

Aus dem Institut für Rechtsmedizin des  
Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf

Direktor: Prof. Dr. med. Klaus Püschel

## **Todesursache Lungenembolie**

Lungenembolie: Nachweis im Post Mortem-CT  
(PMCT) und in der Multiphasischen Post  
Mortem-CT-Angiographie (MPMCTA)

### **Dissertation**

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

vorgelegt von Shaghayegh Sharafat  
aus Kiel  
Hamburg 2016

Angenommen von der Medizinischen Fakultät der  
Universität Hamburg am: 22.04.2016

Veröffentlicht mit Genehmigung des Fachbereichs  
Medizin der Universität Hamburg:

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: Prof. Dr. med. K.  
Püschel

Prüfungsausschuss, 2. Gutachter: Prof. Dr. med. K. Sydow

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Arbeitshypothese und Fragestellung</b> .....	<b>S.5</b>
<b>2. Einleitung</b> .....	<b>S.6</b>
2.1 Ursachen des plötzlichen Todes .....	S.7
2.2 Autopsieprotokoll .....	S.7-8
2.3 Epidemiologie der Lungenembolie .....	S.8
2.4 Pathophysiologie und Risikofaktoren der Lungenembolie .....	S.9-12
2.5 Klinik der Lungenembolie .....	S.12
2.6 Diagnostik der Lungenembolie .....	S.13
2.6.1 Diagnostik der Lungenembolie in vivo .....	S.13
2.6.2 Diagnostik der Lungenembolie post mortem durch die Autopsie ....	S.14-15
2.6.3 Mikroskopische Diagnostik der Lungenembolie post mortem .....	S.15-16
2.6.4 Diagnostik der Lungenembolie mittels Post Mortem-Bildgebung ...	S.17-18
2.7 Therapie und Prophylaxe der Lungenembolie .....	S. 19-21
<b>3. Material und Methoden</b> .....	<b>S. 22-23</b>
3.1 Analyse der Daten aus den Autopsieprotokollen mittels Statistik .....	S. 23
3.2 Post Mortem-Bildgebung .....	S. 23-24
3.3 Bildwiedergabe .....	S. 25
3.4 Befundung .....	S. 25
<b>4. Ergebnisse</b> .....	<b>S.26</b>
4.1 Prävalenz der Lungenembolie .....	S.26-27
4.2 Alters- und Geschlechtsverteilung der Lungenembolie .....	S.28
4.3 Angaben zum Todesursache auf dem Totenschein .....	S.29
4.4 Angaben zu den Todesumständen auf den Autopsieprotokollen .....	S.30
4.5 Ergebnisse der Post Mortem-Bildgebung .....	S.31
4.5.1 Kriterienentwicklung für die Diagnose "Lungenembolie" im Post Mortem-CT .....	S.31-36
4.5.2 Ergebnisse bei der Anwendung der entwickelten Kriterien für die Diagnose "Lungenembolie" Post Mortem-CT (StichprobeA) .....	S.37-38
4.5.3 Sensitivitätsschätzung des Post Mortem-CT in Bezug auf die Diagnose "Lungenembolie" .....	S.39

4.5.4	Analyse des neu entwickelten Diagnoseschemas im Hinblick auf die Spezifität .....	S.40-42
4.6	Multiphasische Post Mortem-CT-Angiographie: Beispielhafte Anwendung der entwickelten Kriterien nach postmortalen Kontrastmittelgabe .....	S.43-46
<b>5.</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>S.47-51</b>
<b>6.</b>	<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>S.52-53</b>
<b>7.</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>S. 53</b>
<b>8.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>S.54-59</b>
<b>9.</b>	<b>Danksagung</b> .....	<b>S.60</b>
<b>10.</b>	<b>Lebenslauf</b> .....	<b>S.61</b>
<b>11.</b>	<b>Eidesstattliche Versicherung</b> .....	<b>S.62</b>

# 1 Arbeitshypothese und Fragestellung

Die Lungenembolie (LE) ist eine der ursächlichen Krankheitsursachen des plötzlichen und unerwarteten Todes. Die Kenntnis über die Häufigkeit ist für den Arzt sowohl vor und als auch nach dem Tode von Bedeutung. Aufgrund der nicht selten unspezifischen Symptomatik der LE und des häufig schnellen Todeseintritts nach dem Ereignis, wird sie vor dem Tode selten diagnostiziert. Die Erstellung der Analysen über die Häufigkeit und Fehleinschätzung der Diagnose ante mortem erfolgt in dieser Arbeit anhand von Autopsieprotokollen aus dem Zeitraum 2005 bis einschließlich 2014. Dabei handelt es sich um eine Fortführung der Recherchen mit der "Todesursache Lungenembolie" aus dem Institut für Rechtsmedizin der Universität Hamburg Eppendorf. Die Fragestellung zu diesem Teil der Arbeit lautet: Hat die Häufigkeit der LE in den letzten 10 Jahren abgenommen? Wie häufig wird die Diagnosestellung vor dem Tode verkannt?

Für die Diagnostik der LE nach dem Tode werden neben der Autopsie in den letzten Jahren auch bildgebende Verfahren wie das Post Mortem-CT (PMCT) und die Multiphasische Post Mortem CT-Angiographie (MPMCTA) genutzt. Bei gerichtlichen Sektionen gehört die bildgebende Diagnostik aktuell zum Standard. Nach unserem Kenntnisstand ist die Effizienz der Post Mortem-Bildgebung bezüglich der Todesursache LE sowie die Abgrenzung zwischen den Differentialdiagnosen noch nicht definiert worden. Aus diesem Grunde sollen in der vorliegenden Arbeit post mortem erfolgte PMCTs und MPMCTAs von an LE verstorbenen Personen im Zeitraum von 2008 bis einschließlich 2014 retrospektiv ausgewertet werden. Hieraus ergibt sich die Frage, ob sich die LE mit dem PMCT und der MPMCTA auch unabhängig von der Autopsie nachweisen oder ausschließen lässt?

## 2 Einleitung

Die LE ist eine häufige Ursache des plötzlichen, unerwarteten Todes (Madea et al. 2015). Vor dem Tode wird sie keineswegs regelhaft erkannt: 60% bis 75% der Todesfälle durch LE werden mit der Autopsie nachgewiesen (Herold et al. 2015, Thesenfitz und Püschel 2008). Die konventionelle Autopsie gilt bis heute als Goldstandard für die Bestimmung der Ursache des unerwarteten Todes. Zu begrüßen wäre es jedoch, wenn der Nachweis von Todesursachen in Zukunft mit leichter zugänglicheren Methoden und gegebenenfalls sogar ganz ohne Autopsie gelänge.

Die aktuelle Entwicklung zeigt, dass dieses Ziel mit postmortaler bildgebender Diagnostik erreichbar wird. In den vergangenen Jahren ist die Bildgebung mittels Computertomographie (CT) zu einem bedeutendem Werkzeug der Rechtsmedizin geworden. Beispielhaft ist das Post Mortem-Computertomogramm (PMCT) anzuführen (Vogel et al. 2014): Das Institut für Rechtsmedizin des Universitätskrankenhauses Eppendorf verfügt seit 2008 über einen eigenen Computertomographen. Bisher wurden etwa 6000 Verstorbene mit einem PMCT untersucht. Das PMCT wurde weiterentwickelt zur PMCT-Angiographie. Die PMCT-Angiographie wird seit 2012 in der von Grabherr et al. (2011) beschriebenen Form als Multiphasische Post Mortem CT-Angiographie (MPMCTA) eingesetzt. Die Ergebnisse von PMCT und MPMCTA bei der Klärung von Todesursachen sind vielversprechend. In der eigenen Arbeitsgruppe ließ sich zeigen, dass das MPMCTA wesentliche Informationen zur Todesursache bei Herzerkrankungen liefert (Wichmann et al. 2014). Das PMCT und die MPMCTA konnten bei den Autopsierten, die an einem invasivem Eingriff am Herzen verstorben waren, Hinweise über den vorherigen Ablauf und mögliche Verbesserungsvorschläge für zukünftige Interventionen liefern (Vogel et al 2015). Das eigene Projekt führt den Ansatz dieser Arbeiten weiter: Geklärt werden soll, ob sich die LE mit dem PMCT und der MPMCTA nachweisen oder ausschließen lässt.

## 2.1 Ursachen des plötzlichen Todes

Nach der Definition der WHO handelt es sich beim plötzlichen Tod um ein Versterben, welches innerhalb von 24 Stunden nach dem Beginn von Krankheitssymptomen auftritt. Dies kann entweder mit oder ohne bekannte Vorerkrankung auftreten. Circa 90% aller Todesfälle werden als natürlich klassifiziert. Unter diesen nehmen die plötzlichen und unerwarteten Todesfälle 10-15% ein (Madea et al. 2015). Die häufigste Todesursache für letztere sind Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems. Neben der Koronaren Herzkrankheit, dem Herzinfarkt oder Schlaganfall, fließt auch die LE als Thrombembolie in diese Gruppe mit ein. Die LE kann durch eine akute Verlegung des Pulmonalarterienstammes oder einer seiner Hauptäste ein akutes Cor pulmonale mit Schocksymptomatik und Herz-Kreislaufstillstand herbeiführen. Auch ältere rezidivierende LEs können über eine pulmonale Hypertonie und konsekutiv chronischem Cor pulmonale letztendlich zum Rechtsherzversagen mit nachfolgendem Tod führen. Kürkciyan et al. konnten im Jahre 2000 aufzeigen, dass bei einem vorliegendem Herzversagen in 4,8% (60/1246) eine LE die Ursache ist. Erkrankungen des Respirationstraktes gehören mit 10-15% zu der zweithäufigsten Todesursache der plötzlichen und unerwarteten Todesfälle, gefolgt von Erkrankungen der Hirn- und Hirnhäute sowie des Verdauungs- und Urogenitaltraktes (Madea et al. 2015).

## 2.2 Autopsieprotokoll

Der Begriff Autopsie ist ein Synonym für die Begriffe Obduktion und Sektion. Bei einer Autopsie wird immer ein Autopsieprotokoll angefertigt. Hierbei unterscheidet man das pathologische vom rechtsmedizinischen Autopsieprotokoll. Während vom Pathologen die zur Todesursache führenden Ursachen in Bezug auf Ätiologie, Pathogenese und Pathophysiologie festgehalten werden, lenkt der Rechtsmediziner das Augenmerk auf die Klärung gerichtlicher Fragen wie die Feststellung der Todesart (natürlich, nicht natürlich, ungeklärt) und des Ausschlusses eines Tötungsdeliktes. Für letztere wird vom Rechtsmediziner auch der Tatort untersucht. Das rechtsmedizinische Autopsieprotokoll wird wie folgt untergliedert (Madea et al. 20015):

### A. Äußere Besichtigung

### B. Innere Besichtigung

#### I. Kopfhöhle

#### II. Brust- und Bauchhöhle

##### Ila. Hals- und Brustorgane

##### Iib. Bauchorgane

#### III. Skelettsystem und Weichteile

## **C. Sektionsgutachten**

I. Vorgeschichte

II. Obduktionsergebnisse

III. Todesursache

IV. Todesart

V. Beurteilung und Schlussfolgerung

VI. Asservate und Hinweise auf Zusatzuntersuchungen

VII. Vorbehalt eines abschließenden, wissenschaftlich begründeten Gutachtens

## **2.3 Epidemiologie der Lungenembolie**

In der europäischen Bevölkerung beträgt die jährliche Inzidenz von TVTs und LEs ca. 0,1% pro Jahr. Das Ergebnis variiert anhängig von Risikofaktoren wie z.B. dem Alter (Oger E 2000). Die Inzidenz der LE in Deutschland auf der Basis der DRG-Statistik wird mit 0,44% pro Jahr angegeben (Augart und Kröger 2012). Bei hospitalisierten Patienten steigt sie aufgrund des zusätzlichen Risikofaktors der Immobilität auf 1 - 2 % pro Jahr an (Herold et al. 2015, Stein et al. 2005). Genauere Angaben zur Inzidenz der LE beim statistischem Bundesamt fehlen, da die Diagnose ante mortem durch die unspezifische Symptomatik der Erkrankung und häufig schnellen Todeseintritt nach Ereignis selten gestellt wird. 60% bis 75% der Todesfälle durch LE werden erst mit der Autopsie nachgewiesen (Herold et al. 2015, Thesenfitz und Püschel 2008). Die Prävalenz der LE bei den Autopsien aus den Jahren 1993 bis einschließlich 2004 betrug 3,16% (427/13492) (Thesenfitz und Püschel 2008).



## 2.4 Pathophysiologie und Risikofaktoren der Lungenembolie

### Pathophysiologie

Voraussetzung für das Entstehen einer LE ist das Entstehen von Blutgerinnseln, die zu appositionellem Wachstum neigen und zur Embolisierung in die Lunge führen können. Virchow beschrieb im 19. Jahrhundert in den Virchow-Trias folgende Risikofaktoren für eine Thrombusentstehung: neben Veränderungen der Gefäßwand (z.B. durch Arteriosklerose oder Entzündungen), begünstigen eine veränderte Strömungsgeschwindigkeit des Blutes (z.B. durch Immobilisation oder Herzrhythmusstörungen) und eine Veränderung der Blutbeschaffenheit die Entstehung einer Venenthrombose.

In den meisten Fällen stammen die Emboli aus dem Einzugsbereich der V. cava inferior wie die tiefe Venenthrombose (TVT) aus den Bein- und Beckenvenen. Selten stammen die Emboli aus dem Einflussgebiet der Vena cava superior oder aus dem rechten Herzen. Bei vorliegendem offenem Foramen ovale, können sie hierdurch auch in den großen Kreislauf gelangen und dort Embolien hervorrufen.

Neben der häufigen durch einen Thrombus entstandenen Embolie gibt es auch seltenere Ursachen einer LE. Dazu zählen Fettembolien, die durch Quetschungen von Weichteilen und Frakturen, sehr selten durch Fettleber oder während eines nichttraumatisch bedingten Schocks auftreten können. Eine weitere Form ist die Luftembolie, die in der Regel nach ausgedehnten Traumata und Eröffnung venöser Gefäße und selten iatrogen durch diagnostische Eingriffe oder Operationen verursacht werden kann. Des Weiteren sind sehr seltene arterielle Embolien aufzuführen, die durch Verletzungen der Lunge oder den Morbus Caisson, eine Komplikation des Tauchens, bei der Stickstoffbläschen freigesetzt werden, auftreten können. Auch die intravasale Gasansammlung bei Sepsis durch Anaerobier (z.B. Clostridien) kann eine LE verursachen (Brinkmann und Madea 2003). Als letztes ist die Fruchtwasserembolie der Mutter unter der Geburt zu erwähnen, bei der Fruchtwasser in den mütterlichen Kreislauf gelangen und dort eine LE hervorrufen kann. Dies führt häufig zum Versterben der Mutter und des Kindes (Kramer et al 2012).

## Risikofaktoren

Bei Vorliegen von Risikofaktoren, ist die Wahrscheinlichkeit an einer TVT zu erkranken erhöht. Unter anderem begünstigt eine Veränderung der Blutbeschaffenheit mit zunehmender Dickflüssigkeit das Auftreten einer TVT. Diese Gegebenheit findet man bei bestehendem Flüssigkeitsmangel aus inneren Ursachen wie Fieber, Diarrhoe oder mangelnder oraler Flüssigkeitsaufnahme oder äußerer Ursache wie zum Beispiel bei forcierter Diurese. Auch Herzrhythmusstörungen und eine chronische Herzinsuffizienz können durch veränderte Strömungsverhältnisse zu einem erhöhten TVT-Risiko beitragen (Leizorovicz et al. 2005).

Bei bereits stattgehabten Thrombosen in der Vorgeschichte, steigt das Risiko an einer LE zu erkranken (Herold et al 2015, Vaitkus et al. 2005). Dabei kann es vor dem Auftreten der symptomatischen LE zu rezidivierenden asymptomatischen LEs gekommen sein. Rezidivierende LEs können über eine pulmonale Hypertonie zu einem chronischem Cor pulmonale führen. Bei Vorliegen einer Herzdekompensation, können sogar kleinere Verschlüsse der Pulmonalarterien lebensbedrohlich sein. Bei Embolie der Lungenarterien und schon vorliegender Herzinsuffizienz reicht die Pumpleistung des Herzens häufig nicht mehr aus um den Kreislauf aufrecht zu erhalten. Es folgt ein Rechtsherzversagen mit nachfolgendem Tod.

Adipositas ist mit einem erhöhten Thromboserisiko assoziiert (Lowe et al. 1999, Mantilla et al. 2003). Zudem besteht ein Zusammenhang zwischen einem höherem Lebensalter und dem Auftreten von TVT (Mantilla CB et al. 2003, Vaitkus PT et al. 2005, Oger E 2000, Lowe GD et al. 1999). Dies kann mit der Zunahme anderer Risikofaktoren mit steigendem Lebensalter, wie Immobilität, Koronare Herzerkrankungen und Herzinsuffizienz erklärt werden.

Die Immobilisation, zum Beispiel in Folge eines Traumas, spielt unter den Risikofaktoren eine große Rolle (Herold et al. 2015). Die postoperative Neigung zur Thrombosebildung liegt in der Immobilisation begründet.

Weitere Risikofaktoren sind maligne Erkrankungen. Die Inzidenz der symptomatischen TVT von Patienten mit Tumorerkrankungen wird mit 7,8% (81/1041) angegeben, davon entwickelten Patienten unter einer laufenden Chemotherapie eher Thrombosen ( $p=,0001$ ) (Sallah et al. 2002). Prädisponierend für das Auftreten einer TVT sind Krebserkrankungen der Ovarien, des Pankreas, des Knochens und des Gehirns (Blom et al. 2006).

Eine Therapie mit kombinierten oralen Kontrazeptiva erhöht ebenfalls das Risiko einer TVT, dabei ist die Dosis des Östrogens und die Wahl des Gestagens (Risiko erhöht bei Gestagenen der 3. und 4. Generation) von entscheidender Bedeutung (Stegemann 2013). Bei Bestehen zusätzlicher Risikofaktoren einer Thrombose wie zum Beispiel einer Thrombophilie oder einem Nikotin-Abusus, wird das Risiko weiter potenziert (Herold et al. 2015, Gourbil et al. 2014). Auch Schwangere sind durch den veränderten Hormonstatus und die Kompression des Uterus auf die Gefäße prädisponiert an einer TVT zu erkranken. Nikotin-Abusus und schon vorher stattgefundene Thrombosen potenzieren das Risiko sowohl während als auch nach der Schwangerschaft (Danilenko-Dixon et al. 2001, Romero et al. 2005).

Auch die Thrombophilie aus dem Formenkreis der Gerinnungsstörungen gilt als Risikofaktor für die Entstehung einer Thrombose. Sie wird in der Regel autosomal dominant vererbt und kann in seltenen Fällen auch erworben sein.

Das Risiko an einer TVT zu erkranken ist bei den häufiger vorkommenden Thrombophilien wie der APC-Resistenz bzw. dem heterozygoten Faktor-V-Leiden geringer als bei den seltenen Thrombophilien wie dem Antithrombin-, Protein-C oder S-Mangel (De Stefano et al. 2006, Langlois et Wells 2003).

Die häufigste hereditär bedingte Thrombophilie ist die APC-Resistenz bzw. das Faktor V-Leiden, bei der eine gestörte Inaktivierung von Faktor Va durch aktiviertes Protein C (APC) vorliegt. Bei der häufiger vorkommenden Heterozygotie ist das TVT-Risiko auf das 8fache gegenüber Gesunden erhöht, bei der sehr seltenen Homozygotie steigt sie bis auf das 80 fache an (Herold et al. 2015). Nehmen Frauen mit Thrombophilien wie dem Faktor-V-Leiden Kontrazeptiva ein, potenziert sich das schon bestehende Thromboserisiko. Frauen mit bestehendem Gendefekt oder positiver Familienanamnese sollten darauf aufmerksam gemacht werden. Sollte in der Familie eine Thrombophilie bestehen, ist es sinnvoll eine Diagnostik zur Einschätzung des Thromboserisikos bei Kontrazeption und Schwangerschaft zu veranlassen. Eine generelles Screening aller Frauen auf Thrombophilie vor Einnahme von Kontrazeptiva wird aus Kostengründen nicht empfohlen (Wu et al. 2006, Cushman et al. 2004).

Seltene Gendefekte der Vitamin K-abhängigen Gerinnungsinhibitoren, Protein C- oder Protein S-Mangel, können angeboren oder erworben sein und ebenfalls zu einem erhöhtem Thromboserisiko beitragen. Sie liegen in der Regel heterozygot vor (1:250), das TVT-Risiko bei diesen ist bis auf das 10fache erhöht. Bei homozygoten Trägern (1:600.000) besteht ein noch höheres Risiko (Herold et al. 2015). Träger mit Protein-C- oder Protein-S-Mangel neigen nach Erstereignis einer Thrombose zu Rezidivthrombosen (Brouwer et al. 2009).

0,5 % der Bevölkerung sind vom hereditären Antithrombin (AT)- Mangel betroffen. Das TVT-Risiko bei heterozygoten Trägern ist hier bis auf das 10fache erhöht, ein noch höheres Thromboserisiko besteht bei den homozygoten Trägern (Herold et al. 2015). Träger dieses Gendefektes neigen nach Erstereignis einer TVT zu Rezidivthrombosen (Brouwer et al. 2009).

Die klinische Relevanz der seltenen Prothrombin-Mutation, bei der das Prothrombin in erhöhter Konzentration gemessen werden kann, ist noch nicht erforscht und bedarf weiterer Untersuchungen.

Zu erwähnen ist noch das Antiphospholipid-Syndrom, welches primär oder sekundär durch Vorhandensein anderer Erkrankungen wie z.B. beim Systemischem Lupus erythematodes, auftreten kann. Es ist ein durch zirkulierende Antiphospholipid-AK ausgelöste Thrombophilie. Diese ist mit 2-5% in der Bevölkerung eine der häufigsten Autoimmunerkrankungen (Herold et al. 2015). Bei Vorliegen dieses Syndroms besteht die Gefahr arterieller oder venöser Thrombenbildung. Zudem steigt mit den Jahren die Wahrscheinlichkeit für eine Thrombose sowie Rezidivthrombose stetig an, sodass in diesen Fällen immer eine Antikoagulation als Langzeittherapie empfohlen wird (Pengo et al. 2010).

Treten Lungenembolien in sehr jungen Jahren auf, muss außer an eine Thrombophilie auch an eine Anomalie oder Fehlanlage der Venen gedacht werden. Beim May-Thurner-Syndrom überkreuzt die rechte Arteria iliaca communis die linke Arteria iliaca communis und führt über eine Kompression von letzterem dort zu Turbulenzen, die eine Thrombusentstehung fördern kann. Eine partielle oder totale Aplasie der Vena cava inferior kann ebenfalls zur Thromboseneigung beitragen. In diesen Fällen bilden sich Kollateralkreisläufe aus, die durch die veränderten Strömungsverhältnisse zur Beeinträchtigung des venösen Rückstroms und Thromboseneigung beitragen (Mousa et Abu Rahma 2013, Schierl et al. 2009).

## 2.5 Klinik der Lungenembolie

Klinisch wird die LE nur in 25-40% der Fälle vor dem Tode diagnostiziert (Herold et al. 2015, Thesenfitz et Püschel 2008). Damit steht sie an der Spitze der Fehldiagnosen. Dies liegt zum einen in dem häufig schnell eintretenden Tod innerhalb von Stunden nach Symptombeginn und der sich aus mehreren Bausteinen zusammensetzenden Diagnostik begründet (Herold et al. 2015, Reissig et Kroegel 2004, Stein et Henry 1995). Zum anderen wird dieses Phänomen durch die vorhergehende fehlende Symptomatik bei TVT in über 50% der Fälle und die unspezifische klinische Symptomatik der LE erklärt (Herold et al. 2015).

Weniger als die Hälfte der TVTs macht sich durch Schmerz, Ödem mit Spannungsgefühl oder verstärkte Venenzeichnung bemerkbar. Dagegen wird die LE häufig symptomatisch, die klinischen Symptome sind jedoch unspezifisch und differieren oft erheblich mit dem Ausmaß der Erkrankung. Folgende Symptome können auf eine LE hindeuten: Dyspnoe und Tachypnoe, Tachykardie, thorakale Schmerzen mit gegebenenfalls epigastrischer Schmerzprojektion oder Ausstrahlung des Schmerzes in den Rücken, Beklemmungs- und Angstgefühl, Husten, Hämoptysen, Infarktpneumonie bei hämorrhagischem Lungeninfarkt und Synkopen. Führt die LE zu einer Begleitpleuritis beklagt der Patient atemsynchrone Thoraxschmerzen.

Kleinere periphere Embolien mit flüchtiger Symptomatik sind oft Vorboten größerer Embolien und werden meist übersehen (Herold et al. 2015). Rezidivierende kleinere Embolien können sich durch Schwindelanfälle, kurzfristige Synkopen, unklares Fieber und Tachykardie bemerkbar machen (Herold et al. 2015).

## 2.6. Diagnostik der Lungenembolie

In dieser Arbeit wird die in vivo-Diagnostik der Lungenembolie von der post mortem erfolgenden Diagnostik mittels Autopsie, Bildgebung und Histologie unterschieden.

### 2.6.1 Diagnostik in vivo

Für die Diagnostik der TVT wird zur Darstellung der Ober- und Unterschenkelvenen die Kompressionssonographie genutzt. Bei eingeschränkter Beurteilbarkeit durch ein starkes Ödem, Fettleibigkeit oder Darstellung der Beckenvenen wird ein Abdomenschallkopf benötigt.

Zu der Basisdiagnostik einer LE zählen die Messung der Vitalparameter, ein Röntgen-Thorax, ein EKG sowie eine Blutgasanalyse. Alle zusammen können zunächst einen Gesamteindruck über den Zustand des Patienten geben. Ein weiterer Bestandteil der Diagnostik ist die Bestimmung der bei der Fibrinolyse entstehenden D-Dimere. Während ein negativer Befund eine LE sehr unwahrscheinlich macht, kann bei positivem Befund außer einer LE eine Vielzahl anderer Reaktionszustände des Körpers vorliegen. Darunter zählen unter anderem Entzündungen, Traumata, Operationen und Krebserkrankungen. Die CT-Untersuchung zur Diagnostik einer LE hat sich in den letzten Jahren als Methode der Wahl für die bildgebende Diagnostik der zentralen LE bis hin zur Ebene der Segmentarterien etabliert. Um auch periphere Embolien darstellen zu können, empfiehlt sich dafür eine Mehrschicht-Spiral-CT-Angiographie (Ghaye et al. 2001). Der Vorteil der Computertomographie (CT) gegenüber anderen bildgebenden Verfahren liegt in der gleichzeitigen Erfassung bzw. Ausschluss anderer Differentialdiagnosen. Mit der transthorakalen und transösophagealen Echokardiographie gelingt es sowohl Differentialdiagnosen (linksventrikuläres Pumpversagen, tamponierender Perikarderguss) auszuschließen als auch eine rechtsventrikuläre Dysfunktion zu vermuten. Dies erlaubt eine Einschätzung der hämodynamischen Instabilität des Patienten, womit die Notwendigkeit zur Überwachung des Patienten getroffen werden kann. Die transösophageale hat gegenüber der transthorakalen Echokardiographie eine bessere Auflösung. Durch eine transösophageale Echokardiografie gelingt es manchmal auch den Embolus im rechten Herzen oder der Arteria pulmonalis zu erkennen. Sie kann außerdem bei beatmeten Patienten, bei denen viel Fettgewebe oder ein Lungenemphysem der guten Auflösung im Wege steht, Abhilfe schaffen. Eine transthorakale Echokardiographie kann bei rund oder dreieckigen subpleuralen Läsionen auf das Vorliegen einer peripheren Lungenembolie hinweisen (Herold et al. 2015).

## 2.6.2 Diagnostik der Lungenembolie post mortem durch die Autopsie

Ein Thrombus in den Leisten- oder Beinvenen kann auf den Ursprung der LE hinweisen (Abb.1).

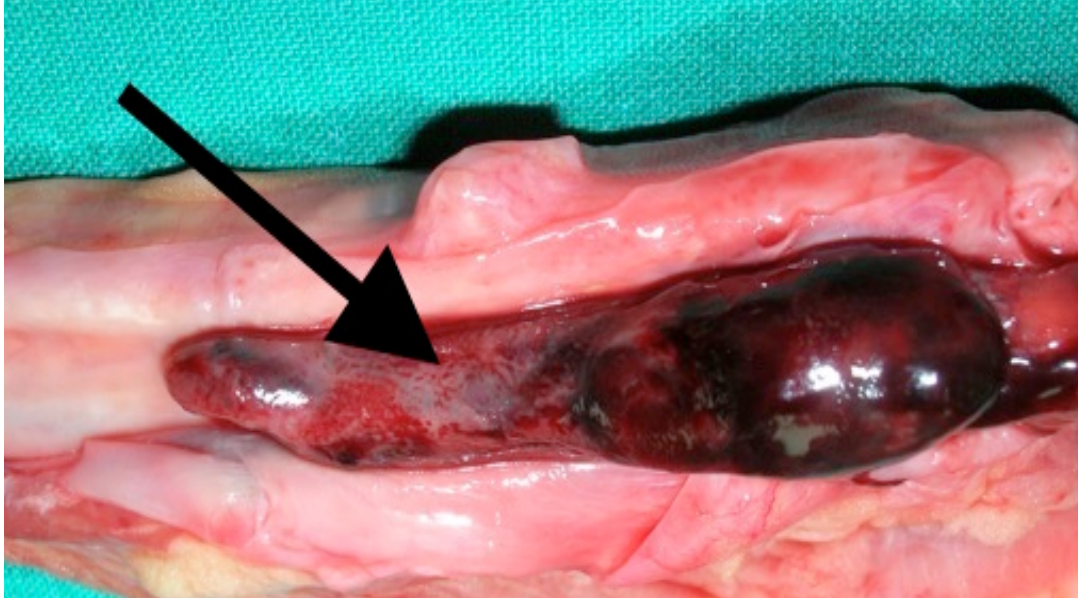
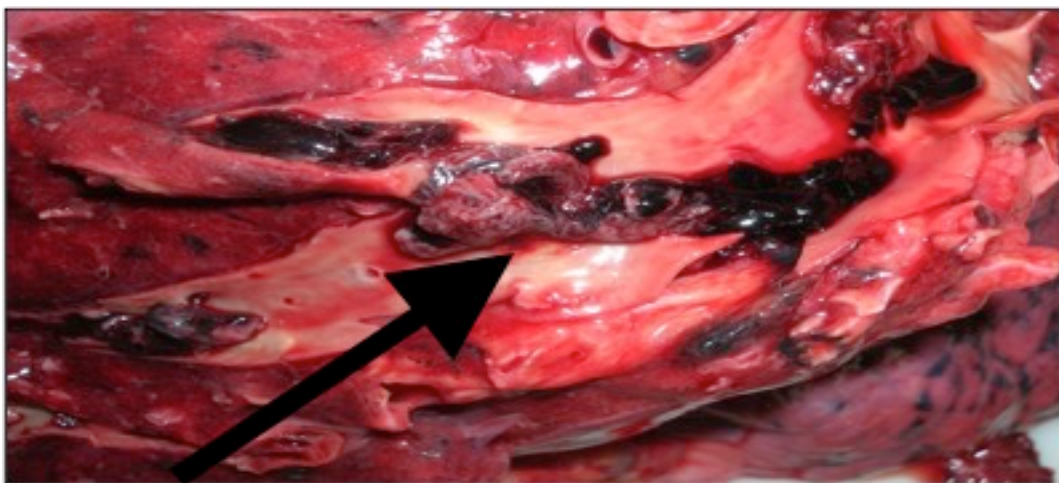


Abb.1: in der Autopsie nachgewiesenes makroskopisches Bild einer Thrombose in einer Beinvene („bereit zur Ausschwemmung“).

In der Vorgeschichte stattgefundenene Lungenembolien erkennt man an strickleiterförmigen Wandvernarbungen der Lungenarterien. Der bei der Autopsie erhobene Befund eines frischen Embolus, der ursächlich für die Todesursache war, imponiert als Struktur (eventuell aufgeknuelt) nicht der Aufzweigung des Gefäßsystems am Auffindungsort. Dieser ante mortem entstandene Embolus ist endothelialisiert, an der Oberfläche teilweise unregelmäßig und auf der Schnittfläche teilweise geschichtet. Seine Farbe ist grau bis rot und seine Konsistenz relativ fest. Abbildung 2 zeigt einen ante mortem entstandenen Embolus.



Die Abb. 2: Embolus erkennbar als aufgeknueltes Gerinnselmateriale in der Lappenarterie eines Lungenflügels.

Von einer LE abzugrenzen ist der Befund eines post mortem entstandenen Thrombus. Er entsteht ortsständig, die Pulmonalarterien entsprechen dem Entstehungsort und nicht wie beim Embolus dem Auffindungsort. Makroskopisch zeigt er sich als ‐Ausguss des Gefäßsystems‐ zum Teil verzweigt. Er ist sowohl an der Oberfläche als auch im Inneren gleichmäßig strukturiert. Seine Konsistenz ist relativ weich bis geleeartig. Abbildung 3 zeigt einen Post Mortem-Thrombus.



Abb.3: Post Mortem-Thrombus mit gleichmäßiger Oberflächenstruktur und typischer Aufzweigung entlang des Gefäßsystems.

### **2.6.3 Mikroskopische Diagnostik der Lungenembolie post mortem**

Die Möglichkeit der Unterscheidung zwischen einem Ante Mortem-Thrombus von einem Post Mortem-Thrombus, bietet die histologische Untersuchung dieser Gewebe (Janssen 1984 and Dettmeyer 2011).

Der ante mortem entstandene Thrombus entsteht durch eine Hyperkoagulabilität des Blutes. Unter dem Mikroskop zeigen sich hier verdichtete Thrombozytenaggregate sowie eine Mischung aus Fibrin und eingebauten Erythrozyten.

Der post mortem entstandene Thrombus entsteht nach dem Tode durch die Sedimentation des Blutes. Der Thrombus ist nicht wandhaftend, unter dem Mikroskop zeigt sich ein nicht organisiertes Geflecht von lockeren Fibrinfäden, in der Leukozyten und Thrombozyten eingebettet sind.

Beim ante mortem entstandenen Thrombus ist es auch möglich das Alter der Entstehung abzuschätzen. Spezifische Merkmale der Thrombusorganisation und des bindegewebigen Umbaus werden wie folgt beschrieben (Dettmeyer 2011):

**2 Tage (1-3 Tage):**

Noch keine Anhaftung des Thrombus am Endothel.

Im Zentrum des Thrombus befinden sich dicht eingelagerte geschichtete Erythrozyten umgeben von locker eingelagerten Erythrozyten.

Es finden sich dort auch geflechtartig angeordnete Leukozyten, Fibrin und Thrombozyten.

**5 Tage (3-8 Tage):**

Organisation des Thrombus am Endothel.

Zentral erscheinende Hyalinisierung des thrombotischen Materials.

Eingebaute verdichtete Leukozyten und vergrößert erscheinende Monozyten.

**10 Tage (4-20 Tage):**

In dem Teil des Thrombus, der am Endothel anhaftet, Einwanderung von Fibroblasten, Fibrozyten, mesenchymalen Zellen, Hämosiderin pigment beladenen Makrophagen sowie geschwollenen Monozyten. Manchmal finden sich hier auch Leukozytenkerntrümmer.

**3-4 Wochen (8 Tage bis 2 Monate):**

Gekennzeichnet durch ausgeprägte Kapillarisation, Kollagen und

Leukozytenkerntrümmern in hyalinisierten Arealen. Nach 8-17 Tagen sind die Monozyten nicht mehr geschwollen.

**6 Monate (2-8 Monate):**

Nur noch vereinzelt Zellen, Kapillaren und elastische Fäden sowie Kollagen. In den hyalinisierten Arealen Ablagerung von Cholesterin-Kristallen.

**Älter als 6-12 Monate:**

Keine Elemente des Thrombus mehr vorhanden, kollagenisiertes Gewebe, Reste von Eiseneinlagerung teilweise in Makrophagen



## 2.6.4 Diagnostik der Lungenembolie mittels Post Mortem-Bildgebung

1895 wurden von Wilhelm C. Röntgen an der Universität Würzburg die von ihm zunächst so benannten X-Strahlen entdeckt, die im Jahre darauf auf Vorschlag eines Anatomen zu Röntgen-Strahlen umbenannt worden sind. Außer dem Einsatz der Röntgenstrahlen in der Medizin zur Erkennung von Frakturen und röntgendichten Fremdkörpern, fanden diese auch seit dem Jahre 1896 in der Rechtsmedizin zum Nachweis von Geschossen und Schusskanälen bei Verstorbenen Anwendung (Brogdon 1998): Das Röntgen wurde in der Rechtsmedizin unter anderem auch zur Sicherstellung einer eventuell vom Arzt übersehenen Fraktur, Skelettverletzungen, Kindesmisshandlungen und für die forensische Odontologie eingesetzt. Die forensische Abschätzung des Lebensalters mit Hilfe eines Röntgens des Handgelenkes wird noch heute angewendet.

1971 wurde das Röntgen mit der Entdeckung von Hounsfield durch die Computertomographie (CT), ein radiologisches Schnittbildverfahren, ergänzt. Auch dieses Verfahren wurde vor allem zuerst zur Darstellung von Schädelschussverletzungen und der Rekonstruktion von Schusskanälen in der Rechtsmedizin eingesetzt. Mit der CT gelang es besonders gut, Schusskanäle optimal darzustellen (Wüllenweber et al. 1977). 1989 wurde die CT durch die Spiraltomographie erweitert, die es ermöglichte den Körper in einer dreidimensionalen Geometrie zu erfassen. Diese fand erstmals in der Forensik in 10mm-Schichtung zur Diagnosestellung der Todesursache LE Anwendung (Kalender et al. 1990). Ende der 90er Jahre wurde die Spiral-CT durch die Multislice-CT-Technologie (MSCT) ergänzt, die eine schnellere und hochauflösende Bildgebung ermöglicht und bis heute den Standard einer CT-Untersuchung darstellt. Die Post Mortem-Bildgebung mittels Magnetresonanztomographie (MRT) wird ebenfalls in der Rechtsmedizin genutzt. Sie ist dem CT bei der Darstellung von Weichteilverletzungen überlegen (Yen et al. 2004).

Thali et al. prägten 2003 in einer Publikation den Begriff "Virtopsy" bzw. "virtuelle Autopsie". Mit dem Begriff "Virtopsy" wird ein Verfahren beschrieben mit nicht invasiven Verfahren unabhängig von der Autopsie so viele Informationen wie möglich zur Todesursachenbestimmung zu erfassen. In dieser Arbeit wurde die Autopsie der MSCT und MRT zur Todesursachenbestimmung gegenüber gestellt. Hier konnte gezeigt werden, dass bestimmte Todesursachen wie Traumata der Knochen und Weichteile alleine durch die Post Mortem-Bildgebung in 55% (26/47) ohne eine benötigte Autopsie gesichert werden konnten.

Analysiert man die Publikationen der Post Mortem-Bildgebung in Bezug auf die Todesursache "Thrombembolie der Lunge", existieren hier kaum Veröffentlichungen. Schwierigkeiten im Post Mortem-CT (PMCT) bietet hier vor allem die Abgrenzung zwischen einem ante mortem entstandenem Embolus und einem post mortem entstandenem Thrombus (Vogel et al. 2014, Ross et al. 2014, Bollinger et al. 2010).

Seit einigen Jahren wird auch die PMCT-Angiographie zur Post Mortem-Bildgebung genutzt. Sie kann wesentliche Informationen zur Todesursache bei bestimmten Herzerkrankungen wie Koronarstenosen und thrombotischen Koronarverschlüssen liefern (Michaud et al. 2015, Wichmann et al. 2014, Ross et al. 2014, Michaud et al. 2012, Saunders et al. 2011). Mit ihr lassen sich auch Aneurysmen, Dissektionen arterieller Gefäße, Einblutungen aus Gefäßen sowie Gefäßanomalien sehr gut darstellen (Madea et al. 2015, Wichmann et al. 2014, Ross et al. 2014, Palmiere et al. 2012, Bollinger et al. 2010, Ehrlich et al. 2008, Ross et al. 2008, Jackowski et al. 2008). Zur diagnostischen Effizienz der PMCT-Angiographie in Bezug auf die Todesursache "Thrombembolie der Lunge" gibt es unseres Wissens nach kaum Veröffentlichungen. Es existieren vereinzelt Arbeiten, in denen das Kontrastmittel (KM) mittels Katheter und Thoraxkompression in die Pulmonalarterien gepumpt worden ist (Kiyoshi et al. 2010, Pichereau et al. 2015). Andere Arbeiten beschreiben die Darstellung der LE in der Multiphasischen Post Mortem CT-Angiographie (MPMCTA), welche im Jahre 2011 eingeführt worden ist (Vogel et al. 2014, Wichmann et al. 2014). Zur Optimierung der Bildqualitäten für die PMCT-Angiographie wurden im letzten Jahrzehnt verschiedene Techniken evaluiert, bis sich schließlich die Technik des MPMCTA im Jahre 2012 etablierte (Grabherr et al. 2011, Grabherr et al. 2008, Ross et al. 2008). Untersuchungen zeigten, dass eine mehrphasige Technik notwendig ist, um bestmögliche Bilder zu erhalten und Fehlinterpretationen bzw. Artefakte zu vermeiden (Grabherr et al. 2011, Bruguier et al. 2013). Herkömmliche KM, die in der Klinik Verwendung finden und hyperosmolar sind, verbleiben post mortem lange in den Gefäßen und führen dort zur Zerstörung der oberflächlichen Zellen. Die histologische Untersuchung der Gewebe würde damit stark eingeschränkt oder sogar unmöglich gemacht werden. Um diesem Problem zu begegnen, entwickelten Grabherr et al. 2006 ein öliges KM, welches zunächst an verstorbenen Tieren unterschiedlicher Art untersucht worden ist. Es zeigte sich, dass das ölige KM bis in die Kaliber der Kapillaren durchdringen und in den Gefäßen verbleiben kann ohne zu einer Flüssigkeitsverschiebung der Gewebe zu führen. Damit steht der histologischen Begutachtung der Gewebe im nachhinein nichts mehr im Wege (Grabherr et al. 2011).

Ein Vorteil der Post Mortem-Bildgebung gegenüber der Autopsie ist, dass der Datensatz der bildgebenden Post Mortem-Diagnostik auch retrospektiv neu begutachtet werden kann. Des Weiteren ist sie leichter zugänglich und erfolgt mit weniger Aufwand. Sollte es in Zukunft gelingen bestimmte Todesursachen mit der Post Mortem-Bildgebung ohne Autopsie zu diagnostizieren, könnte bei gerichtlich angeordneten Sektionen, die von Familienmitgliedern aufgrund der Religion oder sonstiger Gründe verweigert werden, dennoch eine gezielte Diagnostik erfolgen.

## 2.7 Therapie und Prophylaxe der Lungenembolie

### Therapie

Die Mortalität der LE lässt sich durch eine unverzügliche adäquate Antikoagulation senken. Da bei 70 % der letal endenden Lungenembolien eine rezidivierende LE vorhergeht, ist die Verhinderung eines Embolierезidives nach Erstereignis sehr wichtig (Herold et al. 2015).

Die therapeutische Vorgehensweise bei der LE richtet sich in der Regel nach der hämodynamischen Stabilität des Patienten. Hämodynamisch stabile Patienten erhalten zur Therapie und Prophylaxe weiterer Venenthrombosen und Embolien Heparin und überlappend Vitamin-K-Antagonisten oder orale Faktor-Xa-Inhibitoren. Ein Kompressionsverband oder -strump kann das Risiko eines postthrombotischen Syndroms reduzieren.

Hämodynamisch stabile Patienten mit rechtsventrikulärer Dysfunktion erhalten neben Heparin ggf. eine systemische Thrombolyse/Fibrinolyse mit Streptokinase, Urokinase oder rekombinanter Gewebe-Plasminogenaktivator (rt-PA).

Hämodynamisch instabile Patienten mit Schock oder Kreislaufstillstand erhalten neben Heparin immer eine systemische Fibrinolyse. Die Fibrinolytika führen schnell zur Reduktion der Thrombusmasse in den Pulmonalarterien und damit zur Entlastung des rechten Ventrikels. Ebenso beitragen tun sie zur Auflösung der Thrombusquelle und Verhinderung eines Rezidives. Bei respiratorischer Insuffizienz erfolgt eine Intubation und Monitoring, bei kardiogenem Schock die Gabe von Herzkreislauf stabilisierenden Medikamenten und bei Kreislaufstillstand Reanimation mit Herzdruckmassage. Letztere soll auch zur Fragmentierung bzw. Auflösung des Thrombus beitragen (Herold et al. 2015).

Invasive Verfahren wie offene Operation an der Herzlungen-Maschine mit pulmonaler Embolektomie nach Angiographie oder kathetergestützte Thrombusfragmentierung und -entfernung sind nicht evidenzbasiert und nur in Sonderfällen wie z.B. bei einer Kontraindikation gegen Blutungen oder Versagen aller konservativen Maßnahmen, indiziert. Auch das Nutzen-Risiko-Profil des Einbringens eines Cava-Filters zur Verhinderung einer LE ist ungünstig (Decousus et al. 1998). Es sollte nur in speziellen Fällen wie z.B. bei Bestehen einer Kontraindikation zur Antikoagulation oder rezidivierenden Lungenembolien trotz Antikoagulation zur Anwendung kommen.

## Prophylaxe

Für behandelnde Ärzte stellt sich die Frage wann diese einer Thromboseprophylaxe zugeführt werden müssten. Die Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlich medizinischen Fachgesellschaften entwickelte 2009 die S3-Leitlinie zur Prophylaxe der venösen Thrombembolie (Encke et al. 2009). Da hospitalisierte Patienten ein höheres Thrombembolierisiko haben, beschäftigt sich die S3-Leitlinie vor allem mit diesen Patienten. Nach den Leitlinien sollten stationäre Patienten mit Tumorerkrankungen einer medikamentösen Prophylaxe zugeführt werden. Die Dauer der Prophylaxe sollte sich mindestens den gesamten stationären Aufenthalt hinziehen. Nach Entlassung ist je nach Risikoprofil ggf. eine Weiterführung notwendig. Eine Prophylaxe ausschließlich in ambulanter Behandlung befindlicher Tumorpatienten wird nach den aktuellen Leitlinien nur bei Vorhandensein von Risikofaktoren empfohlen. So muss bei jedem Patienten das individuelle Thromboserisiko vom Arzt abgewogen werden (Lee 2010).

Die Leitlinie unterscheidet Patienten mit niedrigem von denen mit mittlerem und hohem Thromboserisiko. Zu den Hochrisikopatienten zählen diejenigen, die größere operative Eingriffe bei oder ohne Vorhandensein von malignen Tumoren oder größere Operationen bei entzündlichen Prozessen erhalten haben, Polytrauma-Patienten, Patienten mit größeren operativen Eingriffen im Bewegungsapparat der Wirbelsäule und der Beine sowie Patienten mit schweren Erkrankungen und dadurch bedingter Bettlägerigkeit. Ein mittleres Thromboserisiko besteht nach länger dauernden Operationen, kleinen Operationen der unteren Extremität, akuten entzündlichen Erkrankungen mit Bettlägerigkeit, akuter Herzinsuffizienz, akuter dekompensierter COPD sowie allen malignen Erkrankungen im stationärem Bereich. Diese Einteilung gilt unter der Voraussetzung, dass keine weiteren dispositionellen Faktoren vorliegen. Liegen zusätzlich weitere Risikofaktoren für eine Thrombose vor, erhöht sich der Schweregrad. Ein niedriges Thromboserisiko besteht bei kleinen operativen Eingriffen mit geringer Traumatisierung, Verletzungen ohne oder mit geringem Weichteilschaden, Infektionen oder akut entzündlichen Erkrankungen ohne Bettlägerigkeit sowie bei Einlage von zentralvenösen Kathetern.

Zu der Thromboseprophylaxe zählen Basismaßnahmen wie die Frühmobilisation und die Anleitung zu Eigenübungen, physikalische Maßnahmen wie das Tragen von Kompressionsstrümpfen und die medikamentöse Therapie. Bei Patienten mit niedrigem Thromboserisiko werden Basismaßnahmen empfohlen, die durch Kompressionsstrümpfe ergänzt werden sollten. Bei Patienten mit mittlerem und hohem Risiko soll eine medikamentöse Therapie erfolgen. Aber auch hier sind Basismaßnahmen indiziert, die durch das Tragen von Kompressionsstrümpfen erweitert werden können.

Des Weiteren muss zur Aufrechterhaltung der „Dünnflüssigkeit“ des Blutes besonders auf eine ausreichende Hydrierung geachtet werden.

Sollte ein Antiphospholipid-Syndrom oder eine homozygote APC-Resistenz vorliegen, wird eine Dauerantikoagulation empfohlen (Herold et al. 2015). Bei Vorliegen eines Antithrombin(AT)- Mangels und dem Vorhandensein von Risikofaktoren, wird empfohlen Antithrombin zu substituieren.

Bei Schwangeren mit niedrigem Thromboserisiko werden sowohl Basismaßnahmen als auch physikalische Maßnahmen empfohlen. Sollten noch zusätzliche Risikofaktoren wie Adipositas, Thrombophilie, Bettlägerigkeit oder Infektionen bestehen, wird eine medikamentöse Thrombose-Prophylaxe mit niedermolekularen Heparinen (NMH) empfohlen. Diese sind nicht plazentagängig und können während der Schwangerschaft verabreicht werden. Vit-K-Antagonisten sind in der Schwangerschaft kontraindiziert, da sie zu Fehlbildungen führen können.

### 3 Material und Methoden

Ziel der Arbeit ist die Etablierung von Kriterien im PMCT zur Diagnostik einer LE sowie Abschätzung der Sensitivität und Spezifität in zwei unverbundenen Stichproben mit jeweils bei Autopsie gesicherten Nachweisen bzw. Ausschlüssen von LE-Diagnosen.

#### **Beschreibung der Stichproben:**

Zur Stichprobenselektion wurden Autopsieprotokolle aus dem Institut für Rechtsmedizin der Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf aus dem Zeitraum 01.01.2005 bis zum 31.12.2014 ausgewertet. Gesucht wurde nach dem Stichwort „Lungenembolie“ mittels einer elektronischen Freitextsuche über alle elektronisch als PDF- Datei archivierten Autopsieprotokolle hinweg. Die Durchsicht der Protokolle von insgesamt 12556 durchgeführten Autopsien ergab 370 Protokolle mit der Todesursache LE. Bei weiteren 67 Verstorbenen war im ausgefüllten Totenschein eine LE als Todesursache vermutet worden, die durch die Autopsie nicht bestätigt wurde. Die zusammengetragenen Daten der Autopsieprotokolle erfassten neben der tatsächlichen Todesursache und der klinisch vermuteten Todesursache auf dem Totenschein das Alter zum Zeitpunkt des Todes, das Geschlecht und die Todesumstände des Todes.

Für die Stichprobenziehung A (Abschätzung der Sensitivität) wurden unter den 370 Autopsien mit der Todesursache LE die (im Sinne LungenTHROMBembolie, Fälle mit Fettembolienachweis wurden nicht einbezogen) Verstorbenen herausgefiltert, die nach dem Tode und vor der Autopsie eine Post Mortem-Bildgebung mittels PMCT und MPMCTA erhalten hatten. Diese retrospektiv erfassten Bilder stammen aus dem Zeitraum vom 01.01.2008 bis zum 31.12.2014. Begutachtet wurden in diesen Bildern der Truncus pulmonalis und der rechte und linke Hauptstamm der Arteria pulmonalis sowie die Übergangsbereiche in die Lungenlappenarterien. In allen Fällen lagen Erst-Befunde vor dem Zeitpunkt der Autopsie vom forensischem Radiologen vor. Danach fand eine Nachbefundung durch einen forensischen Radiologen und der Doktorandin statt, in der die Bilder begutachtet und Kriterien einer LE im PMCT sowie MPMCTA festgelegt wurden. Diese Kriterien wurden auf das Gesamtkollektiv der Post Mortem-Bildgebungen mit der Todesursache LE angewendet. Zeitlich getrennt erfolgte unabhängig von dieser Nachbefundung eine weitere Befundung unter der Anwendung der festgelegten Kriterien durch einen forensisch-radiologisch erfahrenen Facharzt für Rechtsmedizin.

Bei einzelnen Fällen mit der Todesursache LE, war in den Autopsieprotokollen das Vorliegen eines Thrombus in den Knie-, Oberschenkel- und Leistenvenen oder eine Infarktpneumonie angegeben. In diesen Fällen wurde gezielt nach den morphologischen Befunden in der Post Mortem-Bildgebung gesucht und entsprechende Kriterien, die ein Vorliegen wahrscheinlich machen, festgelegt.

Für die Stichprobenziehung B (Abschätzung der Spezifität) wurden im Zeitraum vom 01.08.2015 – 01.10.2015 PMCTs von Verstorbenen mit einer anderen Todesursache als LE herausgefiltert. Auch hier lagen Erstbefunde vor. Nach Festlegung von Kriterien, die gegen eine LE sprechen, fand eine Nachbefundung durch einen forensischen Radiologen und der Doktorandin statt, in der diese Kriterien angewendet wurden. Zeitlich getrennt erfolgte eine weitere Begutachtung der PMCTs unter der Anwendung der festgelegten Kriterien durch einen forensisch-radiologisch erfahrenen Facharzt für Rechtsmedizin.

### **3.1 Analyse der Daten aus den Autopsieprotokollen mittels Statistik**

Die zusammengetragenen Daten aus den Autopsieprotokollen wurden mit Hilfe der Statistiksoftware SPSS Statistics 22 (Statistical Package für Social Sciences) ausgewertet. Für die Testung auf Homogenität der herausgefilterten Fälle mit der Todesursache LE im Hinblick auf das Geschlecht und das Alter wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Das Signifikanzniveau wurde auf den p-Wert  $\leq 0,05$  festgelegt.

### **3.2 Post Mortem-Bildgebung**

Zum Einsatz kamen bei der Post Mortem-Bildgebung das Post Mortem-Computertomogramm (PMCT) und die PMCT-Angiographie als Multiphasische Post Mortem CT-Angiographie (MPMCTA).

**PMCT:** Das Institut für Rechtsmedizin der Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf verfügt über ein eigenen Computertomographen (Multislice-Scanner Philips; Modell MX8000 als 4-Zeiler in den Jahren 2008 bis 2011; Modell Brilliance als 16- Zeiler seit 2012). Das PMCT wurde standardmäßig als sog. Ganzkörperserie (GK) von Scheitel bis zum oberen Oberschenkel Drittel (maximale scanbare Länge 140 cm) durchgeführt (Schichtdicke 1mm; 120-140 kV; 180-230 mAs; Pitch 1,5, variables Field of View), ergänzt durch eine Teilkörperserie des Brustkorbs (Schichtdicke 0,8 mm; 120-140 kV; 180-230 mAs; Pitch 1,0, variables Field von View unter Berücksichtigung der oberen, unteren und seitlichen Lungengrenzen).

**MPMCTA:** Die PMCT-Angiographie wird im Institut für Rechtsmedizin der Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf als MPMCTA nach dem Protokoll von Grabherr et al. (2011) mit wenigen Modifikationen durchgeführt. Mit dieser Methode läßt sich das Gefäßsystem vom Kopf bis zum Becken, teilweise auch die unteren Extremitäten, darstellen. Für die Kanülierung der Femoralgefäße wurde das Virtangio-Set der FUMEDICA AG genutzt (18 French für die Kanülierung der Arterie, 16 French für die Kanülierung der Vene).

Das Vorgehen umfasst 4 Schritte. Im ersten Schritt wird eine ca. 10-15 cm lange Freipräparation der V. und A. femoralis an der Leiste vorgenommen und ein GK- CT ohne Kontrastmittel (KM) gefahren. Der zweite Schritt umfasst die Darstellung der Arterien des Verstorbenen. Dafür wird 1200 ml des KM mit einer Geschwindigkeit von 800 ml/min mittels einer modifizierten Herz-Lungen-Maschine (Siemens, FUMEDICA, SIMATIC MULTI PANEL TOUCH) in die A. femoralis gepumpt und anschließend ein GK- CT angefertigt.

Im dritten Schritt werden die Venen dargestellt. Hierfür wird nach Injektion von 1800 ml des KM mit einer Geschwindigkeit von 800 ml/min in die Femoralvene erneut ein GK- CT angefertigt. Beim vierten Schritt, in der sogenannten dynamischen Phase, wird versucht, die Bedingungen der Blutzirkulation im lebendem Menschen zu simulieren. Dafür werden weitere 500 ml des KM mit einer Geschwindigkeit von 200 ml/min in die Femoralarterie injiziert, die Klemmen des venösen Zugangs geöffnet, so dass zirkulierendes Kontrastmittel aus dem Körper herausfließen kann und es wird ein CT während der KM-Gabe durchgeführt.

**Kontrastmittel (KM):** Das bei diesem Vorgehen verwendete KM ist ein öliges Gemisch aus 6 % Angiofil® (Fumedica AG, Muri, Switzerland) zusammen mit Paraffin-Öl (Paraffinum liquidum, ca. 170 kPa Viskosität). Das KM-Gemisch besitzt eine hohe Viskosität, verbleibt in den Gefäßen, stellt diese bis zum Kaliber der Kapillaren gut dar und schädigt diese nicht. Einer im Anschluss geplanten histologischen Begutachtung der Gewebe steht damit nichts mehr im Wege (Grabherr et al. 2006). Weiterhin zeigte sich, dass die gewählte Konzentration des Gemisches die Gefäße röntgenologisch optimal darstellt (Grabherr et al. 2011).



### **3.3 Bildwiedergabe**

Die Daten der CT wurden in das Osirix-Programm, Version 5.8.2. (Pixmeo, Schweiz) exportiert und ausgewertet. Für die Suche nach Embolien in der A. pulmonalis erwies sich die Einstellung der Bildwiedergabe als wichtig. Dies betraf sowohl die CT-Serien ohne KM als auch die Serien der MPMCTA. Begutachtet wurden für die Darstellungen der LE die Thorax-CT-Serien, soweit vorhanden. In 3 Fällen wurde auf die GK- Serie zurückgegriffen, da ein Thorax-CT fehlte.

Um eine Orientierung zu bekommen, wurde zunächst für jede Thorax CT-Serie der "2D Orthogonal MPR"-Modus gewählt. Daraufhin wurden die Thorax-Bilder in allen Fällen in der axialen und frontalen Ebene begutachtet. In der Thorax-CT-Serie ohne KM wurde bei der Suche nach Thrombembolien ein schmales Fenster und für eine optimale Darstellung der Embolien das Brain-Fenster (Bezeichnung in Osirix-Programm) gewählt. Für die Suche von Thromben in den Leisten- und Oberschenkelvenen wurde in der GK CT-Serie ohne KM ebenfalls das Brain-Fenster gewählt und in der axialen und frontalen Ebene begutachtet. In der Mittelwertwiedergabe zeigten sich Bildbetrachtungsschichtdicken von 7-13mm für eine Analyse des besten räumlichen Eindrucks der Pulmonalarterien und ihres Inhaltes als am besten geeignet. Im Einzelfall wurden auch geringere Schichtdicken gewählt, um eine optimale Einstellung für lokale Transparenzunterschiede zu finden. Diese Einstellungen wurden bei allen retrospektiven Nachbefundungen der PMCTs beibehalten. Bei der Suche nach Infarktpneumonien wurde das Pulmonary-Fenster gewählt, begutachtet wurde in der axialen und frontalen Ebene.

Bei der MPMCTA wurde die Wiedergabe für die Auswertung anders gewählt, da das KM ähnliche Absorptionswerte wie der Knochen hat. Es bewährte sich eine Bildwiedergabe mit Maximun Intensity Projection (MIP, wechselnde Schichtdicken) und dem Fenster für Knochen/Bone.

### **3.4 Befundung**

Die CT-Befunde mit der Todesursache LE wurden, in Kenntnis mit der Sektionsdiagnose, von zwei forensisch- radiologisch erfahrenen Gutachtern nachbefundet. Befundet wurde durch einen erfahrenen forensischen Radiologen (7 Jahre forensische Radiologie) und der Doktorandin sowie durch einen erfahrenen auf die Bildgebung spezialisierten forensischen Pathologen (7 Jahre forensische Radiologie). Es wurde der konservative Ansatz gewählt, bei Hinweisen auf Lungenembolie diese dann zu werten, wenn beide Gutachter zu übereinstimmenden Aussagen kamen.

## 4 Ergebnisse

Voneinander getrennt betrachtet wird die Gruppe, bei denen eine LE im Rahmen der Autopsie nachgewiesen wurde und die Gruppe, bei der die LE mit der bildgebenden Diagnostik erfasst wurde.

### 4.1 Prävalenz der Lungenembolie

Das folgende Balkendiagramm zeigt zunächst die Häufigkeit der Gesamtsektionen pro Jahr im Zeitraum vom 01.01.2005 bis 31.12.2014. Die Sektionen pro Jahr nehmen seit dem Jahre 2008 stetig zu. Dies liegt darin begründet, dass die Stadt Hamburg in den letzten Jahren immer mehr gerichtlich angeordnete Außensektionen des Hamburger Umlandes (unter anderem Bremerhaven, Itzehoe, Pinneberg, Lüneburg, Stade, Verden, Heide) übernommen hat.

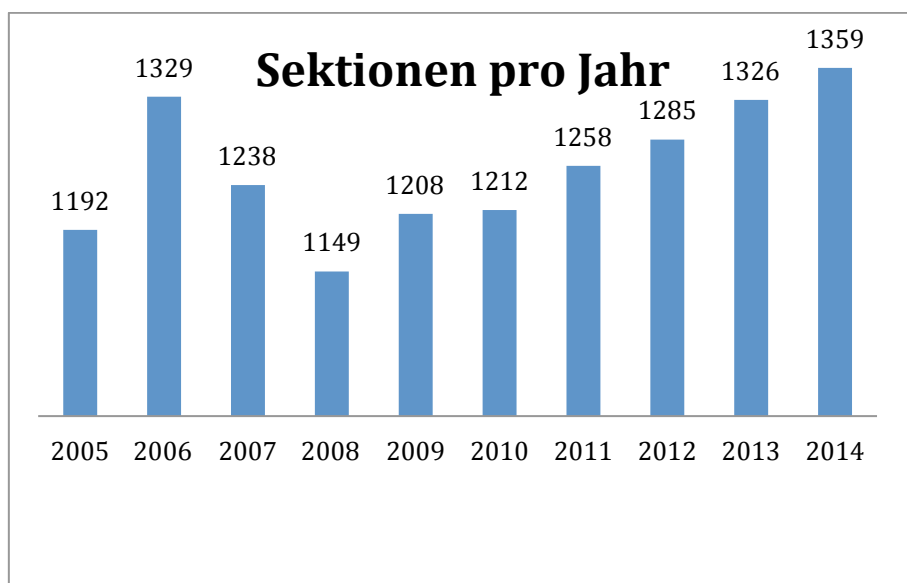


Abb.4: Anzahl der Gesamtsektionen pro Jahr im Zeitraum 01.01.2005 bis 31.12.2014 im Institut für Rechtsmedizin des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf.

Die Abbildung 5 veranschaulicht den Verlauf der Anzahl der Sektionen mit der Todesursache LE im von uns untersuchten Zeitraum. Die meisten LE-Todesfälle wurden im Jahre 2006, 2009 und 2013 diagnostiziert. Seit dem Jahre 2009 und 2013 zeigt sich ein leicht rückläufiger Verlauf, insgesamt ist die Diagnosehäufigkeit erwartungsgemäß relativ stabil. Von allen im Institut für Rechtsmedizin des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf durchgeführten Autopsien aus dem Zeitraum 01.01.2005 bis zum 31.12.2014 verstarben 2,95 % (370/12556) an einer LE.

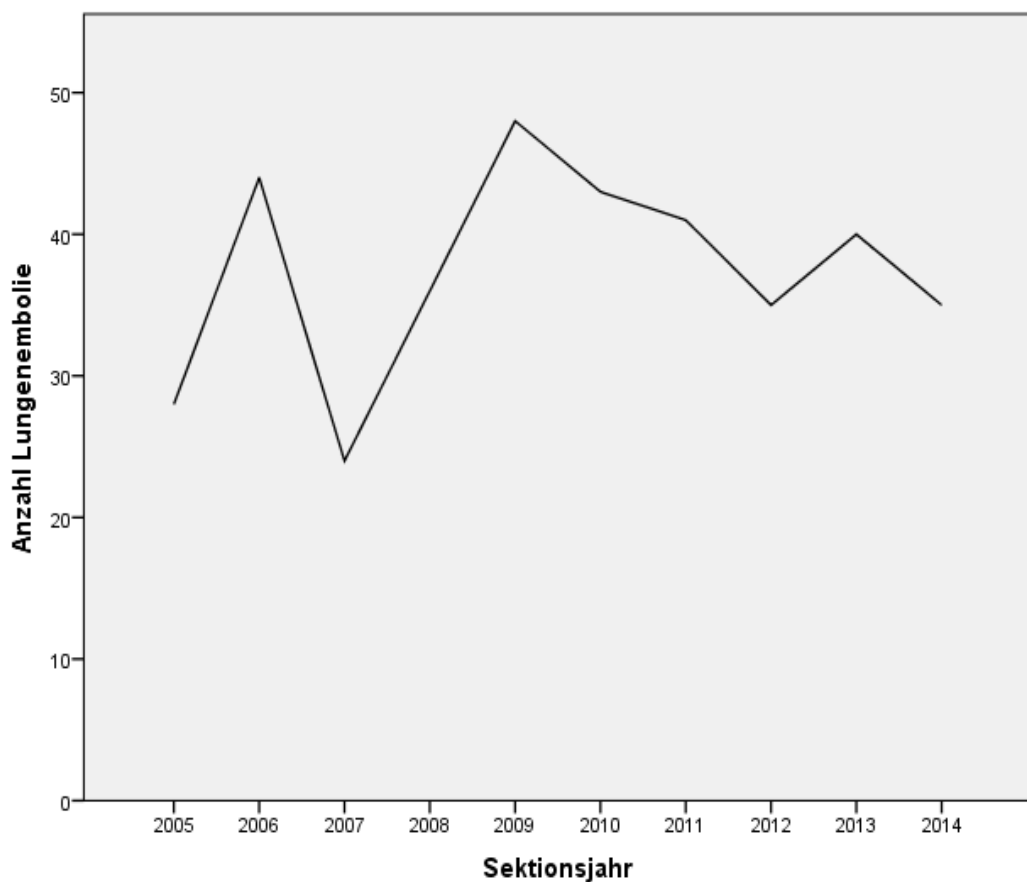


Abb. 5: Anzahl der Todesfälle mit der Todesursache Lungenembolie pro Jahr im Zeitraum vom 01.01.2005 bis 31.12.2014 am Institut für Rechtsmedizin des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf.

## 4.2 Alters- und Geschlechtsverteilung der Lungenembolie

In der Gruppe mit LE, nachgewiesen bei der Autopsie, waren 57,6% (213/370) Frauen und 42,4% (157/370) Männer. Eine Zunahme der LE war mit steigendem Lebensalter zu beobachten, das Alter der Verstorbenen war zum Todeszeitpunkt im Mittel 67,1 +/- 18,3 Jahre. Das Lebensalter der Frauen verstorben an LE war höher als das der Männer (Median: Frauen 76 Jahre, Männer 65 Jahre; p-Wert mit < .001 hochsignifikant).

Das Verhältnis von Lebensalter zum Geschlecht wird in der Abbildung 6 in einer Box-Plot-Darstellung aufgezeigt:

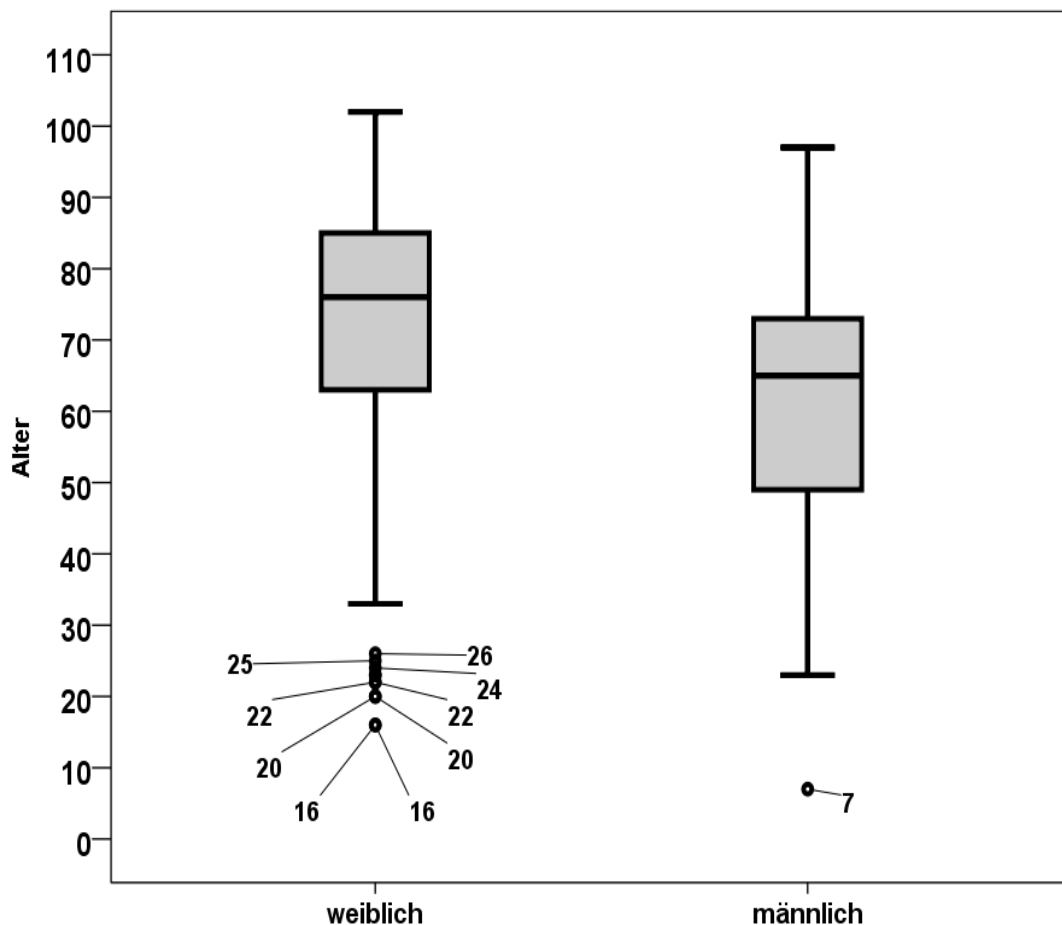


Abb. 6: Verhältnis von Lebensalter zum Geschlecht bei den Autopsien mit der Todesursache Lungenembolie

### 4.3 Angaben zur Todesursache auf dem Totenschein

In der Gruppe mit bei der Autopsie nachgewiesener LE wurden die angegebenen Todesursachen auf dem Totenschein ausgewertet. Eine amtliche Totenbescheinigung mit Verdachtsdiagnosen durch den ersten Leichenschauer lag bei 64,9% (204/370) der Autopsien vor; von diesen 64,9% (204/370) wurde die LE als Todesursache bei 29,4% (60/204) auf dem Totenschein angegeben. Eine andere Todesursache wurde bei 70,6% (144/204) angegeben. Unter diesen anderen Todesursachen wurde bei 56,9 % (82/144) ein Herzversagen unterschiedlicher Ursachen (z.B. Herzinfarkt, stenosierende Koronarstenose, dilatative Kardiomyopathie usw.), bei 37,5% (54/144) sonstige Ursachen und bei 5,5% (8/144) eine Tumorerkrankung angegeben.

Eine Übersicht gibt die Tabelle 1:

	<b>Angabe zur Todesursache auf dem Totenschein</b>				
	Lungen-embolie	Herzversagen	Tumorleiden	Sonstige	N
Autopsien (n) mit der Todesursache Lungen-embolie	60	82	8	54	204

Tabelle 1: Vergleich der Todesursache Lungenembolie bei der Autopsie mit der Angabe der Todesursache auf dem Totenschein; bei 166 Verstorbenen mit der Todesursache Lungenembolie lag kein Totenschein vor.

## 4.4 Angabe zu den Todesumständen auf den Autopsieprotokollen

In 4,3% (16/370) fehlten auf den Autopsieprotokollen Angaben zu den Todesumständen. Bei 47,8% (177/370) der Verstorbenen waren bekannte Vorerkrankungen oder Risikofaktoren (Adipositas, Immobilität, Rechtsherzinsuffizienz, Tumorleiden, Schwangerschaft, Thrombophilie) vermerkt. Bei der gleichen Anzahl der Verstorbenen (177/370) waren keine bekannten Vorerkrankungen oder Risikofaktoren angegeben. Von diesen verstarben 53,1% (94/177) plötzlich und unerwartet, 34,5% (61/177) postoperativ, 6,2% (11/177) nach Polytrauma und 6,2% (11/177) nach Extremitätentrauma mit Bettlägerigkeit.

Eine Übersicht gibt die Tabelle 2:

	<b>Angabe zu den Todesumständen auf den Autopsieprotokollen</b>						
	<b>Plötzlich und unerwartet</b>	<b>Postoperativ</b>	<b>Nach Polytrauma</b>	<b>Nach Extremitäten - trauma mit Bettlägerigkeit</b>	<b>Bei sonstigen Vorerkrankungen oder Risikofaktoren</b>	<b>Keine Angaben</b>	<b>N</b>
<b>Autopsien (n) mit der Todesursache Lungenembolie</b>	94	61	11	11	177	16	370

Tabelle 2: Angabe zum Todeshergang auf den Autopsieprotokollen mit der Todesursache Lungenembolie.

## 4.5 Ergebnisse der Post Mortem-Bildgebung

Bei der Sichtung der Autopsieprotokolle fand sich bei 25 der an einer LE Verstorbenen eine Post Mortem-Bildgebung. Unter diesen 25 hatten 22 ein PMCT und 3 eine MPMCTA erhalten. Diese bildeten zusammen die Stichprobe A (Kriterienbildung und Testung, Sensitivitätsanalyse). Des Weiteren wurden 46 erfolgte PMCTs von Verstorbenen herausgefiltert, deren Todesursache eine andere als eine LE war (Stichprobe B, Spezifitätsanalyse).

### 4.5.1 Kriterienentwicklung für die Diagnose “Lungenembolie“ im Post Mortem-CT

#### Stichprobe A

In allen Autopsieprotokollen mit der Todesursache LE und erfolgter PMCT lagen massive Embolien des Truncus pulmonalis oder der beiden Hauptstämme der Arteria pulmonalis vor. Daher wurden nur diese Bereiche der Arteria pulmonalis für die Entwicklung der Kriterien im PMCT begutachtet. Zur optimalen Darstellung der Emboli wurde das Brain-Fenster gewählt, teils auch in breitere Fenster gewechselt.

#### **Kriterium 1:**

Als erstes Kriterium für das Vorliegen einer LE wurde eine hypodense Aussparung neben einer bestehenden Hyperdensität festgelegt. Die hypodense Aussparung- soweit die Hypothese - entspricht dabei einer Thrombuszone mit einer geringeren Erythrozytendichte. Es wurde weiter angenommen, dass diese geringere Erythrozytendichte möglicherweise seltener in Post Mortem-Thromben anzutreffen sein könnte als in vitalen Emboli. Eine visuell noch sicher abgrenzbare Kontrastbildung zwischen den beiden Dichtezonen war bei Differenzen anzunehmen, die mindestens einen Unterschied von etwa 10-15 HU aufwiesen. Differenzen darunter wurden nicht betrachtet, da die Reproduzierbarkeit der Bewertung sehr fraglich erschien. Die Hyperdensität lässt sich hier mit einer Sedimentation der Erythrozyten erklären. Diese sind röntgendichter als der Embolus – sie sind als körpereigenes KM Voraussetzung des Nachweises einer thrombusverdächtigen Zone wie bei einer Embolie.

Da das Kriterium das Vorliegen einer Hyperdensität voraussetzt, wurde analysiert, in welchen Gefäßabschnitten der A. pulmonalis eine Sedimentierung im Sinne der im axialen Schnitt horizontalen Ausbildung einer ventral gelegenen hypodensen und einer dorsal gelegenen hyperdensen Schicht überhaupt vorlag. Die Ausbildung derartiger Sedimentierung (von Erythrozyten) hat individuell verschiedene Ausprägungen, mitunter bleibt sie auch aus.

### **Kriterium 2:**

Als zweites Kriterium wurde ein bestehender Kontakt des Embolus zur Gefäßwand definiert. Bei diesem vorliegendem Befund lässt sich nach subjektiv visuellem Eindruck im CT keine hyperdense Schichtbildung zwischen der Gefäßwand und der Hypodensität des Embolus - zumindest in einem Teilabschnitt der zur Wand hin gerichteten Grenzfläche - erkennen.

Weiter wurde analysiert, ob sich eine ggf. vorhandene Wandständigkeit im axialen Schnitt (überwiegend) ventral (in Rückenlage also entgegen der Schwerkraft) oder dorsal gelegen befand, um ein ggf. weiteres Abgrenzungskriterium gegenüber einem Post Mortem-Thrombus evaluieren zu können. In der vorliegenden Studie wurden aber sowohl ventral als auch dorsal gelegene Hypodensitäten, wenn sie wandständig erschienen, als Kriterium für eine LE gewertet. Lag eine Wandständigkeit sowohl ventral als auch dorsal vor, wurde die Wandständigkeit als "obliterierend" definiert.

### **Kriterium 3:**

Eine hypodense Zone, wenn vorhanden, ist allseits von der Hyperdensität umschlossen oder ggf. nicht vollständig umschlossen.

Obwohl ja die Hypodensität sich von der Hyperdensität insgesamt abgrenzen musste, gab es Fälle, in denen die Hypodensität in ihrem proximalen Abschnitt - zum Truncus hin gelegen - nicht vollständig umschlossen war. In diesen Situationen wurde - analog zu Autopsieerfahrungen- davon ausgegangen, dass ein ggf. vorliegender hypodenser Post Mortem-Thrombus im Truncus und ggf. rechtem Ventrikel vorliegen könnte, der nur im distalen Abschnitt in die hyperdense Zone eintauchte. Dies wurde als Schwächung des Indizcharakters einer LE aufgefasst.

Es wurden ggf. mehrere Hypodensitäten lokalisiert und getrennt voneinander im Hinblick auf die Kriterien 1-3 beschrieben.

Abschließend erfolgte die Stellung der Verdachtsdiagnose. Hierbei galt folgende Hierarchie:

Bei der Diagnosestellung einer LE ist das erste Kriterium der hypodensen Aussparung neben einer Hyperdensität das führende Kriterium. Voraussetzung für die Anwendung von Kriterium 2 ist das Vorhandensein von Kriterium 1. Voraussetzung für Kriterium 3 war das Vorliegen der Kriterien 1 und 2.

### **Es wurden folgende Diagnosekategorien definiert:**

**a) "Klares Indiz für LE":** Kriterium 1: hypodense Zone abgrenzbar (ausgenommen Fälle, die Y-förmig in Truncus und beiden Pulmonalstämmen zusammenhängend lagen, siehe Abschnitt 4.5.4.); Kriterium 2: Wandständigkeit liegt vor; Kriterium 3: Hypodensität vollständig umschlossen von Hyperdensität.

**b) "Mit LE vereinbar":** Unterschieden wurden 3 Fallkonstellationen:

**b1:** Kriterium 1: hypodense Zone abgrenzbar; Kriterium 2: Wandständigkeit liegt vor; Kriterium 3: Hypodensität unvollständig umschlossen von Hyperdensität.

**b2:** Kriterium 1: hypodense Zone abgrenzbar; Kriterium 2: Wandständigkeit liegt nicht vor; Kriterium 3: Hypodensität vollständig umschlossen von Hyperdensität.

**b3:** Kriterium 1: hypodense Zone symmetrisch in beiden Pulmonalis-Ästen rechts wie links dargestellt und von darüberliegender hyperdenser Zone abgrenzbar; Kriterium 2: "Obliterierende" Wandständigkeit liegt vor; Kriterium 3: Hypodensität nach proximal umschlossen von Hyperdensität, soweit nicht wandständig.



Es wird bei "b3" nicht von Konstellation a ausgegangen, da in diesen Fällen nicht klar abgrenzbar war, ob evtl. nur eine nicht besonders tief in die Pulmonalisäste vorgedrungene Hyperdensität vorlag, da bekannt ist, dass die postmortale Hyperdensität teils nicht immer nach dorsal weit in die Pulmonalishauptstämme vordringt.

c) **"kein verwertbarer Hinweis"**: Alle anderen Konstellationen

Es wurden ebenfalls im Einzelfall Hinweise auf einen potentiellen Quellthrombus oder das mögliche Vorliegen eines Lungeninfarktes beschrieben. Da sich diese Indizien aber nicht systematisch über alle Fälle auswerten ließen und es sich nur um indirekte Hinweise handelte, wurde darauf verzichtet, sie in das Diagnoseschema zu integrieren.

In Abbildung 7, 8 und 9 werden typische Bilder im PMCT aufgezeigt, die eine LE sehr wahrscheinlich machen.

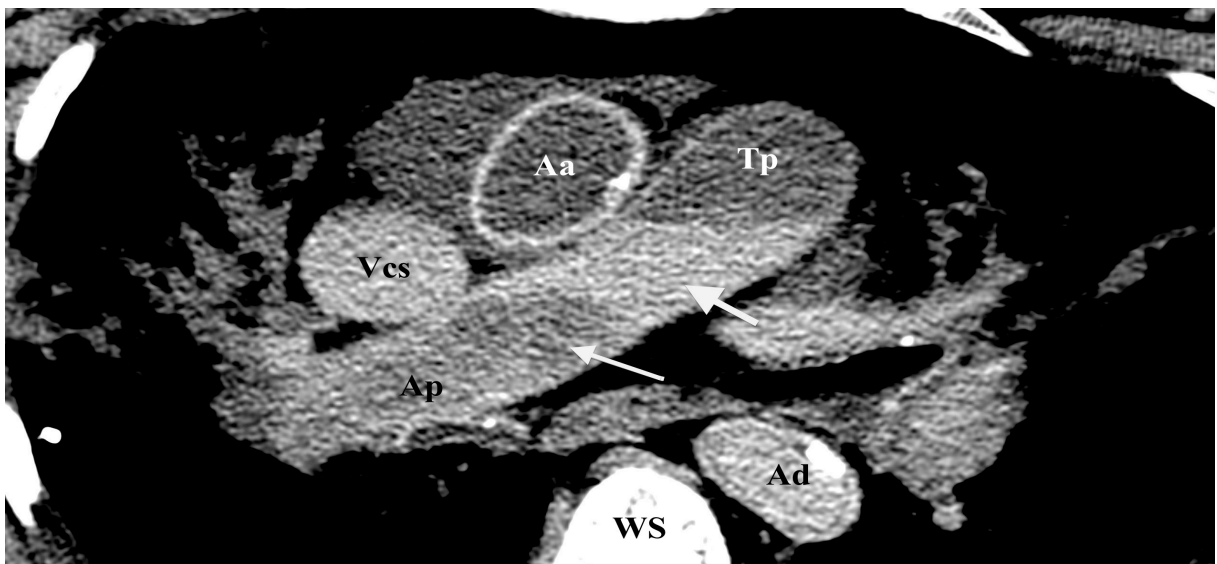


Abb. 7: Gewertet als klares Indiz für eine Lungenembolie. Natives PMCT, axiale Rekonstruktion, Mittelwert-Projektion. In der A. pulmonalis entsteht durch Sedimentation der Erythrozyten eine unten liegende hyperdense Schicht (→). Die hyperdense Schicht umschließt den hypodens imponierenden Embolus, der Kontakt zur Gefäßwand hat (→). Tp (Truncus pulmonalis); Ap (Arteria pulmonalis dexter); Ad (Aorta descendens); Aa (Aorta ascendens); Vcs (Vena cava superior); WS (Wirbelsäule).

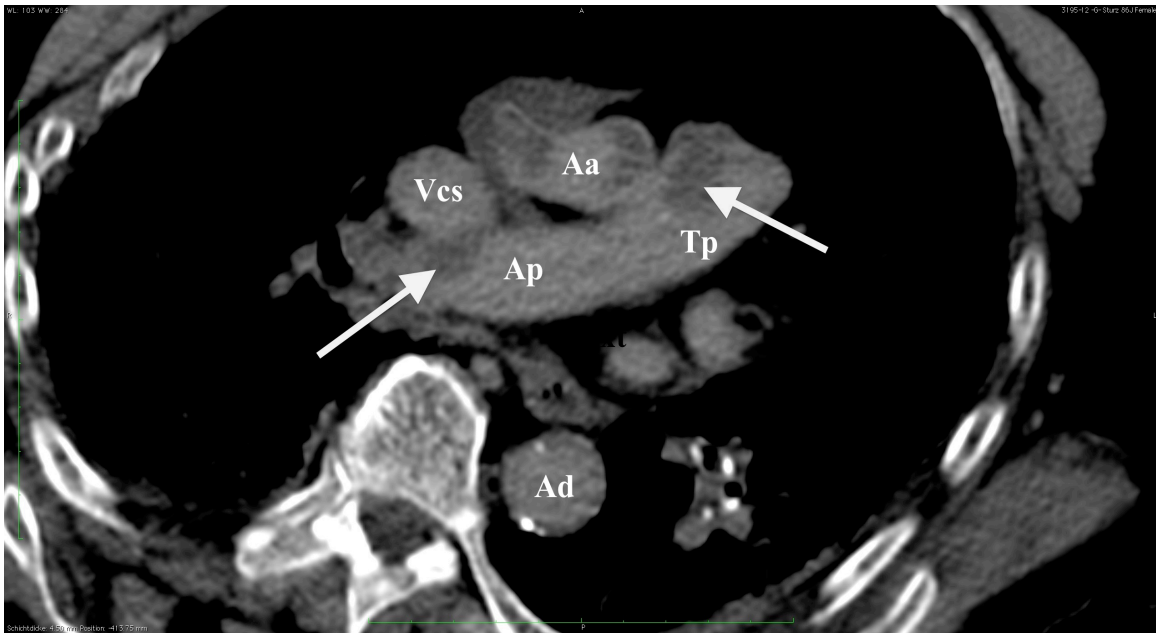


Abb. 8: Klares Indiz für eine Lungemembolie. Natives PMCT, axiale/schräge Rekonstruktion, Mittelwert-Projektion. Innerhalb des Truncus pulmonalis und des Hauptastes der rechten A. pulmonalis sind hypodense Aussparungen mit Kontakt zur Gefäßwand zu erkennen, die von einer hyperdensen Schicht umschlossen sind (➔). Tp (Truncus pulmonalis); Ap (Arteria pulmonalis); Aa (Aorta ascendens); Ad (Aorta descendens); Vcs (Vena cava superior).



Abb.9: Klares Indiz für eine Lungenembolie. Natives PMCT, rechtes Bild axiale, mittleres Bild frontale und linkes Bild sagittale Rekonstruktion, Mittelwert-Projektion. Innerhalb des Hauptastes der rechten A. pulmonalis ist eine hypodense Aussparung (➔) zu erkennen, die in allen drei Ebenen von einer hyperdensen Schicht umschlossen ist (→). A (Aorta); Ap (Arteria pulmonalis).

Bei Hinweisen auf eine LE und gezielter Fragestellung kann in Einzelfällen ein Thrombus in den Leisten- oder Beinvenen auf den Ursprung der LE hinweisen (Abbildung 10). Auch hier zeigte sich für eine optimale Darstellung des Thrombus das Brain-Fenster und die Mittelwert-Projektion als geeignet. Eine im Vergleich zur Umgebung bestehende Hypodensität in einer Vene kann als Hinweis auf einen Thrombus gewertet werden. Zusammen mit den entsprechenden Befunden in den Pulmonalarterien unterstützt ein derartiger Befund die Diagnose der LE.

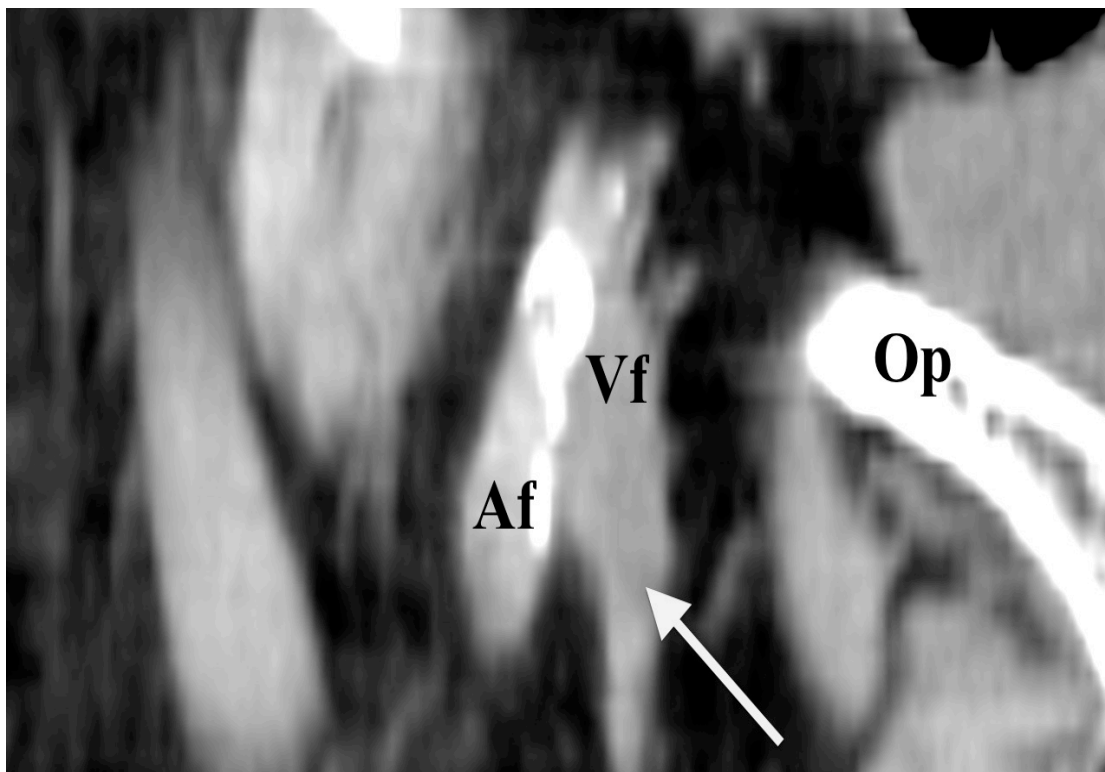


Abb.10: Natives PMCT, frontale Rekonstruktion, Mittelwert-Projektion. Typische Aussparungen durch einen Thrombus (➔) in der rechten V. femoralis. Af (Arteria femoralis); Vf (Vena femoralis); Op (Os pubis).

Bei entsprechenden Befunden in den Pulmonalarterien kann eine Verdichtung mit einer Hyperdensität im Pulmonary-Fenster einen Hinweis auf eine mögliche Infarktpneumonie geben (Abbildung 11).

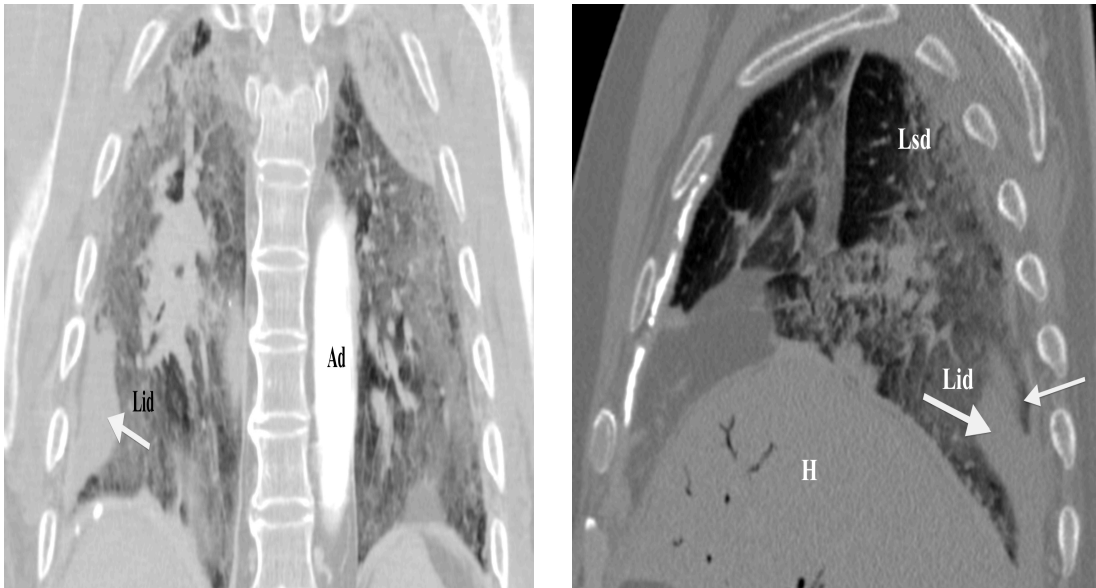


Abb. 11: Infarktpneumonie (➔) im rechten Unterlappen. PMCT nativ. Links frontale Ansicht, rechts seitliche Ansicht mit keilförmiger Aussparung (→) zwischen Thoraxwand und Pneumonie. Lid (Lobus inferior dexter); Lsd (Lobus superior dexter); Ad (Aorta descendens); H (Hepar).

## 4.5.2. Ergebnisse bei der Anwendung der entwickelten Kriterien für die Diagnose "Lungenembolie" im Post Mortem-CT (Stichprobe A)

Tabelle 3: Zusammenfassung der Ergebnisse Stichprobe A, n= 25 Fälle

Fall	HD T	HD L	HD R	n	L1	W1	U1	L2	W2	U2	L3	W3	U3	D	Obd
1	1	1	1	0										3	0
2	1	1	1	1	126 v	1	1							1	1
3	2	1	1	0										3	0
4	3	1	1	2	678 v	3		5v	1	1				1	2
5	1	1	1	2	5	3		78	3					2	1
6	3	1	1	1	326 d	1	1							1	1
7	3	1	1	2	7	2	1	8	1	1				1	1
8	3	3	3	2	45	3		78	3					2	2
9	2	3	3	3	34v	1	2	5	2	1	67v	1	2	2	1
10	3	3	3	2	23v	2	1	7	2	1				2	2
11	3	1	1	1	3v	1	1							1	2
12	2	1	3	2	7d	1	1	3v+ d	1	2				1	2
13	2	2	2	0										3	0
14	3	1	1	2	1	2	1	7v	1	1				1	3
15	3	1	1	2	78d	1	1	23	2	1				1	1
16	2	3	3	2	4	2	2	7	2	2				3	2
17	3	1	1	0										3	0
18	2	1	1	1	5	2	1							2	2
19	3	3	1	1	34d	1	2							2	2
20	3	1	1	1	34d	1	2							2	1
21	1	1	1	2	1d	2	1	6	1	1				1	2
22	1	1	1	1	8d	2	1							2	3
23	2	1	3	1	5	1	1							3	3
24	3	1	1	0										3	0
25	2	1	1	1	67v	1	1							2	2

Tab. 3: **HD T, HD L, HD R**: Hyperdensität in Truncus, linker bzw. rechter A. pulmonalis vorliegend. 1= vollständig ausgefüllt mit Hyperdensität; 2= teilweise ausgefüllt; 3= keine Hyperdensität; **n**: Anzahl getrennt voneinander beschreibbarer Hypodensitäten. **L1/2/3**: Lokalisation der 1./ggf. 2./3. Hypodensität: 1= prox. Truncus pulmonalis; 2= distaler Truncus; 3= prox. linke A. pulm.; 4= distale linke A. pulm.; 5= Übergang zu linksseitigen Lappenarterien; 6= rechte A. pulm.; 7= distale rechte A. pulm.; 8= Übergang zu rechtsseitigen Lappenarterien. **W1/2/3**: Wandständigkeit der 1./ggf. 2./3. Hypodensität: 1= wandständig; 2= nicht wandständig; 3= mehrseitig wandständig/ "obliterierend". **U1/2/3**: Hypodensität vollständig umschlossen von Hyperdensität? 1=Hypodensität vollständig umschlossen; 2= nicht vollständig umschlossen. **D: Diagnose**: 1= Klares Indiz für LE; 2= Befund vereinbar mit LE; 3= Kein verwertbarer Hinweis auf LE. **Obd**: Übereinstimmung der vermuteten Emboluslokalisierung mit Obduktion: 0= nicht auswertbar, da kein Embolusverdacht im PMCT; 1= exakte Übereinstimmung; 2= PMCT zeigt Teil des Autopsiebefundes; 3=keine Übereinstimmung.

Zusätze zu den in Tabelle 3 aufgelisteten 25 PMCTs:

Fall	Anmerkungen
1	Scan mit Schichtung 3.2/1,6 mm, sehr grob! Typisches Beispiel einer Hypodensität, die durch Anschnitteffekt hypodenser extrapulmonaler Nachbarzonen vorgetäuscht wird
2	Intensivierter hyperdenser Saum um Hypodensität
3	Gasüberlagerung erklärt Hypodensität in Lokalisation 6
4	
5	Symmetrischer Abbruch in beiden Aa. Pulmonales wie Spiegelbildung und Schichtung versus ausfüllender Thrombus bds.
6	Langgezogene Hypodensität mit Verbindung zwischen beiden Pulmonalästen
7	In den rechten beginnenden Lappenarterien hyperdense Konturbildung um Hypodensität, hier aber als wandständig gewertet!
8	Symmetrischer Abbruch in beiden Aa pulm. mit jedoch eher schräger bis vertikaler Grenzlinie zwischen Hypo- und Hyperdensität. Außerdem viele Gasblasen
9	
10	
11	
12	Kein Thoraxscan, streifige Artefaktüberlagerung
13	Kein Thoraxscan
14	Kein Thoraxscan
15	
16	
17	Keine Hypodensität zuordenbar, viel Gas und Fäulnis!
18	Grenzwertiger Befund, nur axial einigermaßen, hier hyperdenser Saum
19	Langgestreckt
20	Große Hypodensitätszone, nach oben aber schlauchartig in Truncus offen
21	
22	
23	Sehr klein! Darum "3". In der Angio bestätigt sich der Befund auf der kontralateralen Seite! Nativer Hauptbefund in der Angio nicht zu sehen
24	In der Angio in rechter Pulmonalarterie kleiner Befund, in nativ nicht sichtbar; größere Befunde bds. in Lappen-/Segmentarterien; nativ prox. Segmentarterien sehr gut sichtbar, aber 2 Hypodensitäten als falsch positiv a) prox. in Segmentarterien rechts nach ventral und b) links nach dorsal - mindestens rechts wohl eher Schichtungseffekt. Wird als "3" gewertet, da Segmentarterien ab Abgang in dieser Arbeit nicht ausgewertet werden (und Angio widerlegt)
25	Nativ-Verdacht wird in der Angio nicht bestätigt. Viel Gas! Unmittelbar unter Gas im Truncus ist nativ in rechter A. pulm. hypodense Zone schwach abgrenzbar, von kleiner hyperdenser Schicht nach oben zum Gas hin abgegrenzt, aber man könnte auch vermuten, dass es nur eine Spiegelbildung ist, denn sonst fehlt die hypodense normale Schichtbildung

### **4.5.3 Sensitivitätsschätzung des Post Mortem-CT in Bezug auf die Diagnose Lungenembolie**

Bei 9 der 25 gemäß Autopsie mit einer LE Verstorbenen wurde in Stichprobe A ein klares Indiz für eine LE gesehen. Eine Sensitivitätsschätzung (basierend auf der Diagnosekategorie "klares Indiz") beträgt damit 36% (9/25). Bei weiteren n=9 Fällen (36%) ergab sich eine Befundlage, die mit einer LE zumindest vereinbar erschien. Damit zeigten sich Hinweiszeichen auf eine LE im nativen PMCT in mehr als zwei Drittel der Fälle.

Für die Annahme dieser Sensitivität ist allerdings Voraussetzung, dass die erfassten Befunde sich tatsächlich von der exakten Lokalisation her mit der Beschreibung in den Sektionsprotokollen decken. Dies war weitestgehend der Fall: In 4 der 9 Fälle mit dem höchsten Evidenzgrad ("Klarer Hinweis auf LE") stimmten die Lokalisationen exakt überein. In weiteren 4 Fällen hatte der PMCT- Befund zumindest einen Teil der bei Obduktion beschriebenen Embolien wahrscheinlich gemacht. Lediglich in einem Fall gab es keine topographische Übereinstimmung. Auch in den Fällen, in denen ein Befund im PMCT zumindest als vereinbar mit einer LE gelten konnte, war in 8 von 9 Fällen eine exakte oder eine Teilübereinstimmung gegeben.

In 7 Fällen war kein Hinweis für eine LE nach dem etablierten Diagnoseschema gegeben. Gerade in den drei Angiographiefällen konnten die jeweiligen Nativbefunde nach dem etablierten Diagnoseschema keinen überzeugenden Befund liefern, so dass sich das Diagnoseschema hieran nicht näher validieren ließ (bzw. damit durchaus ein gewisser Hinweis für seine Validität gegeben ist). Explizit ist darauf hinzuweisen, dass das Diagnoseschema sich nur auf Befunde bezieht, die zwischen Truncus pulmonalis und der Aufteilungsstelle in die Lappenarterien liegen.

In einem der 7 Negativ- Fälle war eine mögliche Ursache der fehlenden Hinweise in der Bildgebung eine schlechte Auflösung der Bilder (Scan-/ rekonstruierte Schichtdicke: 3,2mm/1,6mm), im einem anderen Fall bestand ein Zustand nach Exhumierung mit bereits stattgefundenener Autolyse post mortem. In einem weiteren Fall war eine Hypodensität ebenfalls von einer Schichtabgrenzung gegenüber Gas nicht klar zu differenzieren.

## 4.5.4 Analyse des neu entwickelten Diagnoseschemas im Hinblick auf die Spezifität

**Stichprobe B:** Diese Stichprobe umfasste PMCTs von Verstorbenen mit einer anderen Todesursache als LE. Begutachtet wurden in allen Fällen der Truncus pulmonalis und die Hauptäste der Arteria pulmonalis. Für eine optimale Darstellung der Pulmonalarterien und ihres Inhaltes wurde analog zum Vorgehen in Stichprobe A das Brain-Fenster und die Mittelwert-Projektion gewählt.

### Kriterium 1:

Bei der Befundung der Bilder zeigte sich in fast allen Fällen ein homogenes Lumen im gesamten begutachteten Bereich der Pulmonalarterien (homogen hypodens oder durch die Sedimentation der Erythrozyten homogen hyperdens). Dieser Befund der Homogenität in den Pulmonalarterien entspricht dem von uns festgelegten Kriterium, das gegen eine LE spricht.

### Kriterium für Post Mortem-Thrombus:

In einigen Fällen war ein typischer Post Mortem-Thrombus zu erkennen. Dieser zeigte im PMCT eine charakteristische Form: Als Kriterium wurde hier die Form eines „Y“ festgelegt: Der Thrombus erstreckt sich dabei mit einer Hypodensität vom Truncus pulmonalis kontinuierlich in den rechten und den linken Hauptstamm der Arteria pulmonalis. Dabei zeichnet er sich in der axialen und frontalen Ebene durch eine hyperdense Schichtung von der Gefäßwand ab, erschien also nicht wandständig (Kriterium 2). Die Abbildung 12 zeigt ein charakteristisches Bild eines Post Mortem-Thrombus.

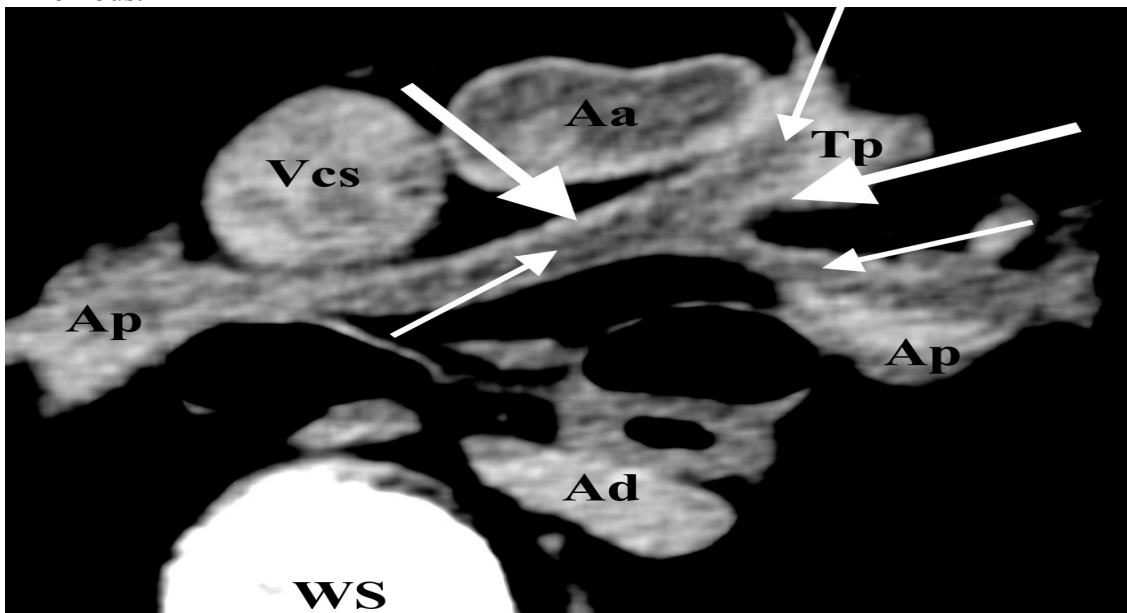


Abb. 12: Post Mortem-Thrombus (→) im PMCT nativ, axiale Rekonstruktion, Mittelwert-Projektion. Er zeigt sich als hypodense Aussparung, welche sich vom Truncus pulmonalis kontinuierlich in den rechten und linken Hauptstamm der Arteria pulmonalis erstreckt und in der axialen und frontalen Rekonstruktion deutlich getrennt von der Gefäßwand darstellbar ist. Im gleichen Verlauf zeigt sich eine durch die Sedimentation der Erythrozyten entstandene hyperdense Schichtung (→). Tp (Truncus pulmonalis; Ap (Arteria pulmonalis); AA (ascending aorta); DA (descending aorta); Vcs (Vena cava superior); WS (Wirbelsäule).



**Tabelle 4: Zusammenfassung der Ergebnisse Stichprobe B, n=46 Fälle**

Fall	Kriterien für das Fehlen einer Lungenembolie im PMCT		
	Homogene Darstellung des Truncus pulmonalis und seiner Hauptäste in der axialen und frontalen Ebene	Hypodense Aussparung in hyperdenser Schichtung wie bei Lungenembolie in der axialen und frontalen Ebene	Post Mortem-Thrombus: Strangförmige Kontinuität der Hypodensität vom Truncus pulmonalis in die Hauptstämme der A. pulmonalis in der axialen und frontalen Ebene
1	1	0	0
2	0	2	0
3	1	0	0
4	1	0	0
5	1	0	0
6	1	0	0
7	1	0	0
8	1	0	0
9	1	0	0
10	1	0	0
11	1	0	0
12	1	0	0
13	1	0	0
14	1	0	0
15	1	0	0
16	1	0	0
17	1	0	0
18	1	0	0
19	1	0	0
20	1	0	1
21	1	0	0
22	1	0	0
23	1	0	0
24	1	0	0
25	1	0	0
26	1	0	0
27	1	0	0
28	1	0	0
29	1	0	1
30	1	0	0
31	1	0	0
32	1	0	1
33	1	0	0
34	1	0	0
35	1	0	0
36	1	0	0
37	1	0	0
38	1	0	0
39	1	0	0
40	1	0	0
41	1	0	0
42	1	0	0
43	1	0	0
44	1	0	0
45	1	0	0
46	1	0	0

Tab.4: Vorhandensein von Kriterien im PMCT in der Stichprobe B, welche gegen eine Lungenembolie sprechen . 1=Ja; 0=Nein; 2=vereinbar mit LE.

### Spezifität des PMCT in Bezug auf die Diagnose Lungenembolie:

Von 46 Fällen, die nicht an einer LE verstorben waren, traf bei 45 das Kriterium der hypodensen Aussparung in der hyperdensen Schichtung bei gleichzeitiger Wandständigkeit nicht zu. Die Spezifität des PMCT für die Diagnose "klares Indiz für LE" beträgt damit 97,8 %. In 42 Fällen zeigte sich in der Bildgebung ein homogenes Lumen (homogen hypodens oder durch die Sedimentation der Erythrozyten homogen hyperdens), ein Befund, der nach den in dieser Arbeit entwickelten Kriterien gegen eine LE spricht. In einem Fall war eine zweiseitige wandständige, hypodense Aussparung, die proximal mit einer benachbarten Hyperdensität wie bei Vorliegen einer LE umschlossen war, zu erkennen (Abbildung 13).

In 3 von 46 Fällen zeigte sich nach den festgelegten Kriterien ein charakteristischer Post Mortem-Thrombus.

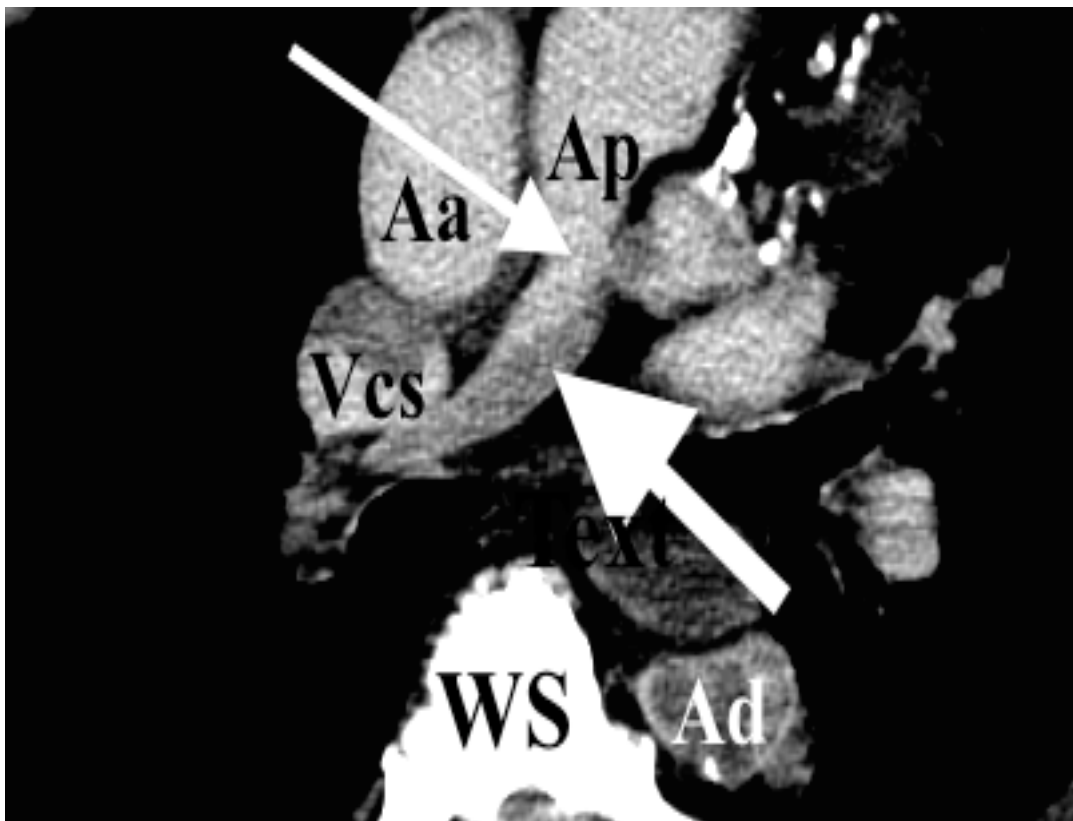


Abb.13: Klares Indiz für eine Lungenembolie. Natives PMCT, axiale/schräge Rekonstruktion, Mittelwert-Projektion. Innerhalb der rechten A. pulmonalis sind hypodense Aussparungen (→) mit zweiseitigem Kontakt zur Gefäßwand zu erkennen, die proximal von einer hyperdensen Schicht umschlossen sind (→). Ap (Arteria pulmonalis); Aa (Aorta ascendens); Ad (Aorta descendens); Vcs (Vena cava superior), WS (Wirbelsäule).

## **4.6 Multiphasische Post Mortem CT-Angiographie: Beispielhafte Anwendung der entwickelten Kriterien nach postmortaler Kontrastmittelgabe**

Für den Nachweis des Embolus in der MPMCTA wurde im Modus MIP und dem Bone-Fenster gearbeitet. Begutachtet wurde hier der Verlauf der Pulmonalarterien vom Truncus pulmonalis über beide Hauptstämme der Arteria pulmonalis bis in die Segmentarterien.

### **Kriterium 1:**

Als führendes Kriterium für eine LE in der Angiographie wurde die Aussparung des KM am Ort des Embolus festgelegt.

### **Kriterium 2:**

Als zweites Kriterium wurde ein Kontakt des Embolus mit der Gefäßwand festgelegt.

Für die Anwendung des zweiten Kriteriums gilt das Vorhandensein des ersten Kriteriums als Voraussetzung. Die Abbildung 14 zeigt geringe Dichteunterschiede im rechten Hauptast der A. pulmonalis; allerdings ist das Gefäß hier nur dorsal zu einem geringen Anteil durch Sedimentation hyperdens und ließ sich deshalb hinsichtlich des LE- Kriteriums nicht systematisch auswerten. Angedeutete Dichtedifferenzen innerhalb der eigentlich hypodensen Gesamtzone entsprechen nicht genau der in der Angiographie nach KM- Gabe nachgewiesenen Lokalisation einer LE am Beginn der rechten Unterlappenarterie.

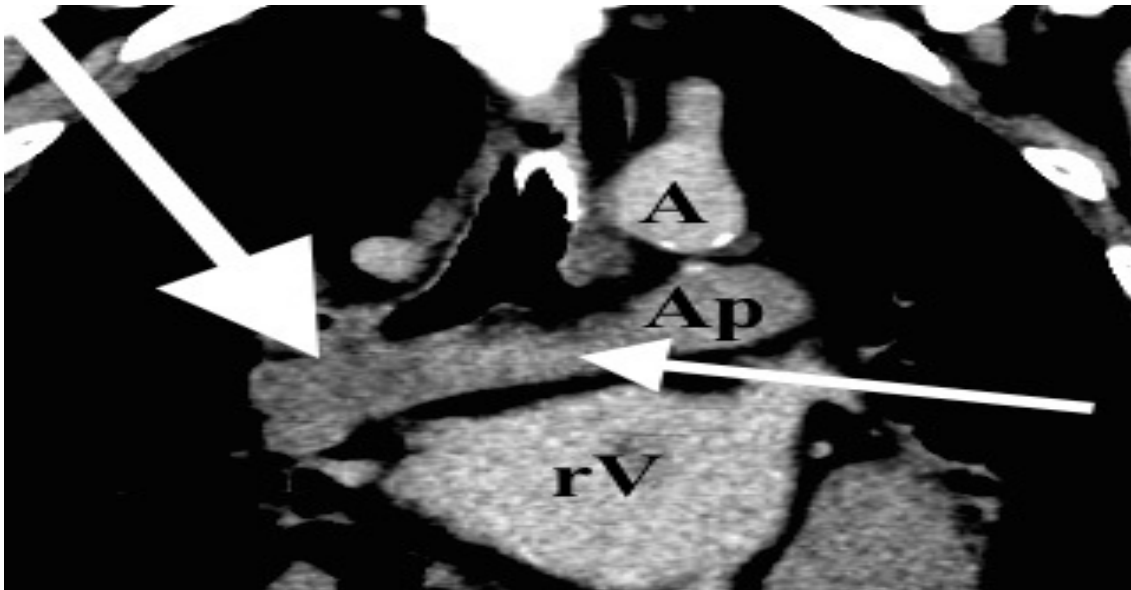


Abb.14: Geringe Dichteunterschiede (➔) in der distalen rechten A. pulmonalis mit Übergang in die Lappenarterien, eine hyperdense Schichtbildung (→) ist nur randständig dorsal (auf dem axialen Schnitt) überhaupt sichtbar. Natives CT vor KM-Gabe, frontale Rekonstruktion, Mittelwert-Projektion. Ap (Arteria pulmonalis); A (Aorta); rV (rechter Ventrikel).

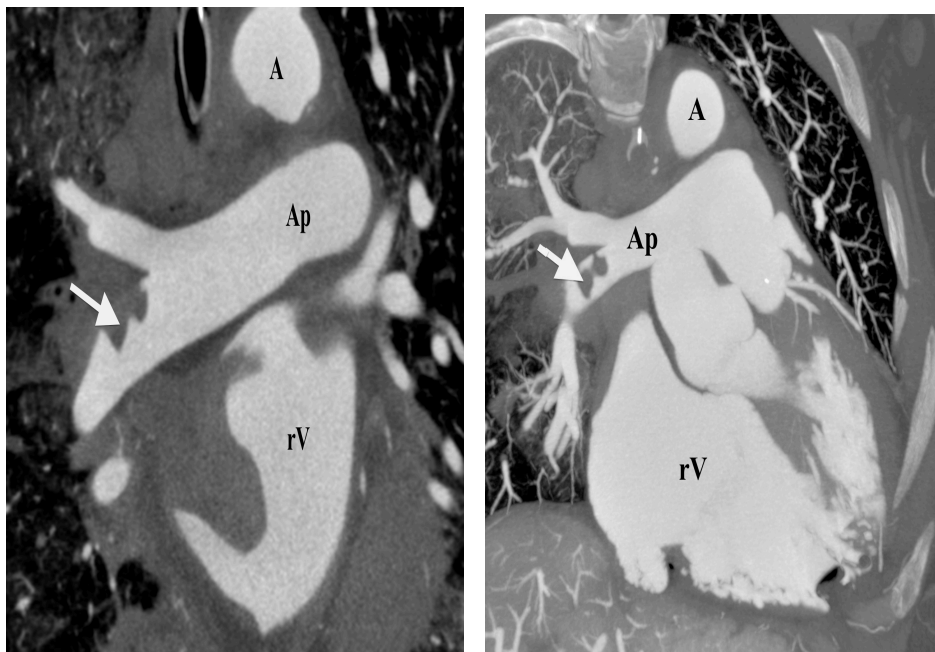


Abb. 15: Embolus (➔) mit typischen Aussparungen und Gefäßwandkontakt in der rechten Unterlappenarterie; CT-Angiographie mit der Einstellung MIP. Rechts frontale Rekonstruktion, links MIP. Ap (Arteria pulmonalis); A (Aorta); rV (rechter Ventrikel).

Die Abbildungen 16 und 17 zeigen das Bild mehrerer akuter peripherer Lungenembolien im gleichen Fall im MPMCTA vor und nach KM-Gabe. Während periphere Embolien in der CT-Serie ohne KM nicht abgrenzbar sind, sind sie in der CT-Serie mit KM sehr gut zu erkennen.

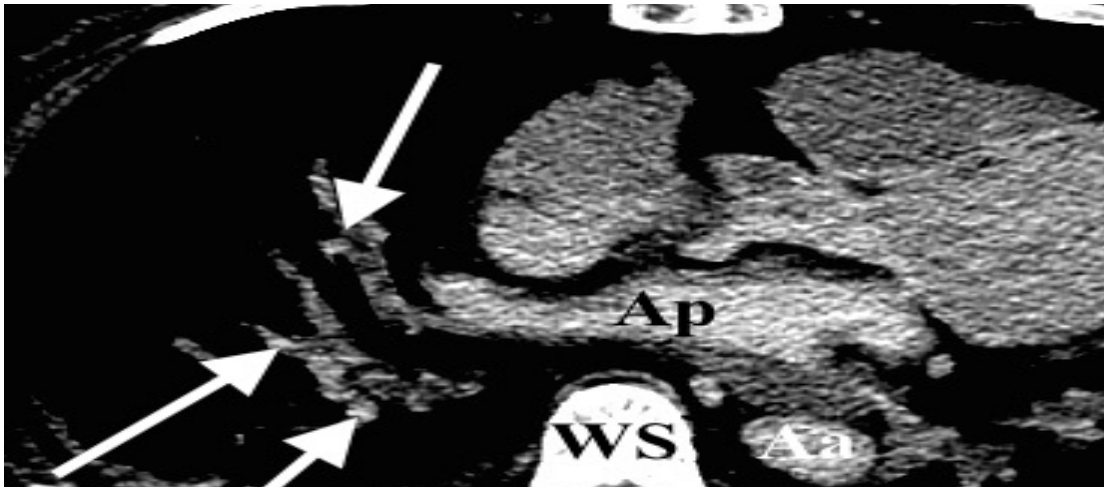


Abb16: MPMCTA mit der Thorax-Serie, Natives CT, axiale Schichtung, Mittelwertprojektion. Bei dem Verstorbenen liegen mehrere akute periphere Embolien vor, die hier nicht erkennbar sind. Erkennen lassen sich mehrere Hyperdensitäten im Bereich der Segmentarterien (→). Benachbarte Hypodensitäten, die den Emboli entsprechen könnten lassen sich nicht abgrenzen. Ap (Arteria pulmonalis); WS (Wirbelsäule).

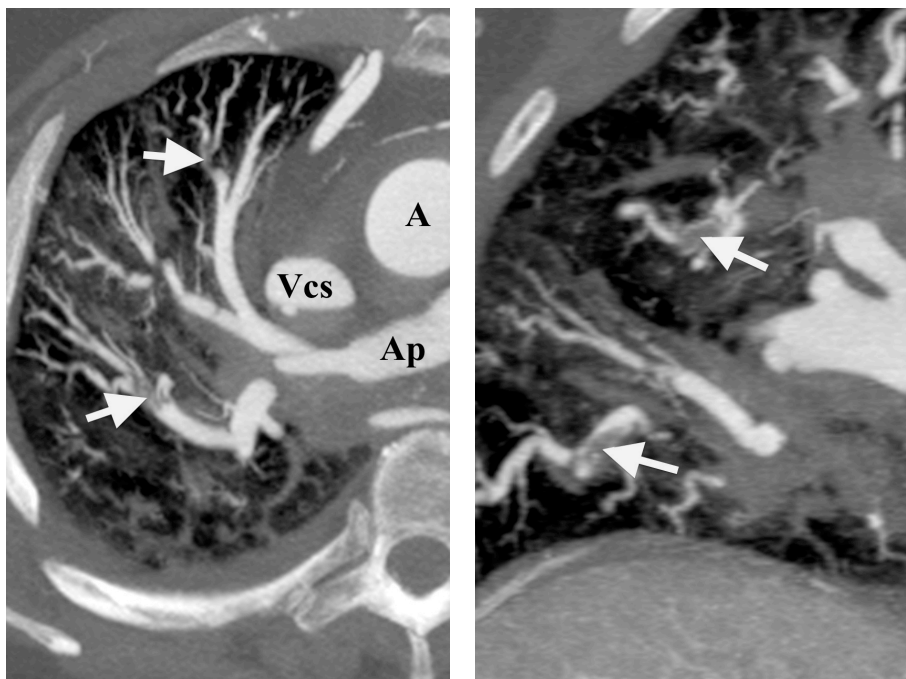


Abb. 17: Lungenembolie (➔) in den rechten Segmentarterien; CT-Angiographie mit der Einstellung MIP. Rechts koronare Ansicht, links schräge Ansicht. Typisch sind die Aussparungen des Kontrastmittels, sie zeigen den Ort der Emboli. Ap (Arteria pulmonalis); A (Aorta).

Wie sich in der folgenden Abbildung zeigt, werden im MPMCTA die dorsalen Anteile der Segmentarterien durch das KM nicht vollständig gefüllt. Das liegt darin begründet, dass das Blut mit der Schwerkraft nach unten sinkt, während das ölige KM oben schwimmt (Abb.18). Damit ist die MPMCTA für die Diagnose der LE in den dorsalen Anteilen der Segmentarterien nicht sensitiv.

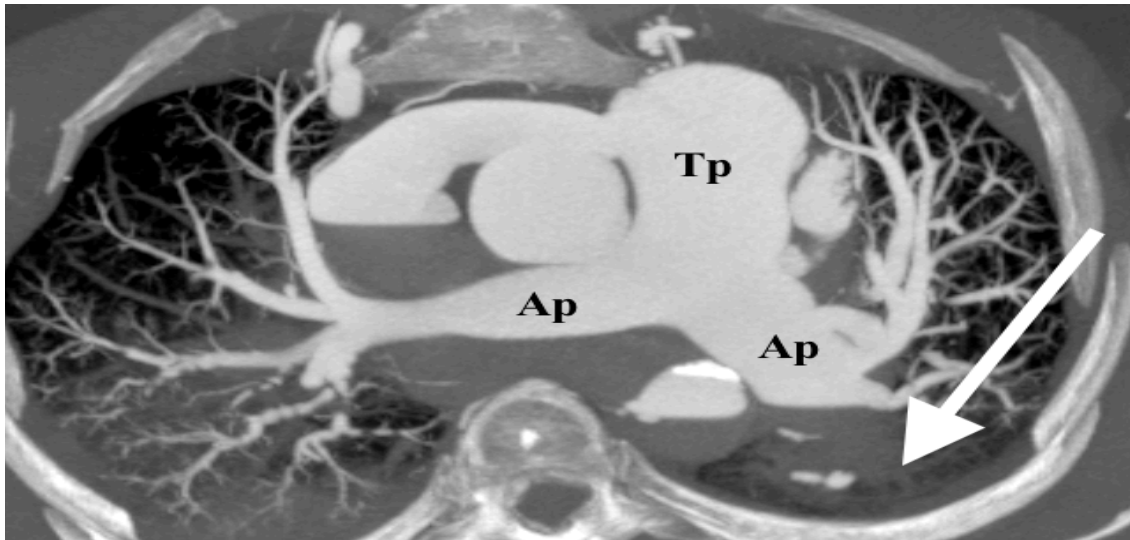


Abb.18: CT-Angiographie mit der Einstellung MIP, axiale Rekonstruktion. Dorsale Bereiche der Segmentarterien sind nicht gefüllt (➔). Tp (Truncus pulmonalis); Ap (Hauptäste der A. pulmonalis).

#### **Ergebnisse des MPMCTA in Bezug auf die Diagnose Lungenembolie:**

Insgesamt wurde bei drei Verstorbenen mit der Todesursache LE ein MPMCTA vor Autopsie durchgeführt. In zwei Fällen wurde durch die kontrastmittelgestützte Bildgebung eine LE vor der Autopsie in der Erstbefundung vermutet. Im dritten Fall war der Tod durch ein akutes Rechtsherzversagen nach mehreren stattgefundenen akuten peripheren Lungenembolien in den Segmentarterien eingetreten. Hier ließen sich die Embolien retrospektiv in der Nachbefundung mit einem sehr wahrscheinlichen Vorliegen einer LE vereinbaren.

## 5 Diskussion

Die Lungenembolie (LE) zählt unter den natürlichen Todesfällen zu den häufigsten Ursachen des plötzlichen und unerwarteten Todes (Madea et al. 2015). Dies wird auch in der vorliegenden Studie bestätigt, 25,4% (94/370) der Autopsien mit der Todesursache LE verstarben plötzlich und unerwartet.

Die Inzidenz der LE in Deutschland auf der Basis der DRG-Statistik wird mit 0,44% pro Jahr angegeben (Augart und Kröger 2012). Bei hospitalisierten Patienten beträgt sie aufgrund des zusätzlichen Risikofaktors der Immobilität 1 - 2 % pro Jahr (Herold et al. 2015, Stein et al. 2005). Die Prävalenz der LE in Autopsien liegt höher als vor dem Tode angenommen. Im dem von uns untersuchtem Zeitraum von 10 Jahren wurde die LE in 2,95 % (370/12556) aller Autopsien festgestellt. In den 10 Jahren zuvor betrug der Anteil der LE an den Autopsien 3,16% (427/13492) (Thesenfitz und Püschel 2008). Vergleicht man die letzten Jahrzehnte miteinander, so hat die Zahl der an LE Verstorbenen abgenommen (pro 1000 Einwohner 29 im aktuell untersuchten Jahrzehnt und 32 in dem Jahrzehnt zuvor). Dieser Rückgang kann in den verbesserten prophylaktischen, diagnostischen und therapeutisch einleitenden Maßnahmen im letzten Jahrzehnt begründet liegen (Konstantinides et al. 2014, Encke et al. 2009, Rasmussen et al. 2006, Blom et al. 2006, Vaitkus et al. 2005, Leizorovicz et al. 2005, Weill-Engerer 2004).

Die Tatsache, dass die tatsächliche Häufigkeit der LE in Autopsien viel höher liegt als vor dem Tode angenommen liegt in dem häufig schnell eintretenden Tod innerhalb von Stunden nach Symptombeginn und der sich aus mehreren Bausteinen zusammensetzenden Diagnostik begründet (Herold et al. 2015, Reissig et Kroegel 2004, Stein et Henry 1995). Zum anderen wird dieses Phänomen durch die vorhergehende fehlende Symptomatik bei tiefer Beinvenenthrombose (TVT) in über 50% der Fälle und die unspezifische klinische Symptomatik erklärt (Herold et al. 2015). Die Diagnosestellung der LE bleibt folglich in 60% bis 75 % der Obduktion vorbehalten (Herold et al. 2015, Thesenfitz et Püschel 2008). Dies bestätigten auch die Ergebnisse unserer Studie: 70,6% (144/204) der LEs wurden erst durch die Autopsie diagnostiziert, in nur 29,4% (60/204) wurde die LE auch vor dem Tode angenommen.

Unter den an LE Verstorbenen befanden sich 57,6% (213/370) Frauen und 42,4% (157/370) Männer. Das Geschlecht wird aufgrund widersprüchlicher Ergebnisse nicht als Risikofaktor für eine Thrombose gewertet. Während in einigen Studien das weibliche Geschlecht häufiger betroffen ist (Naess IA et al. 2007), ist es in anderen das männliche Geschlecht (Cogo A et al. 1994). Andere Studien belegen wiederum, dass das Geschlecht kein Risikofaktor für eine Thrombose darstellt (Vaitkus PT et al. 2005).

In Übereinstimmung mit anderen Autoren (Mantilla CB et al. 2003, Vaitkus PT et al. 2005, Oger E 2000, Lowe GD et al. 1999) steigt das Risiko an einer LE zu versterben mit höherem Lebensalter. In unserem Kollektiv war das durchschnittliche Lebensalter der Verstorbenen 67,1 Jahre. Ursächlich hierfür ist die Zunahme anderer Risikofaktoren wie Immobilität, koronare Herzerkrankungen und Herzinsuffizienz mit steigendem Lebensalter.

Des Weiteren zeigte sich, dass Frauen im höheren Lebensalter als Männer verstarben (Median: Frauen 76 Jahre, Männer 65 Jahre). Dies kann darin begründet liegen, dass die durchschnittliche Lebenserwartung der Bevölkerung in der Bundesrepublik Deutschland bei Frauen höher liegt als bei Männern (83 versus 78 Jahre).

Betrachtet man die Anzahl der an LE Verstorbenen in jungen Jahren, fällt auf, dass junge Frauen häufiger als junge Männer versterben. Dies kann in dem Hormonstatus und der Einnahme von Kontrazeptiva der Frau begründet liegen. Eine Therapie mit kombinierten oralen Kontrazeptiva erhöht das Risiko einer TVT, dabei ist die Dosis des Östrogens und die Wahl des Gestagens (Risiko erhöht bei Gestagenen der 3. und 4. Generation) von entscheidender Bedeutung (Stegemann 2013). Bestehen noch zusätzliche Risikofaktoren einer Thrombose wie zum Beispiel eine Thrombophilie oder ein Nikotin-Abusus, wird das Risiko weiter potenziert (Herold et al. 2015, Gourbil et al. 2014). Bei Auftreten von LE in sehr jungen Jahren, muss an das Vorliegen einer Thrombophilie gedacht und diese abgeklärt werden (Herold et al. 2015, Pengo V et al. 2010, Brouwer JL et al. 2009, De Stefano et al. 2006, Langlois et Wells 2003). Nehmen Frauen mit Thrombophilien Kontrazeptiva ein, potenziert sich das schon bestehende Thromboserisiko. Frauen mit bestehendem Gendefekt oder positiver Familienanamnese sollten darauf aufmerksam gemacht werden. Sollte in der Familie eine Thrombophilie bestehen, ist es sinnvoll eine Diagnostik zur Einschätzung des Thromboserisikos bei Kontrazeption und Schwangerschaft zu veranlassen. Eine generelles Screening aller Frauen auf Thrombophilie vor Einnahme von Kontrazeptiva wird aus Kostengründen nicht empfohlen (Wu et al. 2006, Cushman et al. 2004). Auch Anomalien der Beckengefäße wie das May-Thurner-Syndrom, bei dem sich die Beckengefäße kreuzen und über eine Kompression zu Turbulenzen führen können oder Fehlanlagen wie Aplasien der Vena cava inferior kommen hierfür in Betracht (Mousa et Abu Rahma 2013, Schierl et al. 2009). Bei vorliegender partieller oder totaler Aplasie der Vena cava inferior kann es über die veränderten Strömungsverhältnisse in den sich ausgebildeten Kollateralkreisläufen zu einer Beeinträchtigung des venösen Rückstroms und der Ausbildung von Thrombosen kommen.

Betrachtet man die Diagnostik der fulminanten LE am Lebenden steht nicht nur der Kliniker aufgrund von häufig schnellem Todeseintritt nach Ereignis und der unspezifischen Symptomatik vor einer Herausforderung. Auch die Diagnostik der LE post mortem kann mit Schwierigkeiten behaftet sein. Die äußere Leichenschau kann hier nicht weiterhelfen. Für die Bestimmung der Todesursache LE gilt die Autopsie als Goldstandard. Der geübte Rechtsmediziner kann eine ante mortem stattgefundene LE ohne Probleme von einem post mortem entstandenem Thrombus abgrenzen und damit die Todesursache LE diagnostizieren. In der bildgebenden Post Mortem-Diagnostik ist die Abgrenzung jedoch mit Schwierigkeiten behaftet.

Stellt man die Post Mortem-Bildgebung der Autopsie gegenüber, haben beide ihre Vor- und Nachteile. Eine Autopsie führt durch die gesetzten Schnitte zur Zerstörung des untersuchten Gewebes. Es folgen Autolyse sowie Fäulnis und somit eine teilweise bis vollständige Gewebszersetzung. Sollte es nach der Autopsie im nachhinein zu neuen Fragestellungen kommen, ist die Aussagekraft der Protokollierung und Fotodokumentation eingeschränkt. Dagegen kann im Gegensatz zur Autopsie der Datensatz der bildgebenden Post Mortem-Diagnostik auch retrospektiv neu begutachtet werden. Die Post Mortem-Bildgebung ist auch leichter zugänglich und erfolgt mit weniger Aufwand.



Sollte es in Zukunft gelingen die Todesursache LE mit der Post Mortem-Bildgebung ohne Autopsie zu diagnostizieren, könnte bei gerichtlich angeordneten Sektionen, die von Familienmitgliedern aufgrund der Religion oder sonstigen Glaubensrichtungen abgewehrt werden, dennoch eine gezielte Diagnostik erfolgen.

Durch die aufgeführten Vorteile gewinnt die Post Mortem-Bildgebung in den letzten Jahren als zusätzliche Technik zur Feststellung der Todesursache immer mehr an Bedeutung (Vogel et al. 2014, B. Vogel et al. 2015, Bolliger SA et al. 2008, Dirnhofer R. et al. 2006). Sie findet bei bestimmten Fragestellungen und aktuell bei allen gerichtlichen Sektionen Anwendung. In unserem Institut werden als Werkzeug hierfür das PMCT und die PMCT-Angiographie genutzt. Während die Autopsie besser geeignet ist um Weichteilprozesse wie Tumoren oder inflammatorische Prozesse aufzudecken, konnte gezeigt werden, dass Traumafolgen, Frakturen oder ein Pneumothorax besser mit der PMCT dargestellt werden können (Wichmann et al. 2014, Wichmann et al 2012, Bollinger et al. 2010).

Die PMCT-Angiographie kann wesentliche Informationen zur Todesursache bei bestimmten Herzerkrankungen wie Koronarstenosen und thrombotischen Koronarverschlüssen liefern (Michaud et al. 2015, Wichmann et al. 2014, Ross et al. 2014, Michaud et al. 2012, Saunders et al. 2011). Mit ihr lassen sich auch Aneurysmen, Dissektionen arterieller Gefäße, Einblutungen aus Gefäßen sowie Gefäßanomalien sehr gut darstellen (Madea et al. 2015, Wichmann et al. 2014, Ross et al. 2014, Palmiere et al. 2012, Bollinger et al. 2010, Ehrlich et al. 2008, Ross et al. 2008, Jackowski et al. 2008).

Betrachtet man die bisher unternommenen Untersuchungen der bildgebenden Diagnostik bezüglich der Todesursache LE stößt man auf nur wenige Veröffentlichungen zur diagnostischen Effizienz der PMCT-Angiographie und nach unseren Recherchen auf keine, die sich mit der diagnostischen Effizienz der PMCT auseinandersetzt. Zur Diagnostik der LE mit der PMCT-Angiographie existieren vereinzelt Arbeiten, in denen das KM mittels Katheter und Thoraxkompression in die Pulmonalarterien gepumpt worden ist (Kiyoshi et al. 2010, Pichereau et al. 2015). Andere Arbeiten beschreiben die Darstellung der LE im MPMCTA, welche im Jahre 2011 eingeführt worden ist (Vogel et al. 2014, Wichmann et al. 2014). Zur Optimierung der Bildqualitäten für die PMCT-Angiographie wurden im letzten Jahrzehnt verschiedene Techniken ausprobiert, bis sich schließlich die Technik des MPMCTA im Jahre 2012 etablierte (Grabherr et al. 2011, Grabherr et al. 2008, Ross et al. 2008).

Untersuchungen mit bis zu 45 post mortem erfolgten Angiographien in verschiedenen Ausführungen zeigten, dass eine mehrphasige Technik notwendig ist, um bestmögliche Bilder zu erhalten und Missinterpretationen bzw. Artefakte zu vermeiden (Grabherr et al. 2011, Bruguier et al. 2013). Herkömmliche Kontrastmittel (KM), die in der Klinik Verwendung finden sind hyperosmolar, verbleiben post mortem lange in den Gefäßen und führen dadurch zur Zerstörung der oberflächlichen Zellen. Die histologische Untersuchung der Gewebe würde damit stark eingeschränkt oder sogar unmöglich gemacht werden. Um diesem Problem Abhilfe zu schaffen entwickelten Grabherr et al. 2006 ein öliges KM, welches zunächst an verstorbenen Tieren unterschiedlicher Art untersucht worden ist.

Das ölige KM konnte bis in die Kaliber der Kapillaren durchdringen und in den Gefäßen verbleiben ohne zu einer Flüssigkeitsverschiebung des Gewebe zu führen. Einer im Anschluss geplanten histologischen Begutachtung der Gewebe stand damit nichts mehr im Wege (Grabherr et al. 2011). In unserer Arbeit konnte gezeigt werden, dass sich die LE mit der MPMCTA sehr gut darstellen lässt (3/3). Auch peripher gelegene Embolien, die nicht in den dorsalen Bereichen liegen, lassen sich gut darstellen. Als erstes Kriterium zur Diagnosestellung der LE in der MPMCTA wird in dieser Arbeit eine Aussparung des KMs in Form einer Hypodensität festgelegt. Als zweites Kriterium wurde die "Wandständigkeit des Embolus" festgelegt.

Ein weiterer Bestandteil der bildgebenden Diagnostik der LE ist das PMCT. Schwierigkeiten bietet hier die Abgrenzung zwischen einem ante mortem entstandenem Embolus und einem post mortem entstandenem Thrombus (Vogel et al. 2014, Ross et al 2014, Bollinger et al. 2010). Festgelegte Kriterien zur Unterscheidung beider Differentialdiagnosen und Abgrenzung von Artefakten konnten wir in der Literaturdurchsicht nicht finden. In unserer Studie ergab die Auswertung der Bilder im PMCT bei Kenntnis der Diagnose und genauer Betrachtung retrospektiv in 36% (9/25) ein klares Indiz für eine LE, in weiteren 9 Fällen war der Befund mit einer LE vereinbar. Damit zeigten sich Hinweiszeichen auf eine LE im nativen PMCT in mehr als zwei Drittel der Fälle. Eine Sensitivitätsschätzung (basierend auf der Diagnosekategorie "klares Indiz") beträgt 36% (9/25). Als erstes und führendes Kriterium für das Vorliegen einer LE wurde eine hypodense Aussparung neben einer bestehenden Hyperdensität festgelegt. Als zweites Kriterium wurde ein bestehender Kontakt des Embolus zur Gefäßwand und als drittes Kriterium eine Hypodensität, die von einer Hyperdensität vollständig umschlossen ist, definiert.

Die Spezifität des PMCT beträgt in dieser Arbeit 97,8 % (45/46). Die Differentialdiagnose Post Mortem-Thrombus zeigte im PMCT eine charakteristische hypodense „Y“-Form, welche sich vom Truncus pulmonalis kontinuierlich in den rechten und den linken Hauptstamm der Arteria pulmonalis erstreckt und sich durch eine hyperdense Schicht von der Gefäßwand abgrenzen lässt. Diese charakteristische Form des Post Mortem-Thrombus konnte in PMCT in 3 von 46 nicht an LE verstorbener Fälle erfasst werden. Die tatsächliche Häufigkeit dieser gesichteten Thromben bei der Autopsie liegt jedoch weitaus höher. Um weitere charakteristische Bilder von Post Mortem-Thromben in der Bildgebung abgrenzen zu können, würde sich für eine Weiterführung dieser Arbeit anbieten, die obduzierenden Ärzte darauf aufmerksam zu machen gesichtete Post Mortem-Thromben der Lungenschlagadern im Autopsieprotokoll zu dokumentieren. Dies würde es ermöglichen, im PMCT gezielt nach einem vorhandenem Post Mortem-Thrombus zu suchen und weitere Charakteristika in der Bildgebung zu definieren.

Wie unsere Untersuchungen zeigten kann die Post Mortem- Bildgebung bei genauer Betrachtung und gezielter Fragestellung im Einzelfall gut verwertbare Hinweise geben.

Die Sensitivitätsschätzung der bildgebenden Diagnostik im PMCT kann mit der vorliegenden Arbeit nur näherungsweise erfolgen, da keine prospektive Studie mit Verblindung des Untersuchers der Bildgebung für die Autopsie-Validierung vorlag. Dennoch ist die bildgebende Diagnostik selbst ohne Angiographie ein sinnvoller Ansatz, um die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer LE als Todesursache näher zu bestimmen. Diese Feststellung ist, wie die bislang mangelnde Literatur zu diesem Anwendungsgesichtspunkt des PMCT zeigt, neu. Unbedingt erforderlich ist eine detaillierte Untersuchung der Lungengefäße unter den oben genannten Kriterien. Eine Schwäche der vorgelegten Ergebnisse ist, dass die Validierung der in der Bildgebung vermuteten LE-Lokalisationen nicht streng topographisch erfolgen konnte, da die Autopsieprotolle in der retrospektiven Analyse oft nicht spezifisch genug formuliert waren, um die Lokalisation mit vergleichbarer Exaktheit zu bestimmen.

Es ist wünschenswert, durch Anschlussstudien mit prospektivem Design zu einer exakteren Korrelation zwischen Autopsie und PMCT zu gelangen - auch unter Einbezug weiterer postmortalen Angiographien.

Da bei der Autopsie häufiger Post Mortem-Thromben in den Pulmonalarterien gesichtet, diese aber nicht in Routine-Autopsieprotokollen dokumentiert werden, wäre es wünschenswert, das Vorhandensein dieser Thromben bei zukünftigen Studien ebenfalls zu protokollieren.

## 6 Zusammenfassung

Die Lungenembolie (LE) ist eines der häufigsten Krankheiten als Ursache des in der Rechtsmedizin häufig untersuchten “plötzlichen und unerwarteten“ Todes. Aus diesem Grunde befasst sich der erste Teil dieser Arbeit mit der Fragestellung ob die Häufigkeit der LE in den letzten 10 Jahren verglichen mit dem Jahrzehnt zuvor abgenommen hat und wie häufig die Diagnose im klinischem Alltag vor dem Tode von den in der Klinik tätigen Ärzten richtig vermutet worden ist. Die Erstellung dieser Analysen erfolgte mit Hilfe der Durchsicht von Autopsieprotokollen aus dem Zeitraum 2005 bis einschließlich 2014. Zudem wurden 67 Autopsieprotokolle herausgefiltert, bei denen im ausgefüllten Totenschein eine LE als Todesursache vermutet, durch die Autopsie jedoch nicht bestätigt worden war. Die zusammengetragenen Daten der Autopsieprotokolle wurden mit Hilfe von SPSS Statistics 22 ausgewertet. Es zeigte sich, dass von insgesamt 12.556 in diesem Zeitraum durchgeführten Autopsien in 370 Fällen die Todesursache LE festgestellt worden war. Dies ergibt eine Prävalenz von 2,95 % (370/12556). Verglichen mit dem Jahrzehnt zuvor, ist die Zahl der an LE Verstorbenen fast stabil geblieben (pro 1000 Einwohner 29 im aktuell untersuchten Jahrzehnt und 32 in dem Jahrzehnt zuvor). Die Tatsache, dass die Diagnose der LE häufig erst bei der Autopsie gestellt wird, wurde durch unsere Ergebnisse bestätigt: 70,6% (144/204) der LEs wurden erst durch die Autopsie diagnostiziert, in nur 29,4% (60/204) wurde die LE auch vor dem Tode von den Klinikern angenommen.

Für die Diagnostik der LE post mortem werden neben der Autopsie in den letzten Jahren auch bildgebende Verfahren wie das Post Mortem-CT (PMCT) und die Multiphasische Post Mortem CT-Angiographie (MPMCTA) genutzt. Es existieren kaum Arbeiten, die sich mit der diagnostischen Effizienz der Post Mortem- Bildgebung in Bezug auf die Todesursache LE auseinandersetzen. Aus diesem Grunde war es weiteres Ziel dieser Arbeit, Kriterien für die Diagnostik der LE im PMCT zu definieren sowie eine erste Schätzung der Sensitivität und Spezifität des PMCT für die Verdachtsdiagnose LE abzugeben. Exemplarisch vergleichend wurden außerdem MPMCTA- Fälle dargestellt.

Post mortem erstellte CT-Scans von gemäß Obduktion im Zeitraum von 2008 bis einschließlich 2014 an LE verstorbenen Personen wurden retrospektiv begutachtet. Unter den 370 Autopsien mit der Todesursache Lungenthrombembolie hatten 25 nach dem Tode eine Post Mortem-Bildgebung erhalten (25 PMCT, zusätzlich in 3 Fällen MPMCTA). Nach Kriterienentwicklung und einer ersten Sensitivitätsschätzung wurden für die Schätzung der Spezifität des neu entwickelten Diagnoseschemas im Zeitraum vom 01.08.2015 – 01.10.2015 post mortem erfolgte CTs von Verstorbenen mit einer anderen Todesursache als LE herausgefiltert.

Diese Studie konnte aufzeigen, dass sich die LE mit der MPMCTA bis in die Segmentarterien in allen drei Fällen sehr gut darstellen ließ. Als Kriterien für den wahrscheinlichen Nachweis einer LE im nativen PMCT werden eine hypodense Aussparung neben einer bestehenden Hyperdensität (Kriterium 1), der Kontakt des Embolus zur Gefäßwand (Kriterium 2) sowie seine allseitige Abgrenzung (Kriterium 3) definiert. Mit der nativen PMCT ließ sich für die LE im Truncus pulmonalis und den Hauptstämmen der A. pulmonalis in etwa einem Drittel der Fälle (36%) ein klarer Hinweis gewinnen, in einem weiteren Drittel erschienen die Befunde zumindest mit einer LE vereinbar. Dabei stimmten auch die topographischen Zuordnungen einer vermuteten Embolie im PMCT mit der Autopsie weitgehend überein.

Die Spezifität des neuen Diagnoseschemas betrug 97,8 % (45/46). Die Differentialdiagnose "Post Mortem-Thrombus" wurde in 3 von 46 Fällen, die nicht an einer LE verstorben waren, im PMCT gesichtet. Charakteristisch hierfür war eine hypodense „Y“-Form, welche sich vom Truncus pulmonalis kontinuierlich in den rechten und den linken Hauptstamm der Arteria pulmonalis erstreckte und sich von der Gefäßwand durch eine Hyperdensität abgrenzte.

Zukünftige Studien sollten prospektiv die in der vorliegenden Arbeit oftmals nicht exakt bei Autopsie dokumentierte Lokalisation einer LE genau erfassen, um so eine Korrelation mit dem PMCT sowie der MPMCTA zu erleichtern.

## **7 Abkürzungsverzeichnis**

Lungenembolie (LE)  
Post Mortem-CT (PMCT)  
Kontrastmittel (KM)  
Multiphasische Post Mortem CT-Angiographie (MPMCTA)  
Ganzkörper-CT (GK CT)  
Minimal Intensity Projection (MIP)  
Tiefe Beinvenenthrombose (TVT)

## 8 Literatur

Augart J und Kröger K (2012): Inzidenz und Altersverteilung der Lungenembolie in Deutschland auf der Basis der DRG-Statistik. Dissertation, Medizinische Fakultät der Universität Duisburg-Essen.

Blom JW, Vanderschoot JP, Oostindier MJ, Osanto S, van der Meer FJ, Rosendaal FR (2006): Incidence of venous thrombosis in a large cohort of 66,329 cancer patients: results of a record linkage study. *J Thromb Haemost.* 4(3):529–535.

Bolliger SA, Thali MJ, Ross S, Buck U, Naether S and Vock P (2008): Virtual autopsy using imaging: bridging radiologic and forensic sciences. A review of the Virtopsy and similar projects. *Eur Radiol.* 18(2):273–282.

Bolliger SA, Filograna L, Spendlove D, Thali MJ, Dirnhofer S, Ross S (2010): Postmortem imaging-guided biopsy as an adjuvant to minimally invasive autopsy with CT and postmortem angiography: a feasibility study. *Am J Roentgenol.* 195(5):1051–1056.

Brinkmann B, Madea B (2003): *Handbuch gerichtliche Medizin.* Band 1, Springer Verlag. Berlin Heidelberg New York. S. 1006-1008.

Brogdon BG (1998): *Forensic Radiology,* CRC Press LLC, Boca Raton Boston London New York Washington D.C., Chapter 2: Forensic Radiology in historical perspective

Brouwer JL, Lijfering WM, Ten Kate MK, Kluin-Nelemans HC, Veeger NJ, van der Meer J (2009): High long-term absolute risk of recurrent venous thromboembolism in patients with hereditary deficiencies of protein S, protein C or antithrombin. *Thromb Haemost.* 101(1):93-99.

Bruguier C, Mosimann PJ, Vaucher P, Uske A, Doenz F, Jachowski C, Mangin P, Grabherr S (2013): Multiphase postmortem CT angiographie: recognizing technique-related artefacts and pitfalls. *Int J Legal Med.* 127:639-652.

Chevallier C, Meuli R, Mangin P (2011): Multiphase post mortem CT-angiographie. Development of a standardized protocol. *Int J Legal Med.* 125(6): 791-802.

Cogo A, Bernardi E, Prandoni P, Girolami B, Noventa F, Simioni P, Girolami A (1994): Acquired risk factors for deep-vein thrombosis in symptomatic outpatients. *Arch Intern Med.* 154(2):164-168.

Cushman M, Kuller LH, Prentice R, Rodabough RJ, Psaty BM, Stafford RS, Sidney S, Rosendaal FR, Women's Health Initiative Investigators (2004): Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA.* 292(13):1573-1580.

Danilenko-Dixon DR1, Heit JA, Silverstein MD, Yawn BP, Petterson TM, Lohse CM, Melton LJ (2001) : Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism during pregnancy or post partum: a population-based, case-control study. *Am J Obstet Gynecol.* 18(2):104-110.

De Stefano V, Rossi E, Za T, Leone G (2006): Prophylaxis and treatment of venous thromboembolism in individuals with inherited thrombophilia. *Semin Thromb Hemost.* 32(8):767-780.

Decousus H, Leizorovicz A, Parent F, Page Y, Tardy B, Girard P, Laporte S, Faivre R, Charbonnier B, Barral FG, Huet Y, Simonneau G (1998): A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave Study Group. *N Engl J Med.* 338(7):409-415.

Dettmeyer BR (2011): Forensic histopathology, Fundamentals and perspectives. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg. S.173-187.

Dirnhofer R, Jackowski C, Vock P, Potter K, Thali MJ (2006): VIRTOPSY: minimally invasive, imaging-guided virtual autopsy. *Radiographics.* 26(5):1305–1333.

Ehrlich E, Farr T, Maxeiner H (2008): Detection of arterial bleeding points in basilar subarachnoid hemorrhage by postmortem angiography. *Leg Med (Tokyo).* 10(4):171-176.

Encke A, Haas S, Sauerland S et al. (2009): S3Leitlinie. Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE). *Vasa.* 38:1–131.

Ghaye B, Szapiro D, Mastora I, Delannoy V, Duhamel A, Remy J, Remy-Jardin M (2001): Peripheral pulmonary arteries: how far in the lung does multi-detector row spiral CT allow analysis? *Radiology.* 219(3):629-636.

Gourbil M, Grandvullemin A, Beyens MN, Massy N, Gras V, D'Ámico A, Miremont-Salame G, Petitpain N, French Network of Regional Pharmacovigilance Centres (2014): Thromboembolic events in women exposed to hormonal contraception or cyproterone acetate in 2012: a cross-sectional observational study in 30 French public hospitals. *Drug Saf.* 37(4): 269-282.

Grabherr S, Djonov V, Friess A, Thali MJ, Ranner G, Vock P, Dirnhofer R (2006): Postmortem angiography after vascular perfusion with diesel oil and a lipophilic contrast agent. *Am J Roentgenol.* 187(5):515-523.

Grabherr S, Doenz F, Steger B, Dirnhofer R, Dominquez A, Sollberger B, Gyax E, Rizzo E, Chevallier C, Meuli R, Mangin P (2011): Multiphase post mortem CT-angiographie Development of a standardized protocol. *Int J Legal Med.* 125(6):791-802.

Grabherr S, Hess A, Karolczak M, Thali MJ, Friess SD, Kalender WA, Dirnhofer R, Djonov V (2008): Angiofil-mediated visualization of the vascular system by microcomputed tomography: a feasibility study. *Microsc Res Tech.* 71(7):551-556.

Herold G und Mitarbeiter (2015): Innere Medizin 2015, Verlag Gerd Herold, Köln. S.3808-3829.

Jackowski C, Persson A, Thali MJ (2008): Whole body postmortem angiography with a high viscosity contrast agent solution using poly ethylene glycol as contrast agent dissolver. *J Forensic Sci.* 53(2):465-468.

Janssen W (1984): Forensic histopathology. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York Tokyo. 2:97-133.

Kiyoshi Kikuchi, Ko-ichi Kawahara, Chiyoko Tsuji, Yutaka Tajima, Terukazu Kuramoto, Miwako Shihara, Yukari Koga, Naoto Shiomi, Hisaaki Uchikado, Yoko Morimoto, Naoki Miura, Kentaro Mera, Yoshiko Ohno, Naohisa Miyagi, Teruto Hashiguchi, Ikuro Maruyama, Naohumi Hayabuchi, Kenji Nakayama, Minoru Shigemori (2010): Post mortem contrast-enhanced computed tomography in a case of sudden death from acute pulmonary thromboembolism. *Exp Ther Med.* 1(3):503-505.

Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galite N, Gibbs JS, Huisman MV, Humbert M, Kucher N, Lang I, Lankeit M, Lekakis J, Maack C, Mayer E, Meneveau N, Perrier A, Pruszczyk P, Rasmussen LH, Schindler TH, Svitil P, Vonk Noordegraaf A, Zamorano JL, Zompatori M (2014): Corrigendum to: 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J.* 35:3033-3073.

Kalender WA, Seissler W, Klotz E, Vock P (1990): Spiral volumetric CT with single-breath-hold technique, continuous transport, and continuous scanner rotation. *Radiology.* 176(1):181-183.

Kürkciyan I, Meron G, Sterz F, Janata K, Domanovits H, Holzer M, Berzlanovich A, Bankl HC, Laggner AN (2000): Pulmonary embolism as a cause of cardiac arrest: presentation and outcome. *Arch Intern Med.* 160(10):1529-1535.

Kramer MS, Rouleau J, Liu S, Bartholomew S, Joseph KS (2012): Amniotic fluid embolism: incidence, risk factors, and impact on perinatal outcome. *BJOG.* 119(7): 874-879.

Langlois NJ et Wells PS (2003): Risk of venous thromboembolism in relatives of symptomatic probands with thrombophilia: a systematic review. *Thromb Haemost.* 90(1):17-26.

Lee AY (2010) : Thrombosis in cancer: An update on prevention, treatment, and survival benefits of anticoagulants. *HEMATOL-AM SOC HEMAT.* 2010:144-149.

Leizorovicz A, Turpie AG, Cohen AT, Wong L, Yoo MC, Dans A, SMART Study Group (2005): Epidemiology of venous thromboembolism in Asian patients undergoing major orthopedic surgery without thromboprophylaxis. The SMART study. *J Thromb Haemost.* 3(1):28-34.

Lowe GD, Haverkate F, Thompson SG, Turner RM, Bertina RM, Turpie AG, Mannucci PM (1999): Prediction of deep vein thrombosis after elective hip replacement surgery by preoperative clinical and haemostatic variables: the ECAT DVT Study. European Concerted Action on Thrombosis. *Thromb Haemost.* 81(6):879-886.

Madea B et al. (2015): Praxis Rechtsmedizin: Befunderhebung, Rekonstruktion, Begutachtung. 3. Auflage, Springer-Verlag, Berlin. S.423-424.



- Mantilla CB, Horlocker TT, Schroeder DR, Berry DJ, Brown DL (2003): Risk factors for clinically relevant pulmonary embolism and deep venous thrombosis in patients undergoing primary hip or knee arthroplasty. *Anesthesiology*. 99(3):552-560.
- Michaud K, Grabherr S, Faouzi M, Grimm J, Doenz F, Mangin P (2015): Pathomorphological and CT-angiographical characteristics of coronary atherosclerotic plaques in cases of sudden cardiac death. *Int J Legal Med*. 129(5):1067-1077.
- Mousa AY, AbuRahma AF (2013): May-Thurner syndrome: update and review. *Ann Vasc Surg*. 27(7):984-995.
- Naess IA, Christiansen SC, Romundstad P, Cannegieter SC, Rosendaal FR, Hammerström J (2007): Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *J Thromb Haemost*. 5(4):692-699.
- Oger E (2000): Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. EPI-GETBP Study Group. Groupe d'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale. *Thromb Haemost*. 83(5):657-660.
- Palmiere C, Binaghi S, Doenz F, Bize P, Chevallier C, Mangin P, Grabherr S (2012): Detection of hemorrhage source: the diagnostic value of post-mortem CT-angiography. *Forensic Sci Int*. 222(1-3): 33-39.
- Pengo V, Ruffatti A, Legnani C, Gresele P, Barcellona D, Erba N, Testa S, Marongiu F, Bison E, Denas G, Banzato A, Padayattil JS, Iliceto S (2010): Clinical course of high risk patients diagnosed with antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost*. 8(2):237-242.
- Pichereau C, Maury E, Monnier-Cholley L, Bourcier S, Lejour G, Alves M, Baudel JL, Ait Oufella H, Guidet B, Arrive L (2015): Post-mortem CT scan with contrast injection and chest compression to diagnose pulmonary embolism. *Intensive Care Med*. 41(1):167-168.
- Rasmussen MS, Jorgensen LN, Wille-Jorgensen P, Nielsen JD, Horn A, Mohn AC, Somod L, Olsen B, FAME Investigators (2006): Prolonged prophylaxis with dalteparin to prevent late thromboembolic complications in patients undergoing major abdominal surgery: a multicenter randomized open-label study. *J Thromb Haemost*. 4(11):2384–2390.
- Reissig A, Kroegel C (2004): Therapeutic approaches to acute pulmonary embolism. *Internist (Berl)*. 45(5):540-548.
- Romero A, Alonso C, Rincon M, Medrano J, Santos JM, Calderon E, Marin I, Gonzalez MA (2005): Risk of venous thromboembolic disease in women A qualitative systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 121(1):8-17.
- Ross S, Spendlove D, Bolliger S, Christe A, Oesterhelweg L, Grabherr S, Thali MJ, Gyax E (2008): Postmortem whole-body CT angiography: evaluation of two contrast media solutions. *Am J Roentgenol*. 190(5): 1380-1389.

- Ross SG, Bolliger SA, Ampanozi G, Oesterhelweg L, Thali MJ, Flach PM (2014): Postmortem CT angiography: capabilities and limitations in traumatic and natural causes of death. *Radiographics*. 34(3):830-846.
- Sallah S, Wan JY, Nguyen NP (2002): Venous thrombosis in patients with solid tumors: determination of frequency and characteristics. *Thromb Haemost*. 87(4):575-579.
- Schierl M, Fiegl N, Gunek-Zalodek S, Trnka H, Stümpflen A, Breier F, Feldmann R (2009). *Journal of Angiology, Krause & Pachernegg GmbH, Austria*. 6(4):18-20.
- Stegemann BH, de Bastos M, Rosendaal FR, van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Stijnen T, Dekkers OM (2013): Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 347: 5298f..
- Stein PD, Henry JW (1995): Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy. *Chest*. 108(4):978-981.
- Stein PD, Beemath A, Olson RE (2005): Trends in the incidence of pulmonary embolism and deep venous thrombosis in hospitalized patients. *Am J Cardiol*. 95(12):1525-1526.
- Thali MJ, Yen K, Schweitzer W, Vock P, Boesch C, Ozdoba C, Schroth G, Ith M, Sonnenschein M, Doernhoefer T, Scheuerer E, Plattner T, Dirnhofer R (2003): Virtopsy, a new imaging horizon in forensic pathology: virtual autopsy by postmortem multislice computed tomography (MSCT) and magnetic resonance imaging (MRI)- a feasibility study. *J Forensic Sci*. 48(2): 386-403.
- Thesenfütz S, Püschel K (2008): Todesursache Lungenembolie, eine Analyse der Sektionsprotokolle aus dem Institut für Rechtsmedizin des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf in dem Zeitraum 1993 bis einschließlich 2004. Dissertation, Institut für Rechtsmedizin der Universität Hamburg.
- Vaitkus PT, Leizorovicz A, Cohen AT, Turpie AG, Olsson CG, Goldhaber SZ, PREVENT Medical Thromboprophylaxis Study Group (2005): Mortality rates and risk factors for asymptomatic deep vein thrombosis in medical patients. *Thromb Haemost*. 93(1):76-79.
- Vogel Beatrice, Vogel Hermann, Püschel K (2014): *Forensics, Radiology, Society, X-Rays: Tool and Document*. Hamburg, Verlag Dr. Kovac. 27:156-244.
- Vogel B, Heinemann A, Gulbins H, Treede H, Reichenspurner H, Püschel K, Vogel H (2015): Post-mortem computed tomography and post-mortem computed tomography angiography following transcatheter aortic valve implantation. *Eur J Cardiothorac Surg*. 19(1):67.
- Weill-Engerer S, Meaume S, Lahlou A, Piette F, Saint-Jean O, Sachet A, Beinis JY, Gallinari C, Grancher AS, Vincent JP, Naga H, Belmin J, Salvatore R, Kazes M, Pautas E, Boiffin A, Pira JB, Duviquet M, Knafo D, Piau A, Miric D, Jean A, Bellamy V, Tissandier O, Le Blanche AF (2004): Risk factors for deep vein thrombosis in inpatients aged 65 and older: a case-control multicenter study. *J Am Geriatr Soc*. 52(8):1299-1304.

Wichmann D, Obbelode F, Vogel H, Hoepker WW, Nierhaus A, Braune S, Sauter G, Püschel 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(2):123-130.

Wichmann D, Heinemann A, Weinberg C, Vogel H, Höpker WW, Grabherr S, Püschel K, Kluge S (2014) : Virtual autopsy with multiphase postmortem computed tomographic angiography versus traditional medical autopsy to investigate unexpected deaths of hospitalized patients: a cohort study. *Ann Intern Med.* 160(8):534-541.

Wu O, Robertson L, Twaddle S, Lowe GD, Clark P, Greaves M, Walker ID, Langhorne P, Brenkel I, Regan L, Greer I (2006): Screening for thrombophilia in high-risk situations: systematic review and cost-effectiveness analysis. The Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) study. *Health Technol Assess.* 10(11):1-110.

Wüllenweber R, Schneider V, Grumme T (1977): A computer-tomographic examination of cranial bullet wounds (author's transl). *Z Rechtsmed.* 80(3):227-246.

Yen K, Vock P, Tiefenthaler B, Ranner G, Scheurer E, Thali MJ, Zwyzgart K, Sonnenschein M, Wiltgen M, Dirnhofer R. Virtopsy (2004): forensic traumatology of the subcutaneous fatty tissue; multislice computed tomography (MSCT) and magnetic resonance imaging (MRI) as diagnostic tools. *J Forensic Sci.* 49(4):799-806.

## **9. Danksagung**

*Meine Eltern*

*Ein großer Dank geht an Prof. Dr. med. K. Püschel für die zuverlässige und gute Betreuung.*

*Prof. Dr. med. Vogel und Dr. Heinemann danke ich für die Mitbegutachtung und Auswertung der CT-Bilder.*

## **10. Lebenslauf**

Entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen.

## 11. Eidesstattliche Versicherung

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: