihändiger Durchführung stets die Nadelposition in Echtzeit angepasst werden konnte- im sogenannten Life-View, bis bildkontrolliert Zielerreichung im Organ vorlag. Demgegenüber stehen in der vorliegenden Studie errechnete Trajektorien, welche unter Nadelinserterion in Echtzeit nicht mehr (proaktiv) adaptiert, sondern nur im Zweifelsfall gestoppt und ggf. wiederholt werden konnten. D.h. die Bildkontrolle erfolgte in der vorliegenden Studie im Anschluss an die Insertion.



Abb. 36: Nadelpunktion der RCA unter vorbestehendem Pneumothorax. Leichnam in Rückenlage (Fallnummer 13).

links: vor Punktion (axiale Ebene); mittig: markierte korrespondierende Höhe (sagittale Ebene); rechts: nach Nadelpunktion von ventral (axiale Ebene; hier: schräg-absteigende Nadeltrajektorie).

Vor dem wissenschaftlichen Hintergrund der gegenwärtigen diagnostischen Performance postmortaler Bildgebungs- sowie CT-gestützter Biopsieverfahren in der Todesursachenbestimmung (Blokker et al., 2018), zeigte sich allgemein bei Leichen im Erwachsenenalter die MS-CT-Bildgebung der MRT-Bildgebung überlegen (Roberts et al., 2012).

Es wurde in der vorliegenden Studie teilweise eine deutlich eingeschränkte Kontrastierung im Hirngewebe und damit eine erschwerte Abgrenzbarkeit von Thalamus, Substantia nigra, Bulbus olfactorius und Medulla oblongata im Standardfenster (der hier verwendeten Softwarelösung) beobachtet. Erhebliche Autolyseprozesse (z.B. Fäulnis, Gaseinschlüsse) stellten ebenfalls eine Herausforderung dar.

In der gegenwärtig publizierte Literatur wurden *verminderte* Auflösungsgrenzen der (isolierten) PMCT-Bildgebung, u.a. aufgrund der differenzierten Gewebekontrastierung, ebenfalls beschrieben (Ampanozi et al., 2020; Bolliger et al., 2010). Hier wäre sicherlich für Nervengewebe eine MRT-Bildgebung ein präferierter Lösungsansatz, denn Weichteilgewebe wie bspw. das Gehirn, aber auch die Lungen als auch die Koronarien sollten besser MR-diagnostisch visualisiert werden können (Blokker et al., 2018, 2016; Dirnhofer et al., 2006; Thali et al., 2007; Weustink et al., 2009).

Ob eine MRT-Bildgebung oder ggf. auch Kombination von postmortalen CT- und CT-A (Ampanozi et al., 2020; Guy N Ruddy et al., 2017) als Bildgebungsbasis eine genauere Punktion vor allem der Gefäße und damit das Gesamtoutcome maximiert hätten, lässt sich anhand der vorliegenden Daten nicht ableiten.

Allerdings wurde in den genannten Studien auch deutlich, dass eine Full-Body-MR-Diagnostik postmortal mehr Zeit als ein Full-Body-CT-Scan benötigt.

Im Gegensatz zu den bisherigen minimal-invasiven Ansätzen lassen sich *nur* in einer offenen Autopsie unabhängig von der individuellen Anatomie des Körpers - auch im Fall der hier zuvor genannten besonderen Herausforderungen - noch einfacher Organ- bzw. Gewebeprobe entnehmen (Weustink et al., 2009).

Die Einteilung in vorgeplante Serien kann als Grundvoraussetzung angesehen werden, um eine Nadelakkumulation auf engem Raum und, ggf. resultierend, eine Nadelkollision im Arbeitsprozess zu verhindern.

Unter Verzicht auf eine bildmorphologische Lagekontrolle kann man die Nadelhülsen unmittelbar nach der Biopsie auch (händisch) entnehmen.

Da die Nadelhülsen strikt im Situs belassen wurden, war nicht prüfbar, ob speziell bei Nadelpunktion der Lunge (bei der gelegentlich ein Pneumothorax im Rahmen der Nadelinsertion beobachtet wurde), eine frühzeitige Hülsenentfernung vor Fertigstellung der Lungenserie ein höheres Pneumothoraxrisiko bedingt hätte.

Nour-Eldin et al. (2016) schildern unter Koaxialnadelpunktion bzw. -biopsie der Lunge ein gewisses Risiko. Eine eindeutige technische Alternative ergibt sich anhand der gegenwärtigen Literatur und eigener Erkenntnisse aktuell nicht, da z.B. auch eine Feinnadelbiopsie einen Pneumothorax bedingen kann (Vgl. Nour-Eldin et al., 2016).

Es war von Vorteil, sehr kleine thorakoabdominelle Forschungsgewebe wie (mediastinale) Lymphknoten und dünnsschichtige Gefäßwandabschnitte vor den einzelnen Lungenserien zu punktieren, um so die morphologische CT-Analogie vor dem Hintergrund der Gefahr eines Pneumothorax mit möglicher Situsveränderung möglichst zu erhalten.

Nadelkollisionen traten in der vorliegenden Studie zwar selten auf, sind aber stets eine potentielle Gefahr (Neidhardt et al., 2022).

Einschränkend ist darauf hinzuweisen, dass die vorgestellte Technik nicht immer minimal-invasiv im strengsten Sinne sein konnte, da häufig überlappende Organengrenzen überwunden wurden, um das gewünschte Organ/Gewebe der Wahl (v.a. im Fall von o.g. Gefäßen und Lymphknoten, Nieren, Nebennieren, Uterus/Prostata, ggf. Pankreas und Herzgewebe) bioptisch zu sichern, was neben Pneumothoraces z.B. auch Perforationen des gasgefüllten Darms mit entsprechender Gasentweichung zur Folge haben konnte.

Da potentielle Infektionserkrankungen häufig in einer Autopsie erstmalig diagnostiziert werden (Bolliger et al., 2010), besteht im direkten Umgang mit COVID-19-infizierten Leichen neben einer Eigen- und Fremdkontaminierung (Brandner et al., 2022) potentiell das Risiko der Infektion von Mitarbeiter:innen.

Folgerichtig war/ist auch die persönliche Kontaktzeit zum potentiell infektiösen Leichnam durch eine PMRCTB vermindert. Die hier praktizierte Verwendung von „Body Bags“ stellt offensichtlich einen weiteren Vorteil dar.

In einer vergleichbaren Ausgangslage wie zu Anfang der COVID-19-Pandemie unter den damaligen Bestimmungen des Infektionsschutzgesetzes (Ausschuss für Biologische Arbeitsstoffe, 2020; DGRM, 2020) gäbe es sehr wahrscheinlich keine Alternative mit geringerem Infektionsrisiko, um wissenschaftlich aussagekräftiges Material zu sichern.

Arbeitsschutztechnisch konnte in der vorliegenden Studie ein hoher Sicherheitsstandard unter nicht speziell an höhere Anforderungen des Infektionsschutzes angepassten räumlichen Versuchsbedingungen (keine BSL-3-Räumlichkeit; keine entsprechende Be- und Entlüftungstechnik) mit PSA (Rakislova et al., 2021a, 2021b) realisiert und so ein sicherer und effektiver Arbeitsprozess entwickelt werden.

Unter den Bedingungen der Verwendung von PSA-Einmalmaterial - mit Ankleidung außerhalb des Autopsieraumes und der Teil-Entkleidung im Randbereich innerhalb des Autopsieraumes - als auch der Durchführung von Desinfektionsmaßnahmen für wiederverwendbare Teile wie Koaxialnadeln (zwischen den einzelnen Serien und nach Wechsel der PSA-Kleidung) hat sich das an der Studie beteiligte medizinische und technische Personal (jeweils mindestens zweimalig geimpft) unter den gegebenen Verhältnissen (maximal indirekter Leichenkontakt), testdiagnostisch nachgewiesen, nicht mit SARS-CoV-2 infiziert.

Zumindest hat also keine für eine Infektion ausreichende Kontamination von Mitarbeiter:innen der Studie stattgefunden.

Im Gegensatz zu Brandner et al. (Brandner et al., 2022) wurde in der vorliegenden Studie allerdings keine Materialkontamination untersucht, aber sich an den Hygiene- und Sicherheitsempfehlungen dieser Autorengruppe, die teilweise aus dem gleichen Haus kam, orientiert. Der Eigenschutz spielte also in der vorliegenden Studie eine übergeordnete Rolle und wurde im Workflow berücksichtigt und stets gewahrt.

Im Umgang mit infektiösen, ggf. alternativ im Unglücksfall mit radioaktiv kontaminierten Leichen, könnte man erwägen, eine CT-bildgebungsgestützte, roboterassistierte postmortale Biopsieentnahme in den Dokumentationsprozess der Todesursachenbestimmung zu integrieren, um die diagnostische Lücke der reinen (forensischen) Bildgebung (Ampanozi et al., 2020) durch die auf Gewebeschnitten basierenden Histopathologie zu ergänzen und so weiter zu schließen.

Mögliche Gründe, warum MIA-, vor allem aber robotergestützte Biopsien im Aufgabenfeld der Rechtsmedizin oder klinischen Pathologie bislang nur eine geringe Anwendungsdichte fanden, mögen neben der hohen Validität einer konventionellen Autopsie auch die Kosten- und Kapazitätsstrukturen sein, die wahrscheinlich vor allem in einkommens- und medizinisch-infrastrukturell schwachen, aber auch in westlichen Ländern teilweise schwer umzusetzen sind (regional fehlende Kompetenzcluster, wie z.B. Universitätskliniken; fehlende und/oder geringe Subventions- und Forschungsgelder). Hinzu tritt der Umstand, dass bis 2020 Biohazard(ähnliche)- Bedingungen im Obduktionswesen in pandemievergleichbarer Weise nicht bekannt waren und entsprechend dafür eine geringe Awareness vorlag.

Eine Analyse der Wirtschaftlichkeit i.S. Zeitbedarf sowie entstehender Gesamtkosten (u.a. ausgebildetes Personal zur Freilegung einzelner Organstrukturen) war nicht Ziel der vorliegenden Studie. Die Kostenfrage wird sich jedoch nicht nur in den aufgeführten Entwicklungsländern, in denen die „CaDMIA“- und „CaDMIA-Plus“-Studien durchgeführt wurden, stellen – auch im Setting zukünftiger Pandemien.

Im klinischen Umfeld finden ähnliche Robotersysteme am lebenden Menschen Anwendung (Pîslă et al., 2016). Es lässt sich in diesem Umfeld eine Refinanzierung eines Robotersystems wahrscheinlich wesentlich leichter erreichen.

4.2. Interpretation der Übereinstimmungsraten von annotiertem und biopsiertem Gewebe im aktuellen wissenschaftlichen Kontext

Eine histologische Qualitäts- und/oder Quantitätsanalyse nach Zielgewebe hatte bei anderen Autoren häufig nur begleitenden Charakter (Castillo et al., 2016, 2015; Duarte-Neto et al., 2021; Garcia-Basteiro et al., 2021; Martínez et al., 2016; Möbius et al., 2021; Paganelli et al., 2020) und war im Detail nicht abgebildet.

Der dargestellten Literaturrecherche folgend, handelt es sich vorliegend um die *erste* Proof-of-Concept-Studie, die eine Analyse der Treffgenauigkeit einer CT-gestützten roboterassoziierten postmortalen Biopsie gemessen an der Gewebequalität als auch -quantität an ausgewählten Organen und Geweben im Setting der COVID-19-Pandemie, u.a. an COVID-19-Todesfällen, durchgeführt hat.

Bezogen auf die komplette Studienpopulation und die Grundgesamtheit der durchgeführten Nadelpunktionen, waren unabhängig von Organ- und Gewebeart 68,9% der durchgeführten Erstbiopsien erfolgreich im Sinne einer Übereinstimmung zwischen annotiertem Zielorgan/Zielgewebe und der qualitativen Zugehörigkeit in der histologischen Analyse.

Hohe Zielerreichungsquoten der Erstbiopsien zeigten sich im Uterus (100,0%), Myokard (88,5%), ZNS-Gewebe (88,0%), rechter Oberschenkelmuskulatur (87,5%) sowie Leber (85,7%). Ein wechselhafter Biopsieerfolg zeigte sich beispielhaft in der Lunge mit Erfolgsraten je nach Lokalisation von 58,3%-92,0%. Unzureichende Zielerreichungsquoten zeigten sich bei Gewebezielen mit vergleichsweise kleinen Volumina (Nebennieren bds.: 61,4%, Prostata: 26,3%; Lymphknoten: 40,9%) sowie in den vergleichsweise kleinräumigen Gefäßgeweben mit absteigender/geringer Schichtdicke (Brustaorta: 38,5%; A. pulmonalis: 26,9%; RCA: 26,1%).

Der minimal-invasive Zugang für eine Organpunktion aus der Rücken- bzw. Bauchlage erschien für eine retroperitoneale Lage ausgewählter Organe einfacher, zum Beispiel für Nebennieren, Nieren und teilweise auch das Pankreas, bei dem eine bessere Zielerreichungsquote durch ventralen Zugang nicht erwartet wird.

Für die in dieser Studie annotierten ZNS-Gewebe kann angesichts der Ergebnisse ein hochparietaler intrakranialer Zugangsweg empfohlen werden, da anatomisch bedingt kein alternativer direkter Zugang ersichtlich ist, der sowohl Thalamus, Substantia Nigra, Kleinhirnlogge als auch frontales Großhirngewebe erreichen kann.

Es wurden im Anschluss an die Erstbiopsien bei makroskopisch nicht sicher dem Zielgewebe zuzuordnenden Gewebeproben und auch bei sogenannten „leeren Stanz“ häufig Wiederholungsbiopsien und in ausgewählten Fällen Korrekturbiopsien durchgeführt. Die Erfolgsquote in Bezug auf das maximal erreichte Ergebnis aller durchgeführten Biopsien im Sinne einer Übereinstimmung zwischen Annotations-Zielorgan/-Zielgewebe und der realen Gewebediagnose in der histologischen Analyse der entnommenen Gewebeproben lag organunabhängig bei 78,3%.

Die höchsten Zielerreichungsquoten wurden bei diesem Ansatz unter Einbezug von Wiederholungs- und Korrekturbiopsien in der rechten Oberschenkelmuskulatur (95,8%), der Leber (92,8%), im Myokard (92,3%), im Gehirn (92,0%) als auch in der Lunge (kumulativ 86,8%) erzielt, stiegen also bis auf Werte um 90,0%.

Besonders eine Korrekturbiopsie kann eine geeignete Ergänzungsmöglichkeit zur PMRCTB sein. In Einzelfällen konnten Korrekturbiopsien offensichtlich ungenaue Nadelpplatzierungen ausgleichen, allerdings im Vergleich zur robotergeführten Erstbiopsie ohne wesentlich höhere Erfolgsquoten bei kleinen Geweben zu erzielen (siehe Vgl. Tab. 8 und Abb. 19). Diese Optimierung ist bei *manueller* Durchführung stets anwenderabhängig, auch wenn durch die vorausgegangene roboterassoziierte Nadelpunktion eine Nähe der Nadelspitze zum Zielgewebe gewährleistet war und CT-Bildgebungskontrollen (regelmäßig) stattfanden. So betrug die isolierten Erfolgsraten der Korrekturbiopsie für carina-/hilusnahe Lymphknoten (n=4) 50% ($\Delta\%$ (Korrekturbiopsie-Erstbiopsie)= +9,1), für die A. pulmonalis (n=6) 66,7% ($\Delta\%$ (Korrekturbiopsie-Erstbiopsie)= +43,6), für die RCA (n=8) 25% ($\Delta\%$ (Korrekturbiopsie-Erstbiopsie)= -1,1) sowie 20% ($\Delta\%$ (Korrekturbiopsie-Erstbiopsie)= -18,5) für die Brustaorta (n=5). Publierte Studien, die einen Vergleich zulassen, gibt es derzeit nicht.

Es kann davon ausgegangen werden, dass selbst bei klinisch punktionserfahrenem Personal bei sehr kleinem Gewebeziel keine wesentlich höheren Erfolgsraten

auftreten würden, da die frei händische Korrektur an Hülse/Nadelhals im Situs schon unter Kleinstbewegungen in der X-, Y-, und/oder Z-Ebene eine deutliche Positionsänderung der Nadelspitze in der CT-Bildauswertung verursachte.

Unser Patientenkollektiv war in Geschlecht, Körpergröße und Gewicht (s. [Tab. 1](#)) variabel und hier mit wahrscheinlich repräsentativer Streubreite geeignet für die Feststellung der Protokollperformance.

Viele Leichen des Studienkollektivs entsprachen für beide Geschlechter morphologisch der bis dato publizierten körperlichen Konstitution (gemessen am BMI) einer an COVID-19 verstorbenen Person in Hamburg (Edler et al., 2020; Fitzek et al., 2021), sodass an die Versuchsdurchführung gestellte reale Herausforderungen, wie die Biopsiedurchführung an adipösen Leichen und eine stanzbiopsische Sicherung von pathologischem Lungengewebe (auch mit Entzündungsinfiltraten) technisch berücksichtigt wurden.

Der histologische Auswertungsprozess in der gegenwärtigen Studie orientierte sich an der in der Literatur beschriebenen histologischen Zellarchitektur der jeweiligen Organe und Gewebe mit dem Fokus auf Zielgewebe in den jeweiligen Präparaten (Geller und Horowitz, 2014; Welsch und Sobotta, 2005).

Es konnte organspezifisch Forschungsgewebe im Vergleich zu Rakislova et al. (2019) mit ähnlicher methodischer Auswertung (dort: digital eingescannte histologische Präparate; Intraobserver-Variabilität wahrscheinlich durch Einzelauswertung durch einen Mediziner), aber deutlich abweichender Auswertungsmethode (randomisiert jeweils 25 Präparate aus 4 verschiedenen Kompetenzzentren (n=100); unterschiedliche Skalierung, vierstufige Kategorisierung und offensichtlich eingeteilt in kategorielle Längenmaße) von guter histologischer Qualität und Quantität aus allen Zielorganen bzw. Zielgeweben im Verlauf gesichert werden.

Auch die Ergebnisse der organunabhängigen Zielgewebeübereinstimmungsanalyse unterscheiden sich nur um ca. 4%. So benennen die Autor:innen in ihrer Studie 73% der Gewebeproben, die eine Gewebezuordnung zuließen, in der eher qualitativen als quantifizierenden Zielgewebeanalyse als „ausreichend“ (Kategorie 3) oder „reichlich“ vorhanden (Kategorie 4). Demgegenüber stehen die vorliegenden Ergebnisse der quantitativen Analyse der gesicherten Zielgewebe (s. [Tab. 10](#)) mit einer Erfolgsquote von 68,9% - eine nur geringfügig kleinere Erfolgsquote.

Die Biopsiestanze des in der vorliegenden Studie angewendeten Nadelsystems konnte herstellungsbedingt im Idealfall einen Gewebeabschnitt von maximal 2 cm Länge heraustrennen. Eine exakte, lineare Ausmessung der histologischen Proben wurde in der vorliegenden Studie nicht durchgeführt.

Anhand der vorliegenden Ergebnisse (s. Vgl. [Tab. 9](#) und [Tab. 11](#)) lässt sich schlussfolgern, dass sich mit abnehmender Größe der Zielorgane bzw. Zielgewebe auch der Anteil an Zielgewebe in den Biopsaten verringert und im Umkehrschluss der Anteil an anderem, nicht dem Zielgewebe entsprechendem Gewebe der unmittelbaren anatomischen Umgebung zunimmt – entsprechend der Erwartung.

Je nach Quer- und Anschnitt im Verlauf der Projektionstrajektorie war ein gewisser Anteil an Fremdgewebe insbesondere bei Gefäß- als auch Lymphknotenbiopsaten typisch (s. [Tab. 10](#)).

Im Gegensatz zu Rakislova et al. (2019) wurde in dieser Arbeit im Rahmen der Organgrößenanalyse nur die quantitative Menge der qualitativ *erfolgreichen*

Stanzbiopsate der Erstbiopsie betrachtet, um zu veranschaulichen, wieviel Zielgewebe pro Zielorgan zu verzeichnen war.

Demgegenüber steht die Kategorie 0 = „kein Zielgewebe vorhanden“ von Rakislova et al. (2019), die keinen adäquaten Direktvergleich erlaubte, da sie dadurch faktisch Fremdgewebe (mit)kategorisierte.

In Anlehnung an D’Onofrio et al. (2020) wurde anhand der angefertigten Präparate ebenfalls deutlich, dass die Gewebegröße im Sinne eines stanzbiopsischen Gewebezyllinders mit maximal 2 cm Längendurchmesser lediglich einen kleinen Teil der Zellverbandsarchitektur des jeweiligen Organs bzw. Gewebes darstellen kann.

87% der Objektträger (n=100) waren bei Rakislova et al. hinsichtlich ihrer histologischen Qualität „akzeptabel“ oder „ausgezeichnet“. Demgegenüber stehen die Ergebnisse dieser Arbeit mit 83,9%; allerdings auf Basis einer deutlich höheren Präparateanzahl (n=543 erfolgreich bei einem Gesamtkollektiv von n=647).

Die hier vorliegenden Präparate waren zur histologischen Beurteilung im Mikroskop qualitativ verwertbar und wären für eine forensische bzw. histopathologische Routineuntersuchung geeignet. Eine Gesamtanzahl an biopsischen Gewebepunktionen im Verhältnis zu den final gesicherten histologischen Präparaten wurde bei Rakislova et al. (2019) nicht genannt.

Außer Latten et al. (2019), eingeschränkt auch Duarte-Neto et al. (2019, 2021) und Aghayev et al. (2008), haben andere Autoren jeweilige, in ihre Studien eingeschlossene Organe offensichtlich *mehrfach* (manuell) biopsiert (Aghayev et al., 2007, 2008; Bolliger et al., 2010; D’Onofrio et al., 2020; Fariña et al., 2002; Rakislova et al., 2019). Folgerichtig müsste sich dadurch zumindest die Wahrscheinlichkeit erhöhen, das gewünschte Gewebe biopsisch zu sichern. Ein Vergleich der histologischen Ergebnisse im Sinne einer Übereinstimmungsanalyse bezüglich des Erfolgs von Erstbiopsien war hier ebenfalls erschwert.

Eine PMRCTB in die belüftete Lunge oder in Gefäßlumina als auch bei eingetretenen Autolyseprozessen, wie beispielhaft in das atrophiierte Pankreas, führte oftmals zu leeren Stanzen.

Regionale Fehlpunktionen u.a. dieser Organe wurden allerdings auch von Autoren in vergleichbaren Studien (Duarte-Neto et al., 2021; Latten et al., 2019) sowie a.e. autolysebedingt (Vgl. Bolliger et al., 2010) publiziert.

In der vorliegenden Arbeit fand jede Punktion Berücksichtigung in der statistischen Auswertung, auch bei fehlender oder dürftiger histologischer Materialgewinnung.

Die organspezifische Gewebedichte als Einflussparameter war kein Untersuchungsgegenstand. Gewebedichtere Organe wie die Leber waren erfolgreicher zu biopsieren als weniger gewebedichte wie beispielweise die Lunge und das Pankreas.

Die Analyse der Daten in dieser Studie fokussiert im Vergleich zu Bassat et al., 2021; Blokker et al., 2016; Möbius et al., 2021; Paganelli et al., 2020 allein auf den Sicherungserfolg von histologischen Präparaten (ohne weitere diagnostische Untersuchungsmethoden/-ziele auszuschließen).

Je höher der Fremdgewebeanteil in minimal-invasiven Stanzbiopsien ist, desto weniger wäre eine anschließende, adäquate histopathologische Analyse für z.B. weiterführende Ziele wie die Todesursachenbestimmung möglich.

Beispielhaft stand bei COVID-19 die Lunge im Mittelpunkt, häufig bei an/mit COVID-19-Verstorbenen in ihrer Morphologie computertomographisch auffällig (Lai et al., 2020).

Fariña et al. konnten in der US-gestützten bioptischen Sicherung von Organgeweben, mit Ausnahme von kardiovaskulärem und tracheobronchialen Gewebe, aus der Leber, der Milz, der Lunge und den Nieren sowie dem Gehirn in 100% der Fälle Gewebe zur histologischen Analyse gewinnen. Herzgewebe wurde dagegen in nur 92% der Fälle gesichert (Fariña et al., 2002).

Im direkten Vergleich sind Erfolgsraten in der hier vorliegenden Studie zwar niedriger, es gilt aber zu berücksichtigen, dass es sich bei Fariña et al. (2002) um klinisch versierte US-Spezialisten handelt und das Ultraschallgerät grundsätzlich seit Jahrzehnten als Punktionsmethode an einer Vielzahl von Organen etabliert ist. Auch lag in der hier vorliegenden Studie keine klinische Zertifizierung als Eingangsqualifikation vor.

Im Gegensatz dazu konnte in der hier vorgestellten Studie technik- und materialbedingt durch die Stanzkerbe allerdings häufig deutlich mehr Gewebe aus dem lokalen Zellverband herausgetrennt werden, was lokal einen größeren Spielraum zur Gewebesicherung zulässt. Dies ermöglicht potentiell auch eine bessere Repräsentativität des Biopsats.

Auch in jüngerer Vergangenheit fanden sich hohe Erfolgsraten in der US-gestützten Gewebebiopsie, so bei Duarte-Neto et al. (2019) mit repräsentativen Gewebeproben aus den Lungen mit 88%, der Leber mit 100%, den Nieren mit 94%, der Milz mit 82% sowie dem Herzen mit 76%. Die vorliegenden Ergebnisse der Übereinstimmungsanalyse waren im direkten Vergleich oft ähnlich hoch, aber teilweise auch deutlich geringer (s. Vgl. Tab. 8).

Auch wurde in diesen Vergleichsstudien kein Fokus auf eine streng anatomisch definierte regionale Punktion innerhalb einzelner Organe (z.B. gezielte Lungenlappenpunktion zentral/peripher) gelegt (s. Vgl. Tab. 2). Dieser Umstand erhöhte mutmaßlich in den Referenzstudien gerade bei größeren Organen deutlich die Anzahl an übereinstimmenden Präparaten.

In der Literatur fanden sich auch Hinweise, dass eine minimal-invasive Sicherung von Lungengewebe nicht immer effizient und somit organrepräsentativ war (Castillo et al., 2016, 2015). Teilweise konnte das Lungengewebe nicht bioptisch gesichert werden (Duarte-Neto et al., 2019).

Die Probenanzahl (n) war in den zitierten Studien der genannten Autoren deutlich geringer, häufig die Organauswahl auf die größeren Schlüsselorgane beschränkt und damit die definierten Zielstrukturen weniger komplex zu punktieren.

Aktuelle, diesbezüglich methodisch ähnlich protokollbasierte mit teilweise vergleichbaren Übereinstimmungsraten an COVID-19 infizierten Leichen fanden sich lediglich in der Folgestudie von Duarte-Neto et al. (2021).

Dort wurden die höchsten Übereinstimmungsraten der Probenentnahme in Leber (98,7 %) und Herz (97,5 %) erreicht, gefolgt von der Milz (90,3%), der linken Niere (71,8%) sowie der rechten Niere (71,3%). Das Gehirn zeigte eine Übereinstimmungsrate von 100%.

In der Subanalyse der vorliegenden Studie war die Erfolgsrate der paarigen Niere im direkten Vergleich teilweise sogar höher (85,1%) und die der Milz (83,3%)

gleichwertig (s. Vgl. Tab. 9). Große und paarige Organe wurden mit vergleichsweise höherem Zielgewebeanteil punktiert

Mögliche Ursachen für die in Duarte-Neto et al. (2021) genannte Übereinstimmungsrate der Niere wurden in deren retroperitonealer Lage gesehen (vor dem Hintergrund der wahrscheinlich einseitigen Punktionsverhältnisse, d.h. nur aus der Rückenlage heraus (Duarte-Neto et al. (2019, 2021))).

So hatten auch Brook et al. (2021) eine geringere Erfolgsrate (n=3/5; 60%) in der US-gestützten, frei händischen bioptischen Gewebesicherung der retroperitonealen Niere, ihrer Meinung nach u.a. bedingt durch einen anterioren Zugang (Leichen in Rückenlage), der Körpermorphologie- und -länge (u.a., am ehesten autopsietisch-bedingter Druckdeformitäten, großer Körper- bzw. Thoraxhabitus) und Organmorphologie (krankheitsbedingte atrophische Nieren, Brook et al., 2021). Demgegenüber steht allerdings der o.g. Biopsieerfolg für Nierengewebe mit 94% in der Vorläuferarbeit von Duarte-Neto et al. (2019).

Ursächlich für Differenzen erscheint die in den Vergleichsstudien angesprochene stets anwenderabhängige Life-View-Punktionsdurchführung.

Die Einteilung der Lunge in Unterregionen/Kompartimente (im Sinne einer anatomischen Lage- und Richtungsbezeichnung) für eine lokale Gewebebiopsie ist bei Duarte-Neto et al (2021) nicht identisch mit dem vorliegenden standardisierten Protokoll, entsprach aber einer komplexeren Einteilung. Auch das Gehirn wurde punktionstechnisch nicht im Hinblick auf anatomische Substrukturen berücksichtigt. Die Autoren erzielten Übereinstimmungsraten bezogen auf die Lunge zwischen 80,5 % und 89,1%. Während durchweg Übereinstimmungsraten über 80% pro eingeteiltem Lungenabschnitt berichtet werden (Lunge gesamt: 85,6 %), weichen die vorliegenden Erfolgsquoten in den Lungen im linken peripheren Oberlappen (59,1%), im rechten peripheren Oberlappen (69,6%) sowie im rechten peripheren Lungenunterlappen (58,3%) und dem rechten Lungenmittellappen (68,2%) deutlich ab. Mögliche Erklärungsansätze waren - neben bereits genannten manifesten Pneumothoraces - minimale periphere Mantelpneumothoraces, die im Situs teilweise eine anatomische Konsequenz haben und so die ursprünglichen Annotationen unterlaufen können.

In unserer Studie zeigte die Lunge in ihrer anatomischen Lappengliederung zusammenfassend folgende Streubreite an Biopsieerfolgsraten: von o.g. 58,3%-75% in den peripheren Anteilen der Lungenober- und Unterlappen, bis 68,2% bezogen auf den rechten Lungenmittellappen sowie 72,0%-92,0% für die zentralen Anteile der Lungenober- und Lungenunterlappen.

Als weitere mögliche Ursachen für die im direkten Vergleich teilweise abweichenden Ergebnisse können, neben unterschiedlichen Studienkollektiven (u.a. BMI, PMI), auch andere, ggf. interindividuelle Wirkungszusammenhänge (Drehbewegungen und Positionsveränderungen der Leichen in Bezug auf die Position des Untersuchers; wechselnde, individuelle Zugangswege zugunsten einer erleichterten Biopsie) gelten sowie ein Publikationsbias (theoretisch denkbar wären bspw. nicht gekennzeichnete Mehrfachbiopsien, die Wertung von nur im Endergebnis erfolgreichen Biopsien, fehlende differenzierte Einteilung der Organe in kleinere Zielareale bzw. Fokus auf mittelgroße bis große Organe als Ursache möglicher Erhöhung der Erfolgswahrscheinlichkeit, schließlich undefinierte bzw. nicht präzise beschriebene Zugangswege bzw. Durchführungstechnik).

Als zusammenfassender Teilaspekt ist eine histologische Zell- und Gewebeanalyse im Rahmen einer Autopsie, neben einer Krankheits- und Todesursachenbestimmung, u.a. auch wichtig zur Qualitätssicherung.

Vor dem Hintergrund einer weiterführenden histologischen Untersuchung, auch kontextunabhängig, erscheinen die hier vorliegenden Ergebnisse der Übereinstimmungsanalyse der arteriellen Gefäßgewebe der Erstbiopsien (23,1% für die A. pulmonalis, 26,1% für die RCA und 38,5% für die Brusttaorta), der hilusnahen Lymphknoten (40,9%) sowie der Prostata (26,3%) allerdings unzureichend. Auch Wiederholungs- und Kontrollbiopsien führten hier nicht regelmäßig zu einer deutlichen Zunahme der jeweiligen Erfolgsquoten (s. Vgl. [Abb. 16](#) und [Abb. 19](#)).

US-gestützte Skalpelinzisionen (bis zu 3 cm) und -Dissektionen, auch im Brustkorbbereich als Zugang zum Herz-/Lungengewebe, bei der Sicherung von u.a. auch langstreckigen Gefäßgewebe wurden zwar vorbeschrieben (Duarte-Neto et al., 2021), entsprechen sicherlich einem geeigneten Lösungsansatz, sind aber keine „minimiert invasive“ Biopsietechnik. Wie bei einer konventionellen Autopsie wird das Gewebe hier unter direkter Sicht bioptisch entnommen.

Trotzdem wurden an Verstorbenen mit u.a. metastasierenden Erkrankungen selten prominente Lymphknoten in-situ minimal-invasiv gesichert (Blokker et al., 2016). Dies relativiert das auf den ersten Blick defizitäre Ergebnis der hilusnahen Lymphknoten (40,9%), denn bildmorphologisch war dieses Gewebe in einer PMCT oft visuell abgrenzbar und technisch besteht die Möglichkeit, es robotergestützt genau zu punktieren. Hier muss allerdings berücksichtigt werden, dass nach Nadelinsertion bildmorphologisch aufgrund fehlenden Live-Views Verschiebungsartefakte entstanden, da Lymphknoten v.a. in axialer Richtung durch die Nadelspitze aus ihrer Ausgangslage heraus verschoben wurden.

Dies steht im Einklang mit den Ergebnissen anderer Autoren, die veranschaulichten, dass Insertions- und Reibungskräfte zu einer Organverformung mit resultierender, abweichender Nadelplatzierung führen können (Butnariu et al., 2017; Cleary et al., 2006).

Demgegenüber steht, dass Gewebedeformationen unter einem konstanten Nadelinsertionsprozess reduziert werden können (Pislă et al., 2016).

Die geringe prostataspezifische Erfolgsquote von 26,3% in der Erstbiopsie kann hier im Zusammenhang mit dem suprapubischen Zugangsweg mit einer kраниokaudalen, transvesikalischen Stichrichtung (s. [Abb. 37](#)) gesehen werden. So imponierte stets ein hoher Mischgewebeanteil (häufig Blasenwand) in der Mehrzahl der Präparate, unabhängig davon, ob Prostatagewebe schlussendlich gesichert wurden.

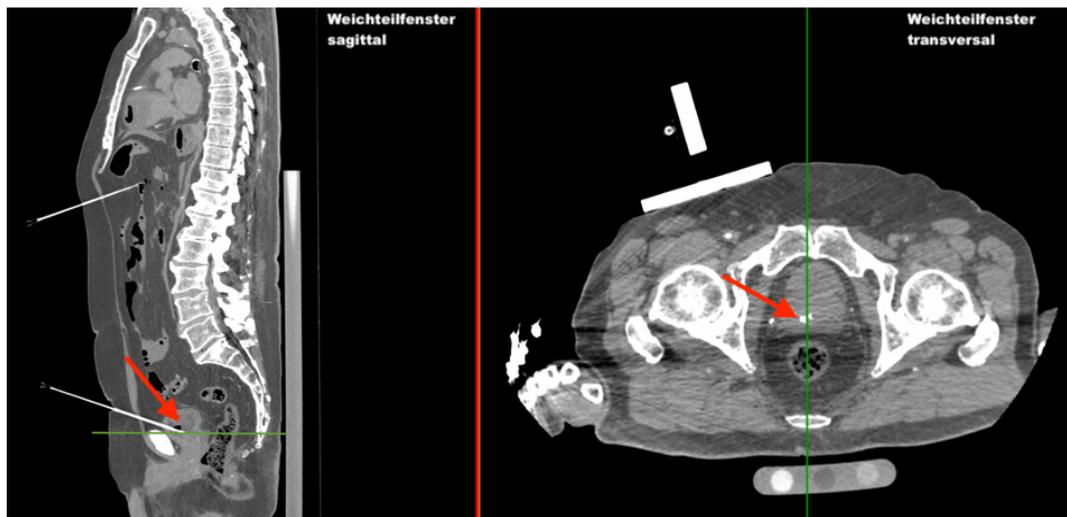


Abb. 37: Kontroll-CT nach missglückter Prostatabiopsie.

Fallnummer 24: Leichnam in Rückenlage auf beiden Bildern. Links: Der kraniokaudale Stickwinkel von ca. 15-20 Grad zur Horizontalebene wird deutlich. Von ventral in dorso-kaudaler Stichrichtung zur Prostata über das knöcherne Os pubis hinweg lag die Nadel in der ventrokaudalen Blasenwand (die apikal dargestellte Nadelhülse bezieht sich auf ein anderes Organ). Rechts: korrespondierende Axialebene. Die Nadelspitze in der ventrokaudalen Blasenwand ist hier schichtgebunden als weißer, rundlicher Punkt erkennbar (gekennzeichnet durch rotes Pfeilsymbol, Achsenebene in grüner Farbe).

Da die bioptische Gewebesicherung als diagnostischer Goldstandard zur Bestimmung von Pathologien gilt (Wichmann et al., 2008), ist eine Gewebeentnahme zur weiterführenden histopathologischen Untersuchung auch in der Rechtsmedizin unentbehrlich und somit essentieller Gegenstand eines jeden Autopsieverfahrens.

Wenn man bedenkt, dass kardio-pulmo-vaskuläre Veränderungen zu den Haupttodesursachen in Deutschland beitragen und diese Gewebe in der entsprechenden Ursachenaufklärung eine hohe Bedeutung haben (Statistisches Bundesamt (Destatis), 2015. Todesursachen in Deutschland), sind die Erfolgsraten für diese Zielgewebe zusammenfassend nicht als zufriedenstellend anzusehen.

Wenn allerdings bioptisch gesichert, bestand anhand der qualitativ hochwertigen Proben die Möglichkeit, in Zusammenschau mit den bildgebenden Befunden der CT-Bildgebungstechnik auch disseminiert manifestierte Erkrankungen z.B. des Nervensystems, eine Pneumonie in verschiedenen Lungenlappen oder auch invasive Tumorerkrankungen histopathologisch zu untersuchen. Dies konnte auch für größere Areale eines Organs/ Gewebes durch mehrfache, bildgebungsdatengebundene Biopsien eines im Forschungsinteresse stehenden jeweiligen Organes als klarer Vorteil dokumentiert werden.

Folgerichtig müsste bei insuffizienter Gewebesicherung sodann eine konventionelle Autopsie durchgeführt werden, ggf. in abgewandelter Version (Rakislova et al., 2021a, 2021b) oder aber sogar, aufgrund von Arbeitsschutz- sowie Infektionsschutzbestimmungen (Ausschuss für Biologische Arbeitsstoffe, 2020; Loibner et al., 2021; Wilson und Chosewood, 2009) trotz ggf. widerstreitender Meinungen (Keten et al., 2020) auf eine weiterführende forensische/pathologische Untersuchung und somit auf ein medizinisches Ergebnis verzichtet werden. Ohne Gewebeproben ließen sich sodann in einem medizinischen Bedarfsfall (z.B. COVID-19-Pandemie) keine histopathologischen Aussagen treffen.

Die Übereinstimmungsraten der durch minimal-invasive versus konventionelle Autopsien festgestellten Todesursachen war zwar bis dato vielversprechend (Blokker et al., 2016; Bolliger et al., 2010; Castillo et al., 2017, 2016; Latten et al., 2019; Roberts et al., 2012; Weustink et al., 2009) und eine Absicherung von Todesart und -ursache steht im Hauptinteresse einer typischen Routine-Autopsie in der Rechtsmedizin, aber oft sicherten viele dieser MIA – Verfahren eher *unspezifisch* Gewebeproben verschiedener Organe, primär in freihändiger Blindpunktion (Castillo et al., 2017; Foroudi et al., 1995; teilweise in Paganelli et al., 2020; Terry, 1955; teilweise in Weustink et al., 2009).

Da im Rahmen einer konventionellen Autopsie alle drei Körperhöhlen geöffnet werden (Edler et al., 2020) und so eine nahezu freie Sicht auf alle Organe entsteht, erscheint es hier naturgemäß deutlich einfacher, Proben für jeden Untersuchungszweck zu sichern; eine vergleichbare Gesamtübersicht kann in einer PMRCTB nicht erreicht werden (Edler et al. 2020).

Neben der Todesursachenbestimmung beantwortet eine konventionelle Autopsie zuverlässiger spezifische Fragestellungen, wie z. B. Ausdehnungs- und Metastasierungsgrad von Tumorerkrankungen, die Qualitätsbeurteilung von chirurgischen Therapiemaßnahmen oder die Bestätigung radiologischer Befunddokumentationen (Latten et al., 2019).

Unter den Rahmenbedingungen einer pandemischen Ausnahmesituation mit erhöhter Infektionsgefahr stellt sich die hier vorgestellte Methode jedoch als eine geeignete Alternative zu einer konventionellen Autopsie mit minimierter Kontamination des Biopsiematerials primär zum Aufbau von umfangreichen Gewebe-Biobanken dar.

Um einen potenziellen Nutzen des vorgestellten technisch nahezu anwenderunabhängigen RPMB-Systems zur bioptischen Gewebesicherung im Rahmen einer MIA als Alternative zu einer konventionellen Autopsie zu gewährleisten, sollten vorab der klinisch- pathologische/ ggf. forensische Kontext, das diagnostische Ziel, die biologische Sicherheitsstufe als auch die Fallkriterien der Verstorbenen (morphologischer Leichenzustand, BMI, Infektiosität, PMI) definiert sein.

4.3. Erfolgsquoten von Erst-, Wiederholungs- sowie Korrekturbiopsien im Vergleich

4.3.1. Erst- und Wiederholungsbiopsie im Vergleich

Da durch die Robotik die Position der Nadelhülse zumindest theoretisch millimetergenau im Situs beibehalten wird (Gerlach et al., 2021; Neidhardt et al., 2022), konnten wir ohne höheren Arbeitsaufwand eine erneute Biopsie - hier Wiederholungsbiopsie genannt - bei ausbleibender makroskopischer Gewebeübereinstimmung durchführen, sofern eine zielnahe Organ-/Gewebelage der Nadel vorlag. Insgesamt waren allerdings nur 27,5% aller Wiederholungsbiopsien erfolgreich.

In Zusammenschau mit den korrespondierenden CT-Kontrollbildern ist möglicher Grund, dass durch eine Stanze im Rahmen der Erstbiopsie in der Regel bereits Gewebe aus dem intakten Zellverband herausgetrennt wurde (beispielhaft hier: Myokard). Auch bei weniger dichten bzw. häufig postmortal zur Erweichung neigenden Geweben, wie beispielhaft ZNS-Gewebe, war im Zweiversuch dann teilweise bioptisch keine solide Gewebemenge mehr heraustrennbar.

Neben dem Gehirn zählt auch die Milz zu den autolyseanfälligen Organen (Hostiuc et al., 2017) mit der Konsequenz analoger Beobachtungen auch in der vorliegenden Studie.

Hinzu kommt, dass sich die Nadelhülsen teilweise auch in einem (flüssigkeits-, ggf. postmortal gasgefüllten) Gefäßlumen oder in einem Pneumothorax-bedingten, luftgefüllten Leerraum befanden. Auch bildmorphologisch abgrenzbare intraparenchymatöse Luft-/Gaseinschlüsse (DD beginnende Autolyseprozesse) als Organartefakte verhinderten gelegentlich eine erfolgreiche Biopsie.

Lohnenswert war eine Wiederholungsbiopsie in der Lunge (siehe Abb. 15), auch wenn periphere Anteile des linken Lungenober- sowie -unterlappens weiterhin erschwert zu sichern waren.

Der Outcome der Gefäßgewebeproben war in der Subgruppenanalyse mit einer Erfolgsrate von 21% ebenfalls gering. Die Brustorta, im gegenwärtigen Protokoll das Gefäß mit dem größten Gefäßlumen, als auch hilus- bzw. carinanahe Lymphknoten waren durch eine Wiederholungsbiopsie nicht erfolgreich zu sichern.

Zusammenfassend lässt sich bei kleinen (Gefäß-)Geweben empfehlen, dass es bei erfolgloser Erstbiopsie von Vorteil ist, eine auf neuer Annotation bzw. Koordinaten basierende Nadelpunktion durchzuführen bzw. ggf. direkt in eine freihändige Korrekturbiopsie überzugehen.

4.3.2. Erst- bzw. Wiederholungsbiopsie und Korrekturbiopsie im Vergleich

Anhand der Ergebnisse wird deutlich, dass generell eine Korrekturbiopsie zur Gewebesicherung offensichtlich lohnenswert ist (χ^2 (df=3)=42.79, $p<.0001$), Cramér-V = 0,557, standardisiertes Residuum = +2.94). Eine (manuelle) Korrekturbiopsie kann aus dem Workflow heraus gewebespezifisch erfolgreich sein.

Trotz dieser anwenderabhängigen Methode, welche zusätzlich Zeit, personelle Kapazität, auch in Form von Training/Schulung, Erfahrung und Konzentration sowie ggf. eine erneute CT-Kontrollbildgebung erfordert, ließ sich ein zuvor nicht robotikgestützt zu sicherndes Organgewebe kumulativ in insgesamt 69,6% (48; n=69) durch Korrekturbiopsien unabhängig von dem Ergebnis der Erstbiopsie sichern. Darauf entfielen allerdings 25% (12; n=69) bereits auf ein erfolgreiches Ergebnis der korrespondierenden Erstbiopsie, die teils nur zur weiteren Optimierung wiederholt worden war. Dies spiegelt eine primär bereits zielgenaue Lage der Hülse wider. Im Gegensatz zu Aghayev et al. (2008) wurde damit eine vergleichsweise hohe Zielgewebeübereinstimmung durch eine manuelle Korrekturbiopsie realisiert.

Eine manuelle Korrektur der Nadelendposition ist im Vergleich zu einer neuen robotergeführten CT-Punktion zwar zeitlich schneller durchführbar, bleibt als anwenderabhängiges Verfahren aber qualitativ zurück, da es sich in Einzelfällen (im CT-Bildvergleich messtechnisch nachvollziehbar) um relevante Millimeterbewegungen (Seiten- bzw. Ebenenverschiebung gegenüber Erstbiopsie) der Nadelspitze handelte. Eine konstante Reproduktion von Gewebeschnitten mit histologisch übereinstimmendem Zielgewebe erscheint sodann bei fehlender intracorporaler Sichtverbindung fraglich.

Vor dem Hintergrund der Ergebnisse der Korrekturbiopsien der stets größenvariierenden carina- bzw. hilusnahe Lymphknoten (stets Mischpräparate aus lymphoretikulärem Gewebe und anteilig Fett-/Gefäß- sowie Bindegewebe) empfiehlt sich

eine Korrekturbiopsie vor allem, wenn Lymphknotengewebe bildmorphologisch deutlich abgrenzbar ist.

Am Beispiel der A. pulmonalis wurde deutlich, wie erfolgreich eine manuelle Korrekturbiopsie sein kann. Alle durch sie gesicherten histologischen Präparate mit enthaltenem Zielgewebe A. pulmonalis waren Mischgewebe mit unterschiedlichen Gefäßwandanteilen des anatomischen Gefäßwandaufbaus. Retrospektiv in den korrespondierenden Kontroll-CT's konnte oft nicht eindeutig nachvollzogen werden, warum in der Erstbiopsie kein entsprechendes Gefäßgewebe gesichert worden war. Als Erklärungen können der Eintritt in das Gefäßlumen, die vollständige Perforation durch das Gefäß hindurch sowie sicherlich auch ein durch die schnelle Stanzbewegung bedingtes unvollständiges Einfassen von Gewebe in den Stanzzyylinder dienen. So war in drei Fällen dieser n=6 durchgeführten Korrekturbiopsien die korrespondierende Erstbiopsie zuvor eine „leere Stanze“.

In einem dieser Fälle einer vorausgehend „leeren Stanze“ war CT-bildmorphologisch auch in der korrespondierenden Korrekturbiopsie keine bioptische Sicherung von Zielgewebe möglich. Es wurde wahrscheinlich durch den Einstichvorgang der 1. Korrekturbiopsie ein Pneumothorax erzeugt, sodass eine ausreichende CT-Bildbeurteilung nicht mehr möglich war.

In den zwei weiteren Fällen hat bildmorphologisch die Stichrichtung axial gepasst, aber die Nadelspitze war weiter als 2 cm von dem Gefäß entfernt. Hier kann die Begründung sowohl in der bereits erwähnten Accuracy-Limitation des Robotiksystems liegen als auch in einem Effekt des begleitenden Gewebewiderstandes im Rahmen der Nadelinsertion begründet sein.

Durch manuelles Geschick im Rahmen einer Korrekturbiopsie war eine Gewebesicherung der A. pulmonalis also vor dem Hintergrund einer soliden Systemaccuracy in der initialen Erstbiopsie möglich, vor allem bei einer geringen 3D-Seitabweichung aus der initialen Nadelposition heraus.

Trotz der inhomogenen Ergebnisse der Korrekturbiopsie der RCA mit dem geringen Outcome von nur 25% Erfolgsquote sollten die Koronarien wesentlicher Bestandteil einer histologischen Untersuchung im Rahmen einer MIA sein, vor allem bei ggf. Fokus auf eine Todesursachenbestimmung. Hier können allerdings häufige Korrekturbiopsien notwendig werden, ggf. Serien, die in vorliegender Studie auf maximal zwei Versuche limitiert worden waren. Statistisch Berücksichtigung fand nur die jeweils erste Korrekturbiopsie.

Eine Erklärung für die mit 20% als gering einzustufende histologische Erfolgsquote der Korrekturbiopsie der großvolumigen Brusttaorta fand sich zum einen in der tief thorakalen, prävertebralen Lage im Situs begründet. Der Einstich war stets transabdominell, die Leiche also in der Rückenlage positioniert. Neben interkostaler Nadelinsertion mussten die Haut und ihre einzelnen Bestandteile, das Rippenfell, anteilig der Lungenflügel in den Recessus und schließlich das Retroperitoneum bis zur Brusttaorta überwunden werden. Eine intrakorporale Nadelabweichung war bei langer Wegstrecke besonders leicht möglich (Neidhardt et al., 2022) und teilweise CT-bildmorphologisch nachvollziehbar. Interindividuell ließ sich durch unterschiedlich breite Thoraces der BMI-variablen Probanden ein mögliches Prozesshindernis erkennen (siehe Vgl. [Abb. 39](#)). Hier wäre eine längere Koaxialnadel mit mindestens 19 cm Einstichtiefe von möglichem Vorteil, ggf. auch ein alternativer Zugangsweg. Anatomisch möglich wäre ein substernaler Zugang, wahrscheinlich aber technisch erschwert durch randständigen Knorpel des Sternums. Ebenfalls denkbar

wäre ein Zugangsweg in der Bauchlage, bspw. paravertebral links durch den Rippenzwischenraum. Auch scheint schon in der Annotation nur ein tangentialer Gefäßanschnitt sinnvoll, um nicht zwangsläufig das Gefäßlumen zu punktieren. Hierzu müssen weitere Versuche in tangentialer Stichrichtung mit steilem Einstichwinkel durchgeführt und ausgewertet werden, um zu einer Empfehlung zu gelangen.

Die Zielpräzision für Lungengewebe bzw. einzelne Lungenlappen lag bei 100 %. Bildmorphologische Gründe einer frustranen Erstbiopsie bzw. ggf. Wiederholungsbiopsie waren neben den bereits genannten Gründen (s. beispielhaft [Abb. 38](#)) einerseits sicherlich Hypostase bedingte intrapulmonale Gewebekonsolidierung und andererseits aufgrund der Dichte des Lungengewebes (die Stanze konnte ggf. kein Gewebe erfassen).

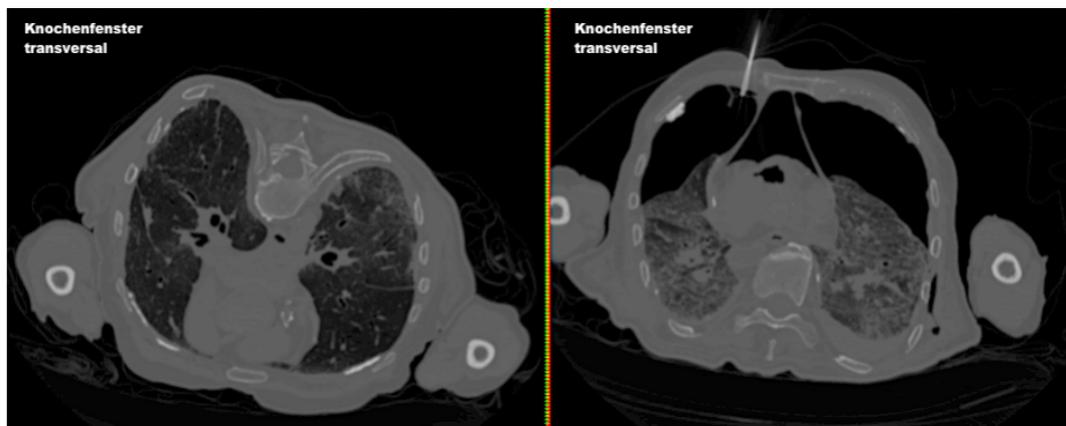


Abb. 38: CT-Bild vor (Leiche in Bauchlage) und nach (Leiche in Rückenlage) Lungenpunktionen.

Mediastinale, pneumothoraxbedingte Kompression (Fallnummer 25).

Links: vor Lungenpunktion (Erstbildgebung vor kombinierter Kopf- und Rücken-Punktionsserie), Rechts: nach mehrfacher Lungenpunktion von ventral. Die Nadelhülse mit dem Ziel des linken Lungenoberlappen, peripherer Nadelanteil ist deutlich zu erkennen.

Ein erfolgreicher Lösungsansatz war das tiefere, freihändige Einstechen der Koaxialnadel in der Z-Achse anhand der korrespondierenden CT-Bilder unter vorheriger Abstandsmessung zwischen „Entry“ und jeweils protokollbasiertem Areal von Interesse des Lungenparenchym (siehe Vgl. [Tab. 8](#) mit [Abb. 19](#)).

4.4. Bedeutung der makroskopischen Ersteinschätzung des Biopsiematerials auf Zielerreichung

Die makroskopische Gewebebeurteilung ist im Wesentlichen vom Erfahrungsgrad des betrachtenden Pathologen abhängig und lässt sich systematisch erlernen (Geller und Horowitz, 2014). Eine konventionelle Autopsie ist hier, der individuellen Anatomie folgend, offensichtlich durch direkten Sichtkontakt im Vorteil.

Da sich die Übereinstimmungsrate von makroskopischer Ersteinschätzung der entnommenen Erstbiopsien und histologischem Endergebnis signifikant (χ^2 (df=3)=41.88, $p<0.0001$; Cramér-V= 0.188) unterschied, wurde der Stellenwert der histologischen Kontrolle in einer minimal-invasiven Autopsie besonders

deutlich. Selbst eine rein binäre Gewebedifferenzierung (Ziel-/Fremdgewebe) war makroskopisch nicht immer möglich (Siehe Abschnitt 3.3.).

Ob ein erfahrener Pathologe im Stanzzyylinder z.B. Kleinstgewebe wie Lymphgewebe oder autolyseanfälliges Pankreasgewebe in einer größenvariablen Gewebeprobe makroskopisch ausreichend sicher erkennen kann, bleibt trotz systematischer Beurteilungskriterien (Geller und Horowitz, 2014) auch aufgrund unklarer Interobserver-Reliabilität unsicher.

Dass die histologische Verifikation eine niedrigere Erfolgsrate zeigte als die initiale makroskopische Ersteinschätzung, erscheint vor dem Hintergrund des Auflösungsvermögens des menschlichen Auges (Gerlach, 1985) nachvollziehbar.

Dennoch ist die makroskopische Erstbeurteilung von Bedeutung, da gerade große Organe eine charakteristische Farbe und Textur aufweisen (Bolliger et al., 2010; Geller und Horowitz, 2014), die zumindest einen aussagekräftigen Hinweis auf das Ursprungsgewebe und so eine Vorauslese ermöglichen können.

Die makroskopische Auswertung war aber auch zur Verifizierung des für eine Präparateherstellung für eine mikroskopische Anschlussuntersuchung ausreichenden Gewebevolumens geeignet.

Auch ließ sich besonders humanes Fettgewebe makroskopisch gut von anderen Geweben abgrenzen und als Zielgewebe ausschließen (beispielhaft isoliertes Fettbiopsat nach perihilärer Lymphknotenbiopsie).

Auch Brook et al. führten eine ähnliche makroskopische Gewebeverifizierung durch (Brook et al., 2021).

Das in der vorliegenden Studie mikroskopisch signifikant überrepräsentierte, nicht dem Zielgewebe (standardisiertes Residuum = +3.09) entsprechende Fremdgewebe verdeutlichte damit die bekannte publizierte Schwachstelle (Focke et al., 2016), dass kleine stanzbiopsische Gewebeyylinderproben eine repräsentative Aussage über das Organ-/(Tumor-)Gewebe und seinen Zustand nur begrenzt zulassen (D'Onofrio et al., 2020; Geller und Horowitz, 2014).

Deshalb bedarf es einer lichtmikroskopischen Analyse, um das Gewebe auf Zellebene entsprechend korrekt zuzuordnen (ggf. ausgenommen große, charakteristische Organe).

Eine hochauflösende Betrachtung unter einem Kameraobjektiv mit Zoomfunktion, z.B. in Form eines Makroskops, kann, der eigenen Erfahrung nach, eine technische Unterstützung sein. Allerdings stellt sie eine weitere Ressource dar und benötigt zusätzliche Zeit und ggf. weitere Person, was auch eine weitere Personal- und Materialkontamination mit Krankheitserregern zur Folge haben könnte.

4.5. Klassifizierung einer erfolgreichen Erstbiopsie anhand der histologischen Proben der einzelnen Organe

Die Definition einer erfolgreichen Erstbiopsie wurde erweitert um die Volumenanalyse der mit dem definierten Zielgewebe übereinstimmenden Proben (s. Tab. 10).

Im 4. Quartil (Zielgewebeanteil in der Stanze: 1-25%) waren lediglich Präparate aus Pankreas (6; n=31), RCA (4; n=6), Brustglandula (2; n=10), Milz (1; n=19) und hilus-/carinanahe Lymphknoten (1; n=9) vertreten.

Auch ein geringer Zielgewebeanteil ließ sich jedoch häufig dem Ursprungsorgan zuordnen, in Übereinstimmung mit der Literatur (Aghayev et al., 2007; Aghayev et al., 2008; Duarte-Neto et al., 2021, 2019; Fariña et al., 2002; Rakislova et al., 2019).

Für eine histopathologische Beurteilung ist ein geringer Gewebeanteil dagegen möglicherweise oft nicht ausreichend, da nicht ausreichend repräsentativ.

Vor allem bei Biopsaten mit geringem Anteil an Zielgewebe (1-25%) werden in der gegenwärtigen Literatur die gewebespezifischen Kriterien (Böcker et al., 2006; Geller und Horowitz, 2014) als zwingend zu erfüllen beschrieben, um eine erfolgreiche Erstbiopsie zu qualifizieren. Hierbei wurde auch auf den gefäßtypischen Aufbau der jeweiligen arteriellen Gefäße als auch den generellen histologischen Aufbau eines Lymphknotens eingegangen, um z.B. gefäßgewebespezifische Verwechslungen zu vermeiden. Hilus- und carinanahe Lymphknoten wurden als Lymphknotengewebe zusammengefasst.

Bei einem maximalen Stanzschnitt von 2 cm Länge war organgrößenbedingt naturgemäß nicht immer der gesamte strukturelle histologische Aufbau der Organe, wie beispielhaft der zonale Aufbau der Nieren und Nebenniere, im Präparat gewährleistet.

Die histologische Qualitäts- und Quantitätsanalyse der entnommenen Gewebeproben lässt eine Abhängigkeit von der Organgröße im Situs erkennen.

Die Organpunktion war initial als Trajektorie darstellbar und effektiv auf den Arbeitskanal der Koaxialnadelhülse bezogen planbar (maximale, effektiven Nadel-einstichlänge von 160 mm bzw. 190 mm). Die grundsätzliche Organlage im Situs als auch die Leichenposition spielten damit nur eine indirekte Rolle für eine erfolgreiche Biopsie, vorausgesetzt das Organ befand sich im Arbeitsraum des Roboterarms (siehe [Abb. 1](#)).

Erwartungsgemäß wurde deutlich, dass größere Organe mehr, kleinere Organe dagegen weniger Zielgewebenvolumen aufwiesen (s. Vgl. [Tab. 8](#), [Tab. 10](#) und [Tab. 11](#)).

Neben der Robotik-Accuracy kann eine weitere Erklärung der hohen Übereinstimmungsrate bei Geweben mit einer Größe von LxH(xB) von >5cm x>5cm (x>5cm) inklusive Lungen- und ZNS-Gewebe die erleichterte Abgrenzbarkeit und somit Annotation im CT-Bild sein. Neben der Qualität der histologischen Präparate war auch das Volumen des Zielgewebebiopsats, das folgerichtig bei hohem Anteil eine sichere mikroskopische Zuordnung ermöglichte, ein weiterer Hinweis dafür (s. [Tab. 10](#)).

Eine mit dem Zielgewebe übereinstimmende Gewebeprobe konnte bei mittelgroßen und kleinen Gefäßen bioptisch seltener gewonnen werden als bei großen, paarigen Organen (χ^2 (df=9)=205.77, $p<0.0001$; Cramér-V= 0.344). Tendenziell nahm die Erfolgsquote mit zunehmender Gefäßgröße zu, allerdings bei geringer Stichprobengröße.

Dagegen sprechen zwar die als solide beschriebenen Accuracywerte (Neidhardt et al., 2022), die trotz korrekter Annotation, eine Begründung für variable Erfolgsraten der größenunterschiedlichen Organe sein könnten.

So waren hier, bei Zielgewebe-Größen (LxHxB) von je <3cm Übereinstimmungs-raten von 23,1%-38,5% zu verzeichnen (siehe Vgl. [Tab. 8](#)).

Es kann davon ausgegangen werden, dass durch das punktionsbedingte Durchdringen der einzelnen Haut- und Gewebeschichten eine nicht zu unterschätzende Gegenkraft auf die Nadel und ihre Stichrichtung einwirkt, wie bereits in der aktuellen Literatur beschrieben (Butnariu et al., 2017). Technische Optimierungspotentiale wie z.B. eine optische Kohärenztomographie(OCT)-Messung zur Lagekontrolle

aus der Nadelspitze heraus könnten diesem Effekt entgegenwirken (Neidhardt et al., 2022)

Dagegen sprechen die Ergebnisse von Aghayev et al. (2008), die in einem Punktionsmodellversuch an Erbsen zeigten, dass gezielt Kleinststrukturen erfolgreich CT-gestützt biopsiert werden können.

In der gegenwärtig publizierten Literatur finden sich geschlechtsunabhängig mittlere Durchmesserangaben der RCA von 3.4 ± 0.6 mm (Özdemir, 2020). Die A. pulmonalis hatte in keinem der hier vorliegende Studie ausgewerteten CT-Bilder einen Durchmesser von $> 3,5$ cm.

Ähnlich imponierte carina-/hilusnahes Lymphknotengewebe (40,9%). Die in der Regel rundlich bis bohnenförmig radiologisch imponierenden hilusnahen Lymphknoten waren durchschnittlich 0,5-3 cm breit. Bei durchschnittlichen Abweichungen im dreidimensionalen Raum mit Werten von $7,19 \pm 4,22$ mm sowie einer Lateralabweichung von $5.12 \pm 3,39$ mm (über alle Needle Placements gemessen in Neidhardt et. al, 2022) ist der Zusammenhang zwischen Organgröße und Biopsieerfolg naheliegend.

Ableitend aus einer gynäkologischen Studie von Focke et al. (2016) zur Größenkorrelation von Biopsieproben mit dem schlussendlichen histologischen Tumorgrading bei Brusttumoren könnte eine Lösung auch in einer großvolumigen Stanzkerbe von Biopsieproben sein, führend in Projektion eines tangentialen Gefäßanschnittes. In Anlehnung an Bollinger et al. (2010) kann ggf. eine mehrfache, aus verschiedenen Arealen entnommene Biopsie, die allerdings zusätzliche Zeit in Anspruch nehmen würde, ebenfalls das Outcome der Biopsierate steigern.

4.6. Limitationen/ Kritische Methodenbewertung

Die vorliegende Studie weist folgende Einschränkungen bei ihrer Aussagequalität auf:

Es handelte sich um ein rein rechtsmedizinisches Probandenkollektiv mit entsprechendem Selektionbias.

Desweiteren war die Größe der Stichprobe ($n=27$, gegliedert in 28 Fälle) als zu niedrig zu bewerten, um Subgruppenanalysen zu ermöglichen.

Technisch sollte die Qualität des Standardfensters im Programm der durch die Ingenieure erstellten Software den gängigen radiologischen Auswertungssystemen im Verlauf angepasst werden, hin zu einer bestmöglichen 2D-Darstellungsqualität im CT-Bild.

Da im Rahmen der Konzeptentwicklungsphase in den ersten 3 Fällen einzelne Zielorgane bei initial unzureichender Materialgewinnung mehrfach biopsiert wurden, allerdings strikt die Erstbiopsie erfolgsabhängig analysiert werden sollte, ist bei Folgebopsie die initiale Erstbiopsie als „leere Stanze“ gewertet worden, denn in der histologischen Auswertung der Präparate dieser initialen Fälle konnte retrospektiv kein Unterschied mehr zwischen der Reihenfolge gemacht werden. Im Rahmen eines konservativen Ansatzes wurden diese „leeren Stanzen“ mit in die Studie eingeschlossen.

Die Systemaccuracy des RPMB-Systems zeigte vergleichsweise solide Werte (Neidhardt et al., 2022), sollte für eine erfolgreiche und repetitive Nadelpunktion von Kleinst- und Gefäßgewebe aber möglichst genauer sein (d.h. gegen 0 gehen). Das stromanschlussabhängige RPMB-System ist bodengebunden flexibel im Raum zu positionieren, vergleichsweise schnell zu installieren sowie zu reinigen und es erfordert keine strukturellen Veränderungen im Obduktionsraum. Es kann zügig an örtliche Bildgebungstechnik angebunden werden und eine telemedizinischen Einbindung ist möglich (Neidhardt et al., 2022). Im Gegensatz zum US lässt sich aber die intrakorporale Nadelpositionierung unter Insertion nicht in Echtzeit zielgenau anpassen, sondern muss gestoppt bzw. abgebrochen werden.

Eine Neupositionierung geht stets mit einer neuen, annotationsgebundenen Trajektorie, die zusätzliche Zeit benötigt und damit die Gesamtzeit der RPMB verlängert. In der vorliegenden Studie befanden sich die Ziele (mit Ausnahme des M. quadriceps) im Kopf- und Rumpfbereich.

Prinzipiell ist der Einsatz des RPMB-Systems anwenderunabhängig zwar am ganzen Körper möglich (Neidhardt et al., 2022) und eine Vielzahl an Zugangswegen können realisiert werden, allerdings ist der Arbeitsraum des Roboters (KUKA, 2017) begrenzt und damit indirekt positionsabhängig.

Manuell musste der CT-Tisch teilweise an die Körperlänge des jeweiligen Leichnams gemäß des Arbeitsradius des RPMB-Systems (Vgl. [Abb. 1](#)) angepasst werden, um eine optimale Nadelinsertion zu gewährleisten.

Postmortale Faktoren begrenzten ggf. die Optimierung der Zugangswege: Eine maximal eingetretene Leichenstarre konnte z.B. Roboterpositionen für eine perineale Punktion des Urogenitalsystems in Steinschnittlage, hier beispielhaft der Prostata, verhindern.

Der Arbeitsradius des Roboterarms könnte ggf. durch erweiterte Stellungs- und Fixierungsfähigkeiten (z.B. Montage an Decken oder Wände) erweitert werden, um z.B. perineal die Prostata adäquat zu punktieren.

Da grundsätzlich konsekutiv in zwei bzw. drei verschiedenen Körperpositionen punktiert wurde, entsprachen notwendige Berührungen eines Leichnams zur Anpassung der Position in der Unfallhülle unter pandemischen Bedingungen einem Transmissionsrisiko von Infektionserregern, sodass hier zukünftig weitere organ- bzw. gewebespezifisch-adaptierte Zugangswege in das Protokoll ergänzt werden sollten, die ggf. Neuausrichtungen des Leichnams intraprozessual weiter minimieren, also z.B. ausschließlich in Rückenlage zu biopsieren (unter Inkaufnahme von ggf. häufigeren Fehlbiopsien retroperitonealer Organe). So wurden in dem vorliegenden Protokoll aus Studienzwecken aus mehreren Körperpositionen heraus u.a. die Nieren, die Lunge und das Pankreas erfolgreich punktiert. Mit dem hier verwendeten Nadelsystem (von 190 mm Länge) gelang es, jedes Zielorgan/Zielgewebe unabhängig vom BMI zu punktieren. Die Nadellänge könnte allerdings bei sehr tiefen Punktionen ungewöhnlich adipöser Leichen bei der Aorta abdominalis begrenzender Faktor werden (s. [Abb. 39](#)). Es könnten extreme BMI-Werte ungeeignet sein, um das vollständige Protokoll der Punktionsreihe anzuwenden.

Es konnte gezeigt werden, dass optimierte Zugangswege zur jeweiligen Organ-/Gewebe punktion im standardisierten Protokoll für das RPMB-System prinzipiell technisch durchführbar sind. Technische Probleme bereitete es, wenn inserierte Nadelhülsen örtlich akkumulierten, insbesondere thorakal (s. [Tab. 2](#); Serien). Die Untersuchung und Evaluierung von Kollisionsrisiken bei Mehrfachpunktion war allerdings kein Gegenstand dieser Studie und sollte zukünftig Berücksichtigung finden. Da zu Evaluationszwecken der Verbleib der inserierten Nadeln im Corpus im

Protokoll definiert war, wurde durch die Einteilung in festgelegte Serien-Reihenfolgen bewusst eine spezifische Reihenfolge zur Nadelinsertion entwickelt.

Allerdings schränkt dies regional die Optionen für weitere, geeignete Zugangswege zu jeweiligen, v.a. tiefthorakalen Organen bzw. Gefäßgeweben deutlich ein, was neben einem möglichen zeitlichen Verzug im Workflow auch die Genauigkeit der Nadelinsertion einschränken kann (vor allem bei Leichen mit geringer Körperoberfläche bzw. geringem BMI). In dieser Evaluationsstudie konnte bei 2% der Nadelinsertionen eine Kollision nicht vermieden werden. Beides steht dem wissenschaftlichen Anspruch entgegen, aussagekräftige Gewebeproben aus allen drei Körperhöhlen zu entnehmen.

Prinzipiell ist es technisch möglich, Nadeln angepasst an individuelle Körperproportionen sowie jeweilige intrakorporale Lage der gewünschten Organe bzw. Gewebe in verschiedenen Längen zu verwenden. Demgegenüber steht aber folglich bei langen Nadelhülsen (>190 mm), um tiefsitzende Organe und Gewebe erfolgreich zu punktieren, ein eingeschränkter Arbeitsradius des Robotikarms zur Verfügung, der die technisch erreichbare Körperoberfläche minimiert und ein erhöhtes Kollisionsrisiko durch die Eigenbewegungen des Robotikarms unter Ausrichtung und Nadelinsertion begünstigt. Desweiteren muss in der Navigationssoftware stets eine durch einen Wechsel bedingt abweichende Nadellänge rechnerisch berücksichtigt und somit neu eingegeben werden, was zu einer Neuausrichtung des Roboterarms und zu weiteren Verzögerungen führen kann. Hier bedarf es ggf. einer Optimierung. In klinischem Setting zu diagnostischen Zwecken müssten die Nadelhülsen im Korpus nicht zwangsläufig verbleiben und können im Anschluss an die Biopsie aus dem Körper entnommen werden. Dies würde auch postmortal die Nadelinsertion vereinfachen und das Kollisionsrisiko vermindern.

Hierdurch kann allerdings das Transmissionsrisiko für Infektionserreger durch Erhöhung der Körper- und ggf. Unfallhüllenperforationen steigen.

Ein struktureller Gesamtüberblick anhand histologischer Präparate, um pathologische Effekte z.B. einer COVID-19-Infektion auf einzelne Organe sowie Gewebe zu studieren, erscheint bei der minimalen Invasivität mit punktuell entnommenen histologischen Proben im jeweiligen Organ im Vergleich zu einer konventionellen Autopsie schwierig, da man als Bewertungsgrundlage zusätzlich nur noch die bildmorphologischen Informationen der angewandten Bildgebungstechnik hat

Auch Grenzen im Kontrast- und Farbempfinden können andererseits das Vorgehen im Rahmen einer konventionellen Autopsie beeinflussen.

Auch wenn bei Unklarheit über das Zielgewebe in den histologischen Präparaten die Reevaluation (einschließlich im Nachgang Sichtung der korrespondierenden Kontroll-CT-Bildgebung) im Vieraugen-Prinzip durch einen Facharzt für Rechtsmedizin stattgefunden hat, ist eine eingeschränkte Interobserver-Reliabilität bei kleinvolumigen Biopsaten im Einzelfall bestimmter Gewebe möglich. Weiter bestand aufgrund teilweise sehr geringer Organgrößen, beispielhaft von Lymphknoten, die bildmorphologisch eng benachbart zu anderen Lymphknoten lagen, trotz gesichertem Lymphknotengewebe in der histologischen Probe, die Möglichkeit, einen anderen als den annotierten Lymphknoten biopsiert zu haben.

Das Einschätzen des prozentualen Anteiles an Zielgewebe bzw. anderem, nicht dem Zielgewebe entsprechendem Gewebe wurde zwar in einem einheitlichen Stufenschema nach standardisiertem Verfahren durchgeführt, war aber dennoch subjektiv, da nicht messtechnisch erfasst. Vor allem die Kategorien-Cut offs waren hier betroffen.

Auch ist die Erfahrung des/der forensischen Radiolog:innen von hoher Bedeutung. Wählt er einen Zielpunkt, der mit geringerer Organ- bzw. Gewebsgröße sowie ungeeigneter Gewebart einhergeht (z.B. pneumatisierte Pleuraareale, Gefäßlumina, Organ- und Gewebsartefakte (durch z.B. Autolyseprozesse), kann auch eine hohe Accuracy des Robotiksystems ggf. eine Fehlpunktion nicht vermeiden.

Eine Analyse des Verhältnisses zwischen Aufwand und Nutzen, z.B. über Ressourcenverbrauchsmessungen inklusive Arbeitszeiterfassung beteiligter Personen war nicht Gegenstand dieser Studie und sollte in weiterführenden Untersuchungen im Sinne einer Kosten-Nutzen-Analyse berücksichtigt werden, um weitere Aussagen zur Wertigkeit der Methode im Vergleich zu Alternativen treffen zu können. In der vorliegenden Studie lag die ungefähre Streubreite der Arbeitszeit bei ca. 5-7,5 Stunden pro Fall.

Herausforderungen konnten - trotz der 7 DOF des Roboterarmes – durch die jeweilige Positionierung des Leichnams entstehen: Es war nicht immer möglich, kontralateral zum Roboterstandort am CT-Tisch Gewebe z.B. in der Tiefe zu punktieren, da (mehr-)dimensionale Bewegungen, v.a. in der Längenausdehnung, des Roboterarmes im Arbeitsraum limitiert waren. Weiter waren mitentscheidend sowohl Oberflächen- (z.B. Rippenknochen)- als auch In-Situ-Morphologie (z.B. Pneumothorax) des jeweiligen Leichnams (Gerlach et al., 2021; Gromniak et al., 2020; Neidhardt et al., 2022), denen hier neben spezifischen Positionsausrichtungen sowie mit einer Einteilung in Stich-Serien sowie ggf. mit Neukalibrierungen und neuen Punktionspfaden mit anschließender Korrekturbiopsie begegnet werden konnte.

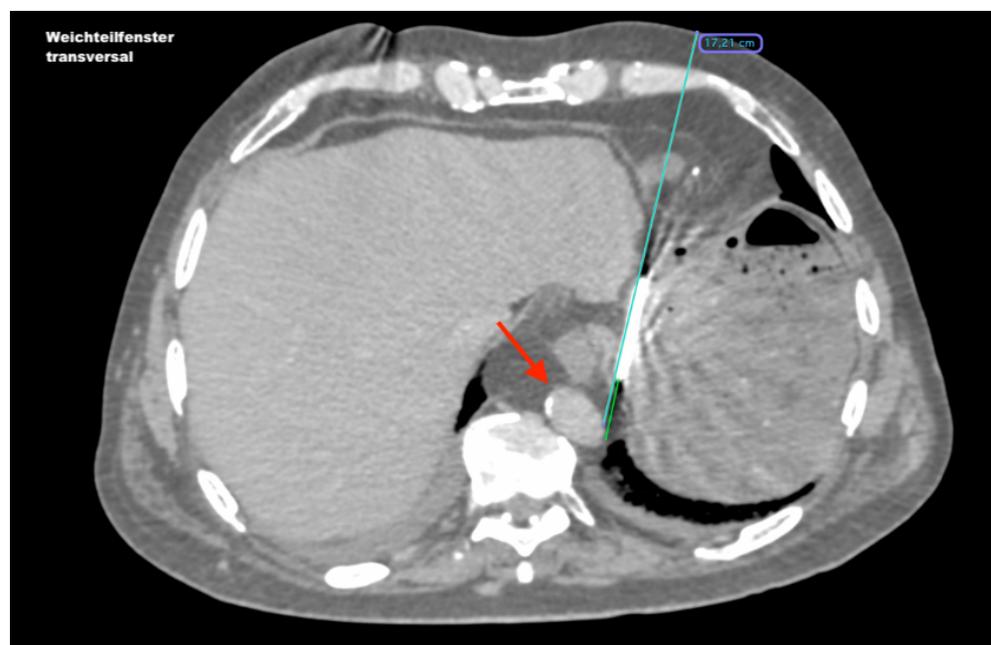


Abb. 39: Kontroll-CT nach Nadelpunktion der Aorta thoracalis.

Leichnam in Rückenlage (Fallnummer 21). Axiale Ebene ohne korrespondierende Sagittalebene. Punktion von ventral. Vereinfachte Darstellung. Die grüngefärbte Linie verdeutlicht beispielhaft in Zentimeter (cm) die maximale Distanz von Körperoberfläche („Entry“) bis zur Gefäßwand („Target“) der Aorta thoracalis (rotes Pfeilsymbol) mit Kalkablagerung bei breitem und im Sagittaldurchmesser tiefem (emphysemtypischem) Thorax. Maßangabe: 17,21 cm.

Anhand der vorliegenden Ergebnisse wäre das PMRCTB-Verfahren insbesondere eine geeignete Alternative, wenn keine konventionelle Autopsie gewollt oder formal möglich ist oder sie als ergänzende Kombinationsmethode zur Vorab-Gewinnung möglichst kontaminationsfreier Proben verwendet würde.

Unter fortlaufend optimierten Anpassungsprozessen des Workflows sowie einer entsprechend hohen Accuracy des RPMB-Systems unter Versuchsdurchführung kann davon ausgegangen werden, dass die Zielgewebeübereinstimmung der histologischen Proben in einem gewissen Maße weiter ansteigen. Angesichts der relativ kleinen Stichprobe ist eine mögliche Veränderung der Erfolgsraten im zeitlichen Verlauf der vorliegenden Studie als Trainingseffekt retrospektiv allerdings nicht sicher zu detektieren.

4.7. Fazit

Sollte eine konventionelle Autopsie durch die Angehörigen abgelehnt werden (Dirnhofer et al., 2006; Weustink et al., 2009), besteht durch die vorgestellte minimal-invasive Methode eine Alternativmöglichkeit, organ-/gewebespezifisch hochwertige Proben für weiterführende diagnostische Zwecke und Fragestellungen – potentiell auch im forensischen Kontext - zu sichern. Die vorliegende Studie verdeutlicht durch die repräsentativen histologischen Proben von definierten Organgeweben und in Kongruenz mit der vor allem technischen Bewertung von Neidhardt et al. (2022) die Wertigkeit und das Potenzial einer PMCT-gestützten, roboterassistierten minimal-invasiven Biopsie.

Das RPMB-System kann technisch nur in Robotik ausgestatteten Spezialzentren eingesetzt werden und ist somit nur zentral verfügbar.

Zusammenfassend zeigt sich unter der Systemverfügbarkeit eine hohe situative Anpassungsfähigkeit, gerade unter pandemischen Bedingungen.

Die PMRCTB lässt sich in ihrer Durchführung zwar zügig durch die halbautomatische Roboterführung erlernen und bedarf dafür nicht zwangsläufig ausschließlich medizinisches Fachpersonal. Die radiologischen Bilder und histologischen Präparate sollen zwingend von Fachpersonal ausgewertet werden, um eine erfolgreiche Gewebebiopsie zu realisieren, was bedingt durch die Digitalisierung sowie der gegenwärtigen Informationstechnik (z.B. Telemedizinprodukte) prinzipiell flexibel möglich ist.

Trotz teilweise inhomogener organspezifischer Erfolgsquoten, beispielhaft gezeigt in Form einer erschwerten Sicherung von carina-/hilusnahen Lymphknoten sowie kleinen und mittelgroßen Gefäßgeweben, gelang im Einzelfall durch Wiederholungs- und/oder Korrekturbiopsien doch noch eine zufriedenstellende biopsische Gewebeentnahme.

Ergebnisorientiert eignet sich eine PMRCTB nicht als eigenständige Alternative zur klassischen Obduktion, v.a. zur Todesursachenbestimmung, aber als mögliche, flexibel anwendbare Ergänzung. So ließ sich verdeutlichen, dass eine große Anzahl an Biopsaten z.B. für ein Biobanking, auch an COVID-19-Verstorbenen, ohne Fremd- und Eigengefährdung systematisch gesichert werden kann. Das entwickelte Protokoll ist strukturiert auf jeden menschlichen Leichnam ohne extreme BMI-Verhältnisse übertragbar. Der EE ist modulierbar. Das Nadel- und Biopsiesystem kann flexibel gewählt werden. Es können gezielt alle Weichteilorgane biopsiert werden.

Zukünftig bleibt zu hoffen, dass basierend auf den erzielten Ergebnissen die entwickelte Methode Anwendung in der postmortalen Diagnostik in Pathologie und Rechtsmedizin findet, nicht nur unter pandemischen Bedingungen.

5. Zusammenfassung

Vor dem Hintergrund der COVID-19-Pandemie wird ein CT-gestütztes, robotergeführtes Verfahren (serieller Gelenkarmroboter „LBR Med 14 R820“ (KUKA AG, Augsburg, Deutschland); stereotaktische Trackingkamera „fusionTrack 500“ (At-racsys LLC, Puidoux, Schweiz); Planungssoftware auf Basis der freien open-source-Plattform „3D Slicer“) zur postmortalen minimal-invasiven bioptischen Sicherung von humanen Geweben (sogenannte PMRCTB) mit halbautomatischem (G)14-Biopsienadelsystem (2 cm Stanzzylinderlänge) und (G)13-Koaxialnadelhül-sen an in „Body bags“ verhüllten Leichen im Rahmen einer proof-of-concept-Stu-die vorgestellt.

Die Stichprobe (mittleres Durchschnittsalter: 75 Jahre (SD 12,0 Jahre), mittlerer BMI: 26,0 (SD 6,1), mittleres PMI: 7,6 Tage (SD 3,5 Tage)) wurde aus dem rechts-medizinischen sowie klinischen Eingangskollektiv der zentralen Leichenhalle des UKE rekrutiert.

Es wurde ein Standardprotokoll für 13 definierte Zielorgane bzw. Zielgewebe ent-wickelt, mit dem an 27 Verstorbenen (davon 23 (85%) männlichen und 4 (15%) weiblichen Geschlechts) insgesamt 647 PMRCT-Nadelpunktionen mit anschlie-ßender Stanzbiopsie sowie postprozeduraler CT-Lagekontrolle durchgeführt wur-den.

Insgesamt waren 446 (68,9%) der 647 durchgeführten *Erst*biopsien erfolgreich im Sinne einer Übereinstimmung zwischen annotiertem Zielorgan/Zielgewebe und der qualitativen Zugehörigkeit in der histologischen Analyse der entnommenen Gewe-beproben. Inklusive ggf. notwendiger Folgebiopsien wurde organ-/gewebeüber-greifend insgesamt in 507 Fällen (78,4%) Zielgewebe gesichert.

Die Organgröße korreliert signifikant mit dem Biopsaterfolg des Zielgewebes (χ^2 (df=9)= 205.77, $p<.0001$).

Hohe Zielerreichungsquoten der Erstbiopsien zeigten sich im Uterus (100%), My-okard (88,5%), ZNS-Gewebe (88%), rechter Oberschenkelmuskulatur (87,5%) so-wie Leber (85,7%). Unzureichende Zielerreichungsquoten zeigten sich bei Gewe-bezielen mit vergleichsweise kleinen Volumina (Prostata 26,3%; Lymphknoten: 40,9%, Brustaorta: 38,5%; Arteria pulmonalis: 26,9%; RCA: 26,1%).

Die organabhängig teils geringe Zielgewebeübereinstimmung mit ggf. hohen An-teilen an Fremdgewebe in der Histologie stellt sich noch als erhebliche Limitation dar, wenn auch im Einzelfall an kleinen Gewebezielen Erfolge generiert wurden, die mit alternativer, manuell geführter Bildgebung z.B. Ultraschall, noch weniger zuverlässig zu erzielen gewesen wären.

Das RPMB-System kann technisch nur in Robotik ausgestatteten Spezialzentren eingesetzt werden und ist somit nur zentral verfügbar.

Vor dem Hintergrund der heterogenen Ergebnisse kann die Methode zwar nicht als eigenständige Alternative für eine konventionelle Autopsie angesehen werden.

Es besteht die Möglichkeit einer sicheren, flexiblen und anwenderunabhängigen Verwendung an Verstorbenen in Forschungskontexten wie potentiell lebensbedroh-lichen Viruspanidemien, wo ggf. sonst keine Autopsie möglich wäre. Das System könnte für eine Minimierung von Kontaminationen auch vor einer Obduktion z.B. zur Sicherung von Biopsaten im Rahmen eines Biobanking eingesetzt werden.

6. Summary

During the COVID-19 pandemic as part of a proof-of-concept study we present a CT-assisted, robot-guided procedure (serial robotarm „LBR Med 14 R820“ (KUKA AG, Augsburg, Deutschland); stereotactic tracking camera „fusionTrack 500“ (At-racsys LLC, Puidoux, Schweiz); planning software based on free open-source-platt-form „3D Slicer“) for postmortem minimally invasive needle biopsy of human tis-sue (PMRCTB) with a semiautomatic (G)14-biopsie needel system (2 cm core cyl-inder length) and a G13 coaxial needle sleeves on corpses covered in “body bags”. The deceased (mean age: 75 years (SD 12.0 years), mean BMI: 26.0 (SD 6.1), mean PMI: 7.6 days (SD 3.5 days)) were recruited from the medicolegal and clinical in-take patients at the central mortuary of the UKE itself.

A standard protocol was developed for 13 defined organs and/or tissues. A total of 647 PMRCT core needle punctures with subsequent biopsy and post-procedural CT position control were carried out on 27 deceased (of which 23 (85%) were male and 4 (15%) were female).

Overall in the first attempt, 446 (68.9%) of the 647 needle core biopsies performed were successful in terms of agreement between the annotated organ/tissue and the qualitative affiliation in the histological analysis of the specimen taken.

Including follow-up biopsies target tissue was sampled in a total of 507 cases (78.4%).

The organ size correlates significantly with the biopsy success of the target tissue (χ^2 (df=9)= 205.77, $p < .0001$).

Highest success rates were found in the uterus (100%), myocardium (88.5%), tissue of the CNS (88%), right thigh muscle (87.5%) and liver (85.7%).

Insufficient success rates were found in targeted organs with comparatively small volumes (prostate 26.3%; lymph nodes: 40.9%; thoracic aorta: 38.5%; pulmonary artery: 26.9%; RCA: 26.1%).

Lower success rates were organ-dependent and correspond with possibly high pro- portions of foreign tissue in the samples still represent a significant limitation.

In individual cases targeted tissue were successful sampled from spatially small targets which would be hardly possible with alternative and manually guided imag- ing for e.g. ultrasound.

Technically, the RPMB system can only be used in special centers equipped with robotic technology.

Given the heterogeneous results it cannot be viewed as an independent alternative to a conventional autopsy. However, there is the possibility of a safe, flexible and user-independent use on the deceased in research contexts, such as potentially life- threatening virus pandemics, where autopsies may otherwise not be possible.

The system could also be used to minimize contamination before an autopsy, for example to secure specimens as part of biobanking.

7. Abbildungsverzeichnis

ABB.1: ARBEITSRAUM DES "LBR MED 14 R820" MIT MAßANGABEN.....	13
ABB.2: EE MIT MARKER.....	14
ABB.3: BIOPSIENADELSYSTEM „WELLGO MEDICAL PRODUCTS GMBH“.....	15
ABB.4: RPMB-SYSTEM IM ARBEITSPROZESS.	21
ABB.5: DOKTORAND IN PSA UNTER VERSUCHSDURCHFÜHRUNG.....	28
ABB.6: GESICHERTE GEWEBEBIOPSIE.....	32
ABB.7: BIOPSATE IN UNTERSCHIEDLICHER LÄNGE.....	33
ABB.8: HISTOLOGISCHE BEURTEILBARKEIT: QUALITÄTSANALYSE DER ERSTBIOPSIE (N=647).	37
ABB.9: HISTOLOGISCHE ERGEBNISSE DER ERSTBIOPSIE (N=647).....	38
ABB.10: ÜBEREINSTIMMUNGSRATE DER MAKROSKOPISCHEN ERSTEINSCHÄTZUNG ALS "ZIELGEWEBE VORHANDEN" UND DER RETROSPEKTIVEN MIKROSKOPISCHEN AUSWERTUNG (N=479).	39
ABB.11: ÜBEREINSTIMMUNGSRATE GESAMT: MAKROSKOPISCHE ERSTEINSCHÄTZUNG DER PRÄPARATE UNABHÄNGIG VOM ZIELGEWEBE UND MIKROSKOPISCHES ENDERGEBNIS MIT (AUßENKREIS) UND OHNE (INNENKREIS) "LEERE STANZEN" (N=610).....	40
ABB.12: HISTOLOGISCHE ERGEBNISSE DER WIEDERHOLUNGSBIOPSIE IM VERGLEICH ZUR VORAUSGEGANGENEN ERSTBIOPSIE (N=91).....	42
ABB.13: HISTOLOGISCHE ERGEBNISSE DER WIEDERHOLUNGSBIOPSIE NACH VORANGEGANGENER "LEERER STANZE" IN DER ERSTBIOPSIE (N=73). 42	
ABB.14: VERGLEICH DER HISTOLOGISCHEN ERGEBNISSE DER VORAUSGEGANGENEN ERSTBIOPSIE MIT DER DARAUFFOLGENDEN WIEDERHOLUNGSBIOPSIE AM BEISPIEL DER GEFÄßGEWEBESBIOPSATE (N=19).	43
ABB.15: VERGLEICH DER HISTOLOGISCHEN ERGEBNISSE DER VORAUSGEGANGENEN ERSTBIOPSIE MIT DER DARAUFFOLGENDEN WIEDERHOLUNGSBIOPSIE AM BEISPIEL DER LUNGENBIOPSATE (N=40).....	44
ABB.16: ORGAN-/GEWEBEGESAMTÜBERSICHT DER ERFOLGSRATEN DER WIEDERHOLUNGSBIOPSIE (N=91).	45
ABB.17: VERGLEICH DER HISTOLOGISCHEN ERGEBNISSE DER VORAUSGEGANGENEN ERSTBIOPSIE MIT DER DARAUFFOLGENDEN KORREKTURBIOPSIE (N=69).....	46
ABB.18: VERGLEICH DER HISTOLOGISCHEN ERGEBNISSE DER KORREKTURBIOPSIE NACH VORANGEGANGENER „LEERER STANZE“ IN DER ERSTBIOPSIE (N=28).	47
ABB.19: ÜBERSICHT DER ERFOLGSRATEN DER KORREKTURBIOPSIE AN AUSGEWÄHLTEN GEWEBEN (N=41).	48
ABB.20: MAXIMALES HISTOLOGISCHES ERGEBNIS AUS ALLEN DURCHFÜHRTEN BIOPSIEN (N=647).	50
ABB.21: HISTOLOGISCHE ERGEBNISSE DER ERSTBIOPSIE: LEBER [ID1, ID2] (N=28).	52
ABB.22: HISTOLOGISCHE ERGEBNISSE DER ERSTBIOPSIE: NIERE [ID3,3A,4,4A] (N=54).	52
ABB.23: HISTOLOGISCHE ERGEBNISSE DER ERSTBIOPSIE: NEBENNIERE [ID6A, ID7A] (N=44).....	53
ABB.24: HISTOLOGISCHE ERGEBNISSE DER ERSTBIOPSIE: MILZ [ID8] (N=24)53	
ABB.25: HISTOLOGISCHE ERGEBNISSE DER ERSTBIOPSIE: PANKREAS [ID10,10A] (N=45).	54
ABB.26: HISTOLOGISCHE ERGEBNISSE DER ERSTBIOPSIE: PROSTATA [ID11] (N=19).	54

ABB.27: HISTOLOGISCHE ERGEBNISSE DER ERSTBIOPSIE: CARINA- /HILUSNAHE LYMPHKNOTEN [ID13A] (N=22).....	55
ABB.28: HISTOLOGISCHE ERGEBNISSE DER ERSTBIOPSIE: MYOKARD [ID15] (N=26).....	56
ABB.29: HISTOLOGISCHE ERGEBNISSE DER ERSTBIOPSIE: LUNGE (LEICHE IN RÜCKENLAGE) [ID 20, 21, 22, 23, 24] (N=110).....	56
ABB.30: HISTOLOGISCHE ERGEBNISSE DER ERSTBIOPSIE: LUNGE (LEICHE IN BAUCLAGE) [ID 25, 26, 27, 28] (N=95).	57
ABB.31: HISTOLOGISCHE ERGEBNISSE DER ERSTBIOPSIE: NERVENGEWEBE AUS DEM GEHIRN [ID 30,31,31A,32,32A,33A] (N=75).....	58
ABB.32: HISTOLOGISCHE ERGEBNISSE DER ERSTBIOPSIE: ARTERIA PULMONALIS [ID14] (N=26).	58
ABB.33: HISTOLOGISCHE ERGEBNISSE DER ERSTBIOPSIE: RECHTE HERZKLANZSCHLAGADER [ID16, 17] (N=23).	59
ABB.34: HISTOLOGISCHE ERGEBNISSE DER ERSTBIOPSIE: BRUSTAORTA [ID18] (N=26).....	59
ABB.35: GESAMTÜBERSICHT: AUSWERTUNG DER ERSTBIOPSIE BEZOGEN AUF DIE JEWEILIGEN GEWEBE IN % (N=647).....	62
ABB.36: NADELPUNKTION DER RCA UNTER VORBESTEHENDEM PNEUMO- THORAX.	72
ABB.37: KONTROLL-CT NACH MISSGLÜCKTER PROSTATABIOPSIE.	81
ABB.38: CT-BILD VOR (LEICHE IN BAUCLAGE) UND NACH (LEICHE IN RÜCKENLAGE) LUNGENPUNKTIONEN.	85
ABB.39: KONTROLL-CT NACH NADELPUNKTION DER AORTA THORACALIS.	91

8. Tabellenverzeichnis

TAB.1: STUDIENKOLLEKTIV	18
TAB.2: GESAMTÜBERSICHT CT-PROTOKOLL	23
TAB.3: KORRELATION DER MAKROSKOPISCHEN ERSTEINSCHÄTZUNG DER ENTNOMMENEN GEWEBE UND DER MIKROSKOPISCHEN ÜBEREINSTIMMUNG IM PRÄPARAT DER ERSTBIOPSIE; N=610.....	40
TAB.4: KORRELATION DER MIKROSKOPISCHEN ZIELGEWEBE-ÜBEREINSTIMMUNG DER ENTNOMMENEN GEWEBE ERSTBIOPSIE UND WIEDERHOLUNGSBIOPSIE (N=91).....	42
TAB.5: ERGEBNISSE DER KORREKTURBIOPSIE AN AUSGEWÄHLTEN GEWEBEN (ANZAHL DER FÄLLE, N=41).....	47
TAB.6: KORRELATION DER MIKROSKOPISCHEN ZIELGEWEBE-ÜBEREINSTIMMUNG DER ENTNOMMENEN GEWEBE AUS ERSTBIOPSIE UND KORREKTURBIOPSIE (N=69).....	49
TAB.7: KORRELATION DER MIKROSKOPISCHEN ZIELGEWEBE-ÜBEREINSTIMMUNG DER ENTNOMMENEN GEWEBE AUS ERSTBIOPSIE UND DEM MAXIMALEN ERGEBNIS AUS ALLEN BIOPSIEN (N=647).....	51
TAB.8: ÜBERSICHT DER ÜBEREINSTIMMUNGSRATE DER ERSTBIOPSIE (N=646) NACH ZIELDEFINITION.	60
TAB.9: ÜBERSICHT DER HISTOLOGISCHEN ERGEBNISSE DER ERSTBIOPSIE SOWIE DES MAXIMALEN ERGEBNISSES AUS ALLEN REGULÄR DURCHFÜHRTE BIOPSIEN IN BEZUG ZUM URSPRÜNGLICH ANNOTIERTEN ORGAN/GEWEBE (N= 646).....	63
TAB.10: ÜBERSICHT DER QUANTITATIVEN HISTOLOGISCHEN ZIELGEWEBE-ANALYSE DER ERFOLGREICHEN ERSTBIOPSIE (N=446).....	64
TAB.11: VERGLEICH DER QUANTITATIVEN PROBENREINHEIT DER ERFOLGREICHEN ERSTBIOPSIE IN DER MIKROSKOPIE NACH JEWEILIGEN ORGANGRÖßEN.	65

9. Abkürzungsverzeichnis

A.	(Arteria)
Abb.	(Abbildung)
Abs.	(Absatz)
a.e.	(am ehesten)
BMBF	(Bundesministerium für Bildung und Forschung)
BMI	(Body Mass Index)
BSL	(Biosafety Level)
bzw.	(Beziehungsweise)
c.a.	(circa)
CDC	(Center for Disease Control and Prevention)
CNC	(Computerized Numerical Control)
CoReg	(Koregistrierung)
CoV	(Coronavirus)
CSF	(Cerebrospinalflüssigkeit)
CT	(Computertomografie)
CTA	(CT-Angiografie)
DD	(Differentialdiagnose)
d.h.	(das heißt)
DOF	(Degrees of Freedom)
DNA	(Deoxyribonucleic acid)
EE	(Endeffektor)
FFP	(Filtering Face Piece)
G	(Gauge)
OCT	(Optische Kohärenztomographie)
ggf.	(gegebenenfalls)
H.E.	(Hämatoxylin Eosin)
HH	(Hansestadt Hamburg)
HKS	(Herzkranzschlagader)
HIV	(Human Immunodeficiency Virus)
HWK	(Halswirbelkörper)
ICR	(Intercostalraum)
ICTV	(Internationaler Ausschuss für die Taxonomie von Viren)
Inkl.	(Inklusive)
KHK	(Koronare Herzkrankheit)
LDPE	(Low Density Polyethylen)
li.	(links)
OL	(Oberlappen)
M.	(Mykobakterium)
MERS	(Middle East Respiratory Syndrome)
MIA	(Minimal Invasive Autopsie)
MRT	(Magnetresonanztomografie)
MS	(Mehrschicht)
NATON	(Nationales Obduktionsnetzwerk)
NN	(Nebenniere)
o.g.	(oben genannt)
opt	(optional)
PET	(Positronenemissionstomografie)

PM	(Post mortem)
PMI	(Postmortales Intervall)
PMRCTB	(Post-mortem Robotic CT-navigated Biopsy)
PSA	(Persönliche Schutzausrüstung)
RCA	(Arteria coronaria dextra)
re.	(rechts)
RNA	(Ribonucleic Acid)
RPMB	(Robotic post-mortem Biopsy)
(RT-)PCR	((Reverse Transkriptase-) Polymerase Chain Reaction)
s.	(siehe)
SD	(Standard Deviation)
SARS	(Severe Acute Respiratory Syndrom)
Tab.	(Tabelle)
TU	(Technische Universität)
u.a.	(unter anderem)
UKE	(Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf)
UL	(Unterlappen)
US	(Ultraschall)
USA	(United States of America)
USB	(Universal Serial Bus)
VA	(Virtual Autopsy)
V.a.	(Verdacht auf)
v.a.	(vor allem)
Vgl.	(Vergleichlich)
WHO	(World Health Organization)
z.B.	(zum Beispiel)
Z.n.	(Zustand nach)
ZNS	(Zentrales Nervensystem)
2D	(Zweidimensional)
3D	(Dreidimensional)

10. Literaturverzeichnis

Aghayev, E., Ebert, L.C., Christe, A., Jackowski, C., Rudolph, T., Kowal, J., Vock, P., Thali, M.J. (2008). CT data-based navigation for post-mortem biopsy – A feasibility study. *Journal of Forensic and Legal Medicine* 15, 382–387. <https://doi.org/10.1016/j.jflm.2008.02.007>

Aghayev, E., Thali, M.J., Sonnenschein, M., Jackowski, C., Dirnhofer, R., Vock, P. (2007). Post-mortem tissue sampling using computed tomography guidance. *Forensic Science International* 166, 199–203. <https://doi.org/10.1016/j.for-sciint.2006.05.035>

Alterovitz, R., Goldberg, K., Pouliot, J., Taschereau, R., I-Chow Hsu (2003). Needle insertion and radioactive seed implantation in human tissues: simulation and sensitivity analysis. In: *IEEE International Conference on Robotics and Automation* (Cat. No.03CH37422). Presented at the IEEE International Conference on Robotics and Automation. IEEE ICRA 2003, IEEE, Taipei, Taiwan, 1793–1799. <https://doi.org/10.1109/ROBOT.2003.1241854>

Ampanozi, G., Halbheer, D., Ebert, L.C., Thali, M.J., Held, U. (2020). Postmortem imaging findings and cause of death determination compared with autopsy: a systematic review of diagnostic test accuracy and meta-analysis. *Int J Legal Med* 134, 321–337. <https://doi.org/10.1007/s00414-019-02140-y>

Aranda, M., Martí, C., Bernet, M., Gudiol, F., Pujol, R. (1998). Diagnostic utility of postmortem fine-needle aspiration cultures. *Arch Pathol Lab Med* 122, 650–655.

Ausschuss für Biologische Arbeitsstoffe (2020). Begründung zur Einstufung des Virus SARS-CoV-2 in Risikogruppe 3 und der Kennzeichnung mit „Z“. [Online im Internet.] URL: https://www.baua.de/DE/Aufgaben/Geschaeftsfuehrung-von-Ausschuessen/ABAS/pdf/SARS-CoV-2.pdf?__blob=publicationFile&v=3. [Stand: 21.04.2021, 18:06].

Bassat, Q., Varo, R., Hurtado, J.C., Marimon, L., Ferrando, M., Ismail, M.R., Carilho, C., Fernandes, F., Castro, P., Maixenchs, M., Rodrigo-Calvo, M.T., Guerrero, J., Martínez, A., Lacerda, M.V.G., Mandomando, I., Menéndez, C., Martínez, M.J., Ordi, J., Rakislova, N. (2021). Minimally Invasive Tissue Sampling as an Alternative to Complete Diagnostic Autopsies in the Context of Epidemic Outbreaks and Pandemics: The Example of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Clinical Infectious Diseases* 73, 472–S479. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab760>

Baumgart, K.W., Cook, M., Quin, J., Gatenby, P.A., Garsia, R.J., Painter, D. (1994). The limited (needle biopsy) autopsy and the acquired immunodeficiency syndrome. *Pathology* 26, 141–143. <https://doi.org/10.1080/00313029400169381>

Blokker, B.M., Wagenveld, I.M., Weustink, A.C., Oosterhuis, J.W., Hunink, M.G.M. (2016). Non-invasive or minimally invasive autopsy compared to conventional autopsy of suspected natural deaths in adults: a systematic review. *Eur Radiol* 26, 1159–1179. <https://doi.org/10.1007/s00330-015-3908-8>

Blokker, B.M., Weustink, A.C., Wagenveld, I.M., Von Der Thüsen, J.H., Pezzato, A., Dammers, R., Bakker, J., Renken, N.S., Den Bakker, M.A., Van Kernenade, F.J., Krestin, G.P., Hunink, M.G.M., Oosterhuis, J.W. (2018). Conventional Autopsy versus Minimally Invasive Autopsy with Postmortem MRI, CT, and CT-guided Biopsy: Comparison of Diagnostic Performance. *Radiology* 289, 658–667. <https://doi.org/10.1148/radiol.2018180924>

Böcker, Werner, Denk, H., Heitz, P.U., Aguzzi, A., Böcker, W. (Eds.) (2006). *Pathologie: mit 164 Tabellen ; [Online-Zugang + interaktive Extras www.student-consult.de]*, 3., völlig überarb. Aufl., [Nachdr.]. ed. Elsevier, Urban und Fischer, München Jena.

Böcking A., K.P. (1996). *Aspekte der Zytologie und Histologie. Interventionelle Radiologie*, 596–604.

Bolliger, S.A., Filograna, L., Spendlove, D., Thali, M.J., Dirnhofer, S., Ross, S. (2010). Postmortem Imaging-Guided Biopsy as an Adjuvant to Minimally Invasive Autopsy With CT and Postmortem Angiography: A Feasibility Study. *American Journal of Roentgenology* 195, 1051–1056. <https://doi.org/10.2214/AJR.10.4600>

Bortz, J., Schuster, C. (2016). *Statistik für Human- und Sozialwissenschaftler, Limitierte Sonderausgabe, 7., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage.* ed, Springer-Lehrbuch. Springer, Berlin Heidelberg. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-12770-0>

Brandner, J.M., Boor, P., Borcharding, L., Edler, C., Gerber, S., Heinemann, A., Hilsenbeck, J., Kasajima, A., Lohner, L., Märkl, B., Pablik, J., Schröder, A.S., Slotta-Huspenina, J., Sommer, L., Spermhake, J.-P., Von Stillfried, S., Dintner, S. (2022). Contamination of personal protective equipment during COVID-19 autopsies. *Virchows Arch* 480, 519–528. <https://doi.org/10.1007/s00428-021-03263-7>

Brook, O.R., Piper, K.G., Mercado, N.B., Gebre, M.S., Barouch, D.H., Busman-Sahay, K., Starke, C.E., Estes, J.D., Martinot, A.J., Wrijil, L., Ducat, S., Hecht, J.L. (2021). Feasibility and safety of ultrasound-guided minimally invasive autopsy in COVID-19 patients. *Abdom Radiol* 46, 1263–1271. <https://doi.org/10.1007/s00261-020-02753-7>

Bücheler, E., Götttsche, T. (Eds.) (2006). *Einführung in die Radiologie: Diagnostik und Interventionen ; 116 Tabellen, 11., völlig überarb. und erw. Aufl.* ed. Thieme, Stuttgart.

Butnariu, S., Girbacia, T., Girbacia, F. (2017). An analysis on tissue deformation during robotic biopsy needle insertion. In: E-Health and Bioengineering Conference (EHB). Presented at the 2017 E-Health and Bioengineering Conference (EHB), IEEE, Sinaia, Romania, 213–216.
<https://doi.org/10.1109/EHB.2017.7995399>

Castillo, P., Hurtado, J.C., Martínez, M.J., Jordao, D., Lovane, L., Ismail, M.R., Carrilho, C., Lorenzoni, C., Fernandes, F., Mocumbi, S., Jaze, Z.O., Mabota, F., Cossa, A., Mandomando, I., Cisteró, P., Mayor, A., Navarro, M., Casas, I., Vila, J., Maixenchs, M., Munguambe, K., Sanz, A., Quintó, L., Macete, E., Alonso, P., Bassat, Q., Ordi, J., Menéndez, C. (2017). Validity of a minimally invasive autopsy for cause of death determination in maternal deaths in Mozambique: An observational study. *PLoS Med* 14, e1002431. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002431>

Castillo, P., Martínez, M.J., Ussene, E., Jordao, D., Lovane, L., Ismail, M.R., Carrilho, C., Lorenzoni, C., Fernandes, F., Bene, R., Palhares, A., Ferreira, L., Lacerda, M., Mandomando, I., Vila, J., Hurtado, J.C., Munguambe, K., Maixenchs, M., Sanz, A., Quintó, L., Macete, E., Alonso, P., Bassat, Q., Menéndez, C., Ordi, J. (2016). Validity of a Minimally Invasive Autopsy for Cause of Death Determination in Adults in Mozambique: An Observational Study. *PLoS Med* 13, e1002171. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002171>

Castillo, P., Ussene, E., Ismail, M.R., Jordao, D., Lovane, L., Carrilho, C., Lorenzoni, C., Lacerda, M.V., Palhares, A., Rodríguez-Carunchio, L., Martínez, M.J., Vila, J., Bassat, Q., Menéndez, C., Ordi, J. (2015). Pathological Methods Applied to the Investigation of Causes of Death in Developing Countries: Minimally Invasive Autopsy Approach. *PLoS ONE* 10, e0132057.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0132057>

Centers for Disease Control and Prevention (2020). Collection and submission of postmortem specimens from deceased persons with confirmed or suspected COVID-19. [Online im Internet] URL: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/guidance-postmortem-specimens.html>. [Stand: 22.03.2021, 15:45].

Cleary, K., Melzer, A., Watson, V., Kronreif, G., Stoianovici, D. (2006). Interventional robotic systems: Applications and technology state-of-the-art. *Minimally Invasive Therapy & Allied Technologies* 15, 101–113.
<https://doi.org/10.1080/13645700600674179>

Deinhardt-Emmer, S., Wittschieber, D., Sanft, J., Kleemann, S., Elschner, S., Haupt, K.F., Vau, V., Häring, C., Rödel, J., Henke, A., Ehrhardt, C., Bauer, M., Philipp, M., Gaßler, N., Nietzsche, S., Löffler, B., Mall, G. (2021). Early postmortem mapping of SARS-CoV-2 RNA in patients with COVID-19 and the correlation with tissue damage. *eLife* 10, e60361. <https://doi.org/10.7554/eLife.60361>

DGRM (2020). Umgang mit (verstorbenen und lebenden) SARS-CoV-2 infizierten Personen in der Rechtsmedizin. Gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Rechtsmedizin und des Berufsverbandes Deutscher Rechtsmediziner. Duesseldorf.

[Online im Internet] URL: https://www.dgrm.de/fileadmin/PDF/PDF_Duesseldorf/Stellungnahme_DGRM_Berufsverband_zu_Umgang_mit_COVID_19.pdf. [Stand: 24.04.2021, 18:38].

Dirnhofer, R., Jackowski, C., Vock, P., Potter, K., Thali, M.J. (2006). VIR-TOPSY: Minimally Invasive, Imaging-guided Virtual Autopsy. *RadioGraphics* 26, 1305–1333. <https://doi.org/10.1148/rg.265065001>

D’Onofrio, V., Donders, E., Vanden Abeele, M.-E., Dubois, J., Cartuyvels, R., Achten, R., Lammens, M., Dendooven, A., Driessen, A., Augsburg, L., Vanrusselet, J., Cox, J. (2020). The clinical value of minimal invasive autopsy in COVID-19 patients. *PLoS ONE* 15, e0242300. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0242300>

Duarte-Neto, A.N., Ferraz da Silva, L.F., Monteiro, R.A. de A., Theodoro Filho, J., Leite, T.L.L.F., de Moura, C.S., Gomes-Gouvêa, M.S., Pinho, J.R.R., Kanamura, C.T., de Oliveria, E.P., Bispo, K.C.S., Arruda, C., dos Santos, A.B., Aquino, F.C.G., Caldini, E.G., Mauad, T., Saldiva, P.H.N., Dolhnikoff, M. (2021). Ultrasound-Guided Minimally Invasive Tissue Sampling: A Minimally Invasive Autopsy Strategy During the COVID-19 Pandemic in Brazil, 2020. *Clinical Infectious Diseases* 73, 442–S453. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab885>

Duarte-Neto, A.N., Monteiro, R.A. de A., Johnsson, J., Cunha, M. dos P., Pour, S.Z., Saraiva, A.C., Ho, Y.-L., da Silva, L.F.F., Mauad, T., Zanotto, P.M. de A., Saldiva, P.H.N., de Oliveira, I.R.S., Dolhnikoff, M. (2019). Ultrasound-guided minimally invasive autopsy as a tool for rapid post-mortem diagnosis in the 2018 Sao Paulo yellow fever epidemic: Correlation with conventional autopsy. *PLoS Negl Trop Dis* 13, e0007625. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0007625>

Ebert, L.C., Ptacek, W., Breitbeck, R., Fürst, M., Kronreif, G., Martinez, R.M., Thali, M., Flach, P.M. (2014). Virtobot 2.0: the future of automated surface documentation and CT-guided needle placement in forensic medicine. *Forensic Sci Med Pathol* 10, 179–186. <https://doi.org/10.1007/s12024-013-9520-9>

Ebert, L.C., Ptacek, W., Naether, S., Fürst, M., Ross, S., Buck, U., Weber, S., Thali, M. (2010). Virtobot—a multi-functional robotic system for 3D surface scanning and automatic post mortem biopsy: Multi-functional robotic system for 3D surface scanning and automatic post mortem biopsy. *Int. J. Med. Robotics Comput. Assist. Surg.* 6, 18–27. <https://doi.org/10.1002/rcs.285>

Edler, C., Schröder, A.S., Aepfelbacher, M., Fitzek, A., Heinemann, A., Heinrich, F., Klein, A., Langenwalder, F., Lütgehetmann, M., Meißner, K., Püschel, K., Schädler, J., Steurer, S., Mushumba, H., Spermhake, J.-P. (2020). Dying with SARS-CoV-2 infection—an autopsy study of the first consecutive 80 cases in Hamburg, Germany. *Int J Legal Med* 134, 1275–1284. <https://doi.org/10.1007/s00414-020-02317-w>

Elgezua, I., Kobayashi, Y., Fujie, M.G. (2013). Survey on Current State-of-the-Art in Needle Insertion Robots: Open Challenges for Application in Real Surgery. *Procedia CIRP* 5, 94–99. <https://doi.org/10.1016/j.procir.2013.01.019>

Fariña, J., Millana, C., Fdez-Aceñero, J.M., Furió, V., Aragoncillo, P., Martín, V.G., Buencuerpo, J., 2002. Ultrasonographic autopsy (echopsy): a new autopsy technique. *Virchows Arch* 440, 635–639. <https://doi.org/10.1007/s00428-002-0607-z>

Fitzek, A., Schädler, J., Dietz, E., Ron, A., Gerling, M., Kammal, A.L., Lohner, L., Falck, C., Möbius, D., Goebels, H., Gerberding, A.-L., Schröder, A.S., Sperhake, J.-P., Klein, A., Fröb, D., Mushumba, H., Wilmes, S., Anders, S., Kniep, I., Heinrich, F., Langenwalder, F., Meißner, K., Lange, P., Zapf, A., Püschel, K., Heinemann, A., Glatzel, M., Matschke, J., Aepfelbacher, M., Lütgehetmann, M., Steurer, S., Thorns, C., Edler, C., Ondruschka, B. (2021). Prospective postmortem evaluation of 735 consecutive SARS-CoV-2-associated death cases. *Sci Rep* 11, 19342. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-98499-3>

Focke, C.M., Decker, T., Van Diest, P.J. (2016). The reliability of histological grade in breast cancer core needle biopsies depends on biopsy size: a comparative study with subsequent surgical excisions. *Histopathology* 69, 1047–1054. <https://doi.org/10.1111/his.13036>

Foroudi, F., Cheung, K., Duflou, J. (1995). A comparison of the needle biopsy post mortem with the conventional autopsy. *Pathology* 27, 79–82. <https://doi.org/10.1080/00313029500169532>

Franckenberg, S., Sieberth, T., Frauenfelder, T., Thali, M.J., Ebert, L.C. (2021). Semiautomated robotic, CT-guided needle placement for postmortem CSF sampling – a Novel application of the Virtobot, *All Life*, 14:1, 75-79, DOI: 10.1080/26895293.2021.1875056.

Friendly, M., Meyer, D. (2016). *Discrete data analysis with R: visualization and modeling techniques for categorical and count data*, Chapman & Hall/CRC texts in statistical science series. CRC Press, Taylor & Francis Group, Boca Raton.

fTk500 Datenblatt, 2017. fusionTrack 500. Puidoux. [Online im Internet] URL:<https://www.atracsys-measurement.com/wp-content/documents/fTk500-datasheet.pdf>. [Stand:11.09.2023, 12:55]

Garcia-Basteiro, A.L., Hurtado, J.C., Castillo, P., Fernandes, F., Navarro, M., Lovane, L., Casas, I., Quintó, L., Jordao, D., Ismail, M.R., Lorenzoni, C., Carrilho, C., Sanz, A., Rakislova, N., Mira, A., Alvarez-Martínez, M.J., Cossa, A., Cobelens, F., Mandomando, I., Vila, J., Bassat, Q., Menendez, C., Ordi, J., Martínez, M.J. (2021). Performance of the Xpert MTB/RIF Ultra Assay for Determining Cause of Death by TB in Tissue Samples Obtained by Minimally Invasive Autopsies. *Chest* 159, 103–107. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.06.071>

Geller, S.A., Horowitz, R.E. (2014). Gross Examination. In: Day, C.E. (Ed.), *Histopathology, Methods in Molecular Biology*. Springer New York, New York, NY, 3–19. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-1050-2_1

Gerlach, D. (1985). *Das Lichtmikroskop: eine Einführung in Funktion und Anwendung in Biologie und Medizin ; 6 Tabellen, 2., überarb. Aufl. ed.* Thieme, Stuttgart.

Gerlach, S., Neidhardt, M., Weiß, T., Laves, M.-H., Stapper, C., Gromniak, M., Kniep, I., Möbius, D., Heinemann, A., Ondruschka, B., Schlaefer, A. (2021). Needle insertion planning for obstacle avoidance in robotic biopsy. *Current Directions in Biomedical Engineering* 7, 779–782. <https://doi.org/10.1515/cdbme-2021-2199>

Gorbalenya, A.E., Baker, S.C., Baric, R.S., de Groot, R.J., Drosten, C., Gulyaeva, A.A., Haagmans, B.L., Lauber, C., Leontovich, A.M., Neuman, B.W., Penzar, D., Perlman, S., Poon, L.L.M., Samborskiy, D., Sidorov, I.A., Sola, I., Ziebuhr, J. (2020). Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: The species and its viruses – a statement of the Coronavirus Study Group (preprint). *Nature Microbiology*, Vol 5, 536-544. <https://doi.org/10.1101/2020.02.07.937862>

Gromniak, M., Neidhardt, M., Heinemann, A., Püschel, K., Schlaefer, A. (2020). Needle placement accuracy in CT-guided robotic post mortem biopsy. *Current Directions in Biomedical Engineering* 6. Heft 1. <https://doi.org/10.1515/cdbme-2020-0031>

Gurley, E.S., Parveen, S., Islam, M.S., Hossain, M.J., Nahar, N., Homaira, N., Sultana, R., Sejvar, J.J., Rahman, M., Luby, S.P. (2011). Family and community concerns about post-mortem needle biopsies in a Muslim society. *BMC Med Ethics* 12, 10. <https://doi.org/10.1186/1472-6939-12-10>

Heinrich, F., Sperhake, J.-P., Heinemann, A., Mushumba, H., Lennartz, M., Nörz, D., Glatzel, M., Lütgehetmann, M., Püschel, K. (2020). Germany's first COVID-19 deceased: a 59-year-old man presenting with diffuse alveolar damage due to SARS-CoV-2 infection. *Virchows Arch* 477, 335–339. <https://doi.org/10.1007/s00428-020-02872-y>

Hostiuc, S., Rusu, M.C., Vrapciu, A.D., Popescu, M.V. (2017). Usefulness of ultrastructure studies for the estimation of the postmortem interval. A systematic review. *Rom J Morphol Embryol* 2017, 58(2), 377–384

Huston, B.M., Malouf, N.N., Azar, H.A. (1996). Percutaneous needle autopsy sampling. *Mod Pathol* 9, 1101–1107.

Keten, D., Okdemir, E., Keten, A. (2020). Precautions in postmortem examinations in Covid-19 - Related deaths: Recommendations from Germany. *Journal of Forensic and Legal Medicine* 73, 102000. <https://doi.org/10.1016/j.jflm.2020.102000>

Kotrlik, J.W., Williams, H.A. (2003). The Incorporation of Effect Size in Information Technology, Learning, and Performance Research 7, Vol. 21, No. 1

KUKA (2017). KUKA LBR Med - Datenblatt. [Online im Internet] URL: https://www.kuka.com/-/media/kuka-corporate/documents/products/lbr-med/broschre_kuka_lbr-med_de_161111.pdf?rev=c88b970c56944a2486adccd47ab917d6&hash=EFBCC703A3D3CD1E4AD169B4D0831531 [Stand:03.05.2021, 16:17]

Kwoh, Y.S., Hou, J., Jonckheere, E.A., Hayati, S. (1988). A robot with improved absolute positioning accuracy for CT guided stereotactic brain surgery. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 35, 153–160. <https://doi.org/10.1109/10.1354>

Lacy, J.M., Brooks, E.G., Akers, J., Armstrong, D., Decker, L., Gonzalez, A., Humphrey, W., Mayer, R., Miller, M., Perez, C., Arango, J.A.R., Sathyavagiswaran, L., Stroh, W., Utley, S. (2020). COVID-19: Postmortem Diagnostic and Biosafety Considerations. *Am J Forensic Med Pathol* 41, 143–151. <https://doi.org/10.1097/PAF.0000000000000567>

Lai, C.-C., Shih, T.-P., Ko, W.-C., Tang, H.-J., Hsueh, P.-R. (2020). Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *International Journal of Antimicrobial Agents* 55, 105924. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105924>

Lantz, B., 2019. *Machine learning with R: expert techniques for predictive modeling*, Third edition. ed. Packt Publishing, Birmingham Mumbai.

Latten, B.G.H., Bakers, F.C.H., Hofman, P.A.M., zur Hausen, A., Kubat, B. (2019). The needle in the haystack: Histology of post-mortem computed tomography guided biopsies versus autopsy derived tissue. *Forensic Science International* 302, 109882. <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2019.109882>

Loibner, M., Langner, C., Regitnig, P., Gorkiewicz, G., Zatloukal, K. (2021). Biosafety Requirements for Autopsies of Patients with COVID-19: Example of a BSL-3 Autopsy Facility Designed for Highly Pathogenic Agents. *Pathobiology* 88, 37–45. <https://doi.org/10.1159/000513438>

Lu, H., Stratton, C.W., Tang, Y. (2020). Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: The mystery and the miracle. *J Med Virol* 92, 401–402. <https://doi.org/10.1002/jmv.25678>

Martínez, M.J., Massora, S., Mandomando, I., Ussene, E., Jordao, D., Lovane, L., Muñoz-Almagro, C., Castillo, P., Mayor, A., Rodriguez, C., Lopez-Villanueva, M., Ismail, M.R., Carrilho, C., Lorenzoni, C., Lacerda, M.V.G., Bassat, Q., Menéndez, C., Ordi, J., Vila, J. (2016). Infectious cause of death determination using minimally invasive autopsies in developing countries. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 84, 80–86. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2015.10.002>

Möbius, D., Fitzek, A., Hammer, N., Heinemann, A., Ron, A., Schädler, J., Zwirner, J., Ondruschka, B. (2021). Ultrasound in legal medicine—a missed opportunity or simply too late? A narrative review of ultrasonic applications in forensic contexts. *Int J Legal Med* 135, 2363–2383. <https://doi.org/10.1007/s00414-021-02661-5>

Neidhardt, M., Gerlach, S., Mieling, R., Laves, M.-H., Weiss, T., Gromniak, M., Fitzek, A., Mobius, D., Kniep, I., Ron, A., Schadler, J., Heinemann, A., Puschel, K., Ondruschka, B., Schlaefer, A. (2022). Robotic Tissue Sampling for Safe Post-mortem Biopsy in Infectious Corpses. *IEEE Trans. Med. Robot. Bionics* 1–1. <https://doi.org/10.1109/TMRB.2022.3146440>

Nolte, K.B., Muller, T.B., Denmark, A.M., Burstein, R., Villalobos, Y.A. (2021). Design and Construction of a Biosafety Level 3 Autopsy Laboratory. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* 145, 407–414. <https://doi.org/10.5858/arpa.2020-0644-SA>

Nour-Eldin, N.-E.A., Alsubhi, M., Emam, A., Lehnert, T., Beeres, M., Jacobi, V., Gruber-Rouh, T., Scholtz, J.-E., Vogl, T.J., Naguib, N.N. (2016). Pneumothorax Complicating Coaxial and Non-coaxial CT-Guided Lung Biopsy: Comparative Analysis of Determining Risk Factors and Management of Pneumothorax in a Retrospective Review of 650 Patients. *Cardiovasc Intervent Radiol* 39, 261–270. <https://doi.org/10.1007/s00270-015-1167-3>

OsiriX DICOM Viewer (2021). The world famous medical imaging viewer [Online im Internet]. URL: <https://www.osirix-viewer.com/> [Stand: 14.04.2021, 13:50].

Özdemir, L. (2020). Normal coronary diameters in Turkish population. *Turk Gogus Kalp Dama* 28, 108–113. <https://doi.org/10.5606/tgkdc.dergisi.2020.18475>

Paganelli, C.R., Goco, N.J., McClure, E.M., Banke, K.K., Blau, D.M., Breiman, R.F., Menéndez, C., Rakislova, N., Bassat, Q. (2020). The evolution of minimally invasive tissue sampling in postmortem examination: a narrative review. *Global Health Action* 13, 1792682. <https://doi.org/10.1080/16549716.2020.1792682>

Park, J.-P., Kim, S.H., Lee, S., Yoo, S.H. (2019). Changes in Clinical and Legal Autopsy Rates in Korea from 2001 to 2015. *J Korean Med Sci* 34(47), e301. <https://doi.org/10.3346/jkms.2019.34.e301>

Paul-Ehrlich-Institut (2021). COVID-19-Tests: NAT-Test gilt als Goldstandard [Online im Internet]. URL: <https://www.pei.de/DE/newsroom/hp-meldungen/2020/200323-covid-19-nat-tests.html> [Stand: 19.04.21, 17:25]

Pîslă, D., Gherman, B., Gîrbacia, F., Vaida, C., Butnariu, S., Gîrbacia, T., Plitea, N. (2016). Optimal Planning of Needle Insertion for Robotic-Assisted Prostate Biopsy. In: Borangiu, T. (Ed.), *Advances in Robot Design and Intelligent Control, Advances in Intelligent Systems and Computing*, vol 371, Springer, Cham, 339–346. https://doi.org/10.1007/978-3-319-21290-6_34

Rakislova, N., Fernandes, F., Lovane, L., Jamisse, L., Castillo, P., Sanz, A., Marimon, L., Jesri, S., Ferrando, M., Delgado, V., Novela, O., Muiuane, V., Ismail, M.R., Lorenzoni, C., Blau, D.M., Bassat, Q., Menéndez, C., Zaki, S.R., Carrilho, C., Ordi, J. (2019). Standardization of Minimally Invasive Tissue Sampling Specimen Collection and Pathology Training for the Child Health and Mortality Prevention Surveillance Network. *Clinical Infectious Diseases* 69, 302–S310. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz565>

Rakislova, N., Ismail, M.R., Martinez, A., Carrilho, C., Martinez, M.J., Bassat, Q., Ordi, J., Menéndez, C. (2020). Minimally Invasive Autopsy: a more feasible and safer alternative to conventional autopsy in the COVID-19 pandemic era? *Med Clin Sci.* 2(3):1-5 <https://doi.org/10.33425/2690-5191.1026>

Rakislova, N., Marimon, L., Ismail, M.R., Carrilho, C., Fernandes, F., Ferrando, M., Castillo, P., Rodrigo-Calvo, M.T., Guerrero, J., Ortiz, E., Muñoz-Beatove, A., Martinez, M.J., Hurtado, J.C., Navarro, M., Bassat, Q., Maixenchs, M., Delgado, V., Wallong, E., Aceituno, A., Kim, J., Paganelli, C., Goco, N.J., Aldecoa, I., Martinez-Pozo, A., Martinez, D., Ramírez-Ruz, J., Cathomas, G., Haab, M., Menéndez, C., Ordi, J. (2021a). Minimally Invasive Autopsy Practice in COVID-19 Cases: Biosafety and Findings. *Pathogens* 10, 412. <https://doi.org/10.3390/pathogens10040412>

Rakislova, N., Rodrigo-Calvo, M.T., Marimon, L., Ribera-Cortada, I., Ismail, M.R., Carrilho, C., Fernandes, F., Ferrando, M., Sanfeliu, E., Castillo, P., Guerrero, J., Ramírez-Ruz, J., Saez de Gordo, K., López Del Campo, R., Bishop, R., Ortiz, E., Muñoz-Beatove, A., Vila, J., Hurtado, J.C., Navarro, M., Maixenchs, M., Delgado, V., Aldecoa, I., Martinez-Pozo, A., Castro, P., Menéndez, C., Bassat, Q., Martinez, M.J., Ordi, J. (2021b). Minimally Invasive Tissue Sampling Findings in 12 Patients With Coronavirus Disease 2019. *Clinical Infectious Diseases* 73, 454–S464. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab812>

Roberts, I.S., Benamore, R.E., Benbow, E.W., Lee, S.H., Harris, J.N., Jackson, A., Mallett, S., Patankar, T., Peebles, C., Roobottom, C., Traill, Z.C. (2012). Post-mortem imaging as an alternative to autopsy in the diagnosis of adult deaths: a validation study. *The Lancet* 379, 136–142. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61483-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61483-9)

Rutty, Guy N., Johnson, C., Amoroso, J., Robinson, C., Bradley, C.J., Morgan, B. (2017). Post-mortem computed tomography coaxial cutting needle biopsy to facilitate the detection of bacterioplankton using PCR probes as a diagnostic indicator for drowning. *Int J Legal Med* 131, 211–216. <https://doi.org/10.1007/s00414-016-1473-6>

Rutty, Guy N, Morgan, B., Robinson, C., Raj, V., Pakkal, M., Amoroso, J., Visser, T., Saunders, S., Biggs, M., Hollingbury, F., McGregor, A., West, K., Richards, C., Brown, L., Harrison, R., Hew, R. (2017). Diagnostic accuracy of post-mortem CT with targeted coronary angiography versus autopsy for coroner-requested post-mortem investigations: a prospective, masked, comparison study. *The Lancet* 390, 145–154. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30333-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30333-1)

Saunders, S.L., Morgan, B., Raj, V., Rutty, G.N. (2011). Post-mortem computed tomography angiography: past, present and future. *Forensic Sci Med Pathol* 7, 271–277. <https://doi.org/10.1007/s12024-010-9208-3>

Schneider, B., Chevallier, C., Dominguez, A., Bruguier, C., Elandoy, C., Mangin, P., Grabherr, S. (2012). The Forensic Radiographer: A New Member in the Medico-legal Team. *American Journal of Forensic Medicine & Pathology* 33, 30–36. <https://doi.org/10.1097/PAF.0b013e31820c6aa3>

Shereen, M.A., Khan, S., Kazmi, A., Bashir, N., Siddique, R. (2020). COVID-19 infection: Emergence, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *Journal of Advanced Research* 24, 91–98. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2020.03.005>

Siddiqi, H.K., Libby, P., Ridker, P.M. (2021). COVID-19 – A vascular disease. *Trends in Cardiovascular Medicine* 31, 1–5. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2020.10.005>

Statistisches Bundesamt (Destatis) (2015). Todesursachen in Deutschland. Fachserie 12, Reihe 4: 51.

Swierzy, M., Helmig, M., Ismail, M., Rückert, J., Walles, T., Neudecker, J. (2014). Pneumothorax. *Zentralbl Chir* 139, 69–S87. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1383029>

Terry, R. (1955). Needle Necropsy. *Journal of Clinical Pathology* 8, 38–41. <https://doi.org/10.1136/jcp.8.1.38>

Thali, M. (2011). Virtuelle Autopsie (Virtopsy) in der Forensik: Vom Skalpell zum Scanner. *Pathologie* 32 (Suppl 2), 292–295. <https://doi.org/10.1007/s00292-011-1520-5>

Thali, M.J., Jackowski, C., Oesterhelweg, L., Ross, S.G., Dirnhofer, R. (2007). VIRTOPSY – The Swiss virtual autopsy approach. *Legal Medicine* 9 (2007), 100–104. doi: 10.1016/j.legalmed.2006.11.011

Underwood, J.C., Slater, D.N., Parsons, M.A. (1983). The needle necropsy. *BMJ* 286, 1632–1634. <https://doi.org/10.1136/bmj.286.6378.1632>

van der Linden, A., Blokker, B.M., Kap, M., Weustink, A.C., Riegman, P.H.J., Oosterhuis, J.W. (2014). Post-Mortem Tissue Biopsies Obtained at Minimally Invasive Autopsy: An RNA-Quality Analysis. *PLoS ONE* 9, e115675. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0115675>

Welsch, U., Sobotta, J. (Eds.) (2005). *Atlas Histologie: Zytologie, Histologie, mikroskopische Anatomie ; 15 Tabellen, 7., neu bearb. Aufl. ed.* Elsevier, Urban & Fischer, München Jena.

Wenzel, P., Kopp, S., Göbel, S., Jansen, T., Geyer, M., Hahn, F., Kreitner, K.-F., Escher, F., Schultheiss, H.-P., Münzel, T. (2020). Evidence of SARS-CoV-2 mRNA in endomyocardial biopsies of patients with clinically suspected myocarditis tested negative for COVID-19 in nasopharyngeal swab. *Cardiovascular Research* 116, 1661–1663. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa160>

West, M., Chomet, B. (1957). AN EVALUATION OF NEEDLE NECROPSIES: *The American Journal of the Medical Sciences* 234, 554–560. <https://doi.org/10.1097/00000441-195711000-00007>

Weustink, A.C., Hunink, M.G.M., van Dijke, C.F., Renken, N.S., Krestin, G.P., Oosterhuis, J.W. (2009). Minimally Invasive Autopsy: An Alternative to Conventional Autopsy? *Radiology* 250, 897–904. <https://doi.org/10.1148/radiol.2503080421>

Wichmann, D., Obbelode, F., Vogel, H., Hoepker, W.W., Nierhaus, A., Braune, S., Sauter, G., Puschel, K., Kluge, S. (2012). Virtual Autopsy as an Alternative to Traditional Medical Autopsy in the Intensive Care Unit: A Prospective Cohort Study. *Ann Intern Med* 156, 123. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-156-2-201201170-00008>

Wichmann, D., Scherpe, S., Heese, O., Schmiedel, S., Burchard, G.D., Ruckdeschel, K., Sobottka, I. (2008). If the rumor is tumor, the issue is tissue. *Neurosurgery* 63, E820. <https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000325691.37721.73>

Wilson, D.E., Chosewood, L.C. (2009). Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories. U.S. Dept. of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Institutes of Health, Washington DC, 5.

World Health Organization (2023). Coronavirus disease (COVID-19) pandemic [Online im Internet.] URL: <https://www.who.int/europe/emergencies/situations/covid-19> [Stand: 08.05.2023, 15:15].

Wüllenweber, R., Schneider, V., Grumme, Th. (1977). Computertomographische Untersuchungen bei Schädel-Schuß-Verletzungen. *Z Rechtsmed* 80, 227–246. <https://doi.org/10.1007/BF02114619>

Ziliak, S.T., McCloskey, D.N. (2008). The cult of statistical significance: how the standard error costs us jobs, justice, and lives, Economics, cognition, and society. University of Michigan Press, Ann Arbor.

11. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. Heinemann für die Motivation zum wissenschaftlichen Arbeiten, der Überlassung des Themas und Einbindung in die vorbezeichnete Projektstudie sowie für die hervorragende Betreuung und Umsetzung der gesamten Arbeit. Mir war Ihre wertvolle Zeit stets bewusst. Darüber hinaus danke ich der gesamten Arbeitsgruppe vom UKE/ Institut für medizintechnische Systeme der TU Hamburg-Harburg für die stets konstruktive Zusammenarbeit.

Außerdem möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Oliver Hirsch bedanken, der mir in produktiven Gesprächen die Möglichkeiten und Grenzen der statistischen Auswertungsanalytik nähergebracht hat.

Meinen Eltern, meinem Bruder sowie meinen Freunden danke ich für ihre Ermutigungen und Zusprüche auf dem Weg zum ärztlichen Dasein sowie die moralische Unterstützung während der Anfertigung dieser Dissertation.

Ich widme die vorliegende Doktorarbeit meinem leider zu früh verstorbenen lieben Vater.

12. Lebenslauf

Lebenslauf aus datenschutzrechtlichen Gründen nicht enthalten.

13. Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: