

Aus dem

Institut für Rechtsmedizin

Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor Prof. Dr. med. Matthias Graw

Weiterentwicklung der postmortalen mehrphasigen Computertomographie-Angiographie

(PMCTA): Physiologie der postmortalen Kontrastmittelperfusion

vorgelegt von

Dr. med. Florian Tobias Fischer

2024

Weiterentwicklung der postmortalen mehrphasigen Computertomographie-Angiographie (PMCTA): Physiologie der postmortalen Kontrastmittelperfusion

*Weiterentwicklung der postmortalen mehrphasigen Computertomographie-Angiographie (PMCTA):
Physiologie der postmortalen Kontrastmittelperfusion*..... 2

1 EINLEITUNG..... **4**

1.1 GERICHTLICHE LEICHENÖFFNUNG UND COMPUTERTOMOGRAPHIE..... 4

1.2 POSTMORTALE COMPUTERTOMOGRAPHIE UND –ANGIOGRAPHIE (PMCT UND PMCTA)..... 5

 1.2.1 *Historie*..... 5

 1.2.2 *Parameter der Kontrastmittelperfusion*..... 7

 1.2.3 *Ziel der Arbeit*..... 14

2 MATERIAL & METHODEN.....**16**

2.1 PATIENTENKOLLEKTIV / EINWILLIGUNG / GENEHMIGUNG 16

2.2 ENTWICKLUNG EINER APPARATUR ZUR INTRAVASKULÄREN DRUCKMESSUNG MIT ADAPTIERBAREN MPMCTA-VERFAHREN..... 17

 2.2.1 *Aufbau und Funktionsweise* 17

 2.2.2 *Gefäßzugänge zur Perfusion* 21

 2.2.3 *Druckmessung / Kalibration*..... 22

 2.2.4 *Perfusionsprotokoll* 25

 2.2.5 *Shuttle-Mode* 25

 2.2.6 *Datenanalyse* 26

3 ERGEBNISSE.....**26**

3.1 KALIBRATION 26

 3.1.1 *Volumenstrom*..... 26

 3.1.2 *Druckmessung*..... 28

3.2 ZUGANGSTECHNIKEN..... 29

 3.2.1 *Katheter zur arteriellen und venösen Perfusion* 29

 3.2.2 *Katheter arterielle Druckmessung* 29

3.2.3	<i>Katheter venöse Druckmessung</i>	30
3.3	VOLUMENGESTEUERTE PERFUSION:	30
3.4	ÜBERSICHT ÜBER DIE ERHOBENEN MESSWERTE:	34
3.4.1	<i>Druckverhältnisse bei postmortaler arterieller Perfusion (arterielle Phase)</i>	35
3.4.2	<i>Druckverhältnisse bei postmortaler venöser Perfusion (venöse Phase)</i>	40
3.4.3	<i>Druckverhältnisse bei postmortaler Zirkulation (dynamische Phase)</i>	43
3.4.4	<i>Druckverhältnisse während der CT-Akquisition</i>	46
3.4.5	<i>Druckverlauf nach Perfusion</i>	47
3.5	VOLUMINA UND PERFUSIONSGESCHWINDIGKEITEN	49
3.6	ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE:	51
4	DISKUSSION	53
4.1	PMCT UND PMCTA IN DER RECHTSMEDIZIN – ARTEFAKTE UND OFFENE FRAGEN ZUR PHYSIOLOGIE.....	53
4.1.1	<i>Einordnung postmortaler intravasaler Druckmessung in der Literatur</i>	58
1.1.	AUFTRETENDE ARTERIELLE DRÜCKE	62
1.1.1	<i>Vergleich zu physiologischen, intravitalen Werten</i>	62
4.1.2	<i>Postmortale Perfusionsdrücke und Artefakte</i>	64
4.1.3	<i>Untere Druckgrenzen</i>	66
4.2	AUFTRETENDE VENÖSE DRÜCKE.....	70
4.3	FLUSSPHÄNOMENE / BEOBACHTBARE PHYSIOLOGIE.....	73
4.4	MÖGLICHE VERBESSERUNGEN AUF GRUNDLAGE DER ERKENNTNISSE ZUR DYNAMISCHEN PHASE	77
4.5	LIMITIERUNGEN.....	82
4.6	WESENTLICHE SCHLUßFOLGERUNGEN	83
4.7	AUSBLICK.....	84
5	LITERATUR	89
6	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS:	103
7	ANHANG:	104
7.1	VERSUCHE ZUR ENTWICKLUNG UND ADAPTATION DER TECHNIK.....	104
7.2	ABBILDUNGEN:	109
8	DANKSAGUNG	116
9	VERSICHERUNG AN EIDES STATT	116

This work is licensed under CC BY-NC-SA 4.0
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

1 Einleitung

1.1 Gerichtliche Leichenöffnung und Computertomographie

Moderne Bildgebungsverfahren haben unwiderruflichen Einzug auch in die Rechtsmedizin gehalten, sie schaffen erhebliche Fortschritte in der forensischen Dokumentation, Beurteilung und Rekonstruktion. Die Verknüpfung von rechtsmedizinischer Sektionserfahrung und klinischer Bildgebung stellt einen erheblichen Fortschritt in der Entwicklung des Faches dar.

Die Anwendung von Röntgenstrahlen für forensische Fragen geht in die Anfänge radiologischer Untersuchungen zurück (Brogdon 2011). Ihre Anwendung ist schon länger in einer Vielzahl forensischer Fragestellungen wie beispielsweise Ballistik, Kindesmisshandlung, Traumatologie und Identifikation Gegenstand von Routine und Forschung (Kneubuehl 2011; Maxeiner 1997; Kirchhoff et al. 2008). Die Entwicklung des Computertomographen ist in der klinischen Diagnostik als ein Meilenstein anzusehen, so dass dessen Anwendung auf rechtsmedizinische Fragen nur eine Frage der Zeit war. Die Funktionsweise der Computertomographie (CT) und ihrer technischen Weiterentwicklungen und Spezifikationen ist ausführlich publiziert und beschrieben (Kalender 2011; Rubin 2014).

Im Laufe der Zeit ist gezeigt worden, dass die postmortale Computertomographie (PMCT) eine wertvolle Ergänzung der Sektion darstellt (Jackowski 2005; Dirnhofer et al. 2006; Ruttly 2020; Eriksson et al. 2017; Grabherr et al. 2018b; Graziani et al. 2018). Zu den wesentlichen diagnostischen Vorteilen dieser Methode gehören die Diagnostik von Fremdkörpern, Gasansammlungen und Frakturen. Führende forensisch relevante Fremdkörper sind Projektile, deren Lokalisation und Splitterverteilung im PMCT wesentlich leichter als autoptisch festzustellen sind. Die Splitterverteilung lässt sich de facto nur mittels der CT suffizient darstellen (Kneubuehl 2011). Andere Materialien, wie z.B. Glas, Kunststoff, Keramik und Metalle lassen sich anhand ihrer Strahlenabsorption meist differenzieren (Jackowski et al. 2008a). Die differenzierte Diagnostik von Metallen ist allerdings schwierig bis unmöglich (Kirchhoff et al. 2008).

Wesentlichste rechtsmedizinisch bedeutsame Gasansammlung ist die Luftembolie, deren Diagnostik im Rahmen der Sektion als aufwändiger und fehlerbehaftet bezeichnet werden muss. Die Diagnose eines Pneumothorax oder Spannungspneumothorax stellt im PMCT eine „Blickdiagnose“ dar.

Für Frakturen ist eine höhere Sensitivität nachgewiesen, insbesondere an präparatorisch schwer zugänglichen Körperregionen (Graziani et al. 2018). Die Relevanz für die Beurteilung von Verkehrsunfällen ergibt sich aus der guten Darstellung von Topographie und Morphologie (Daly et al. 2013; Scholing et al. 2009). Bei Kindesmisshandlungen gilt ein PMCT als essentiell für die Beurteilung der knöchernen Läsionen (Proisy et al. 2013). Insgesamt stellt sich das PMCT als unverzichtbare Ergänzung der Sektion dar. Eine diagnostische Lücke des nativen PMCT stellt aber aufgrund des unzureichenden Weichteilkontrastes die Darstellung des Gefäßsystems und seiner Pathologien dar. Diese Lücke könnte – zu großen Anteilen - durch die PMCT-Angiographie (PMCTA) geschlossen werden (Grabherr et al. 2018b).

1.2 Postmortale Computertomographie und –Angiographie (PMCT und PMCTA)

1.2.1 Historie

Die postmortale, radiologische Darstellung der Koronarien mit einem lipophilen Kontrastmittel (KM) wird 1963 von Donn J. Brascho beschrieben, der Arbeiten von Schlesinger aus dem Jahr 1938 weiterentwickelt. Brascho beschreibt eine Methode, die nicht destruktiv ist und in der Lage ist arteriosklerotische Plaques, Verschlüsse und Kollateralen darzustellen. Hier findet sich auch zum ersten Mal eine Anmerkung zur Gefahr der artifiziellen Ruptur der Gefäße bzw. Koronarien, allerdings bei manueller Perfusion mit einer 5 ml Spritze (Brascho 1963). 1989 berichtet Karhunen über Anwendung eines portablen Gerätes zur Injektion von Silikonkautschuk mit Bleioxid als Kontrastmittel (Karhunen et al. 1989).

Während in der klinischen Routine die Anwendung von Kontrastmitteln zur Darstellung von Gefäßen schon lange zu Routine gehört, hat sich dies in der Rechtsmedizin nur langsam entwickelt. Erst in Verbindung mit der fortschreitenden CT-Technik ergeben sich hier neue Aspekte.

Grabherr beschreibt 2006 Versuche mit lipophilem Kontrastmitteln an Tierkörpern (Grabherr et al. 2006) und stellt 2008 eine postmortale Angiografie mit 2 Phasen über eine modifizierte Herz-Lungenmaschine vor (Grabherr et al. 2008). Hierbei werden zuerst das arterielle Gefäßsystem, dann das venöse Gefäßsystem mit einem öligen Kontrastmittel

gefüllt und der Leichnam einer computertomografischen Untersuchung unterzogen. 2011 wird ein Protokoll publiziert, das um eine weitere Phase erweitert ist und beschreibt, welche Volumina in der arteriellen Phase, der venösen Phase und der nun neuen dynamischen Phase erforderlich sind, um eine hinreichende diagnostische Qualität der postmortalen Computertomographie Angiografie (PMCTA) zu erzielen (Grabherr et al. 2011). Dabei geht der Applikation von Kontrastmittel immer ein natives CT voran. In der ersten Phase wird das arterielle Gefäßsystem mit einem fixen Volumen von 1200 ml und einer Flussrate von 800 ml/min über einen arteriellen Katheter, in der Regel in der Arteria femoralis befüllt. Nach Durchführen eines PMCTA wird dann über einen venösen Zugang, in der Regel die Vena femoralis, das venöse Gefäßsystem mit einem Volumen von 1800 ml Kontrastmittel mit einer Flussrate von 800 ml/min beschickt. Nach erneuter PMCTA wird die letzte, sogenannte dynamische Phase angeschlossen, bei der 500 ml mit einer Flussrate von 200 ml/min in das arterielle System gepumpt werden, wobei durch Öffnung des venösen Schenkels ein Fluss von der arteriellen Seite auf die venöse Seite erlaubt wird. Noch während der Injektion wird eine weitere, dritte – 3. - CT gefahren. Das Verfahren wird wegen der 3 Perfusionsphasen als „Multiple-Phase-Postmortem-CT-Angiography“ (MPMCTA) bezeichnet. (Grabherr et al. 2011; Grabherr et al. 2016).

Das Verfahren erlaubt eine umfangreiche Diagnostik des Gefäßsystems aller relevanten Organsysteme und zugehöriger pathologischer Veränderungen und damit die Beurteilung forensisch bedeutender Gewalteinwirkungen und Behandlungsfehler. Darüber hinaus ergeben sich Ansätze für die medizinische Ausbildung von Ärzten und Studenten zu Diagnostik, Interventionen und Anatomie. Eine Übersicht kann aus dem Atlas „postmortale Angiographie“ gewonnen werden (Grabherr et al. 2016).

Bei dem hier gegenständlichen Protokoll kommt das lipophile Kontrastmittel Angiofil, (Fumedica, Muri, Schweiz) zur Anwendung, das mit 3500 ml Paraffinöl gemischt wird, sodass sich zur Erzielung einer 6%igen Lösung ein Gesamtvolumen von 3710 ml ergibt. Hierbei hat sich bei der Entwicklung des Protokolls gezeigt, dass eine Injektion des Kontrastmittels als Bolus keine befriedigenden Bildergebnisse erbrachte, sondern dass die Injektion mit einem hohen Volumen erforderlich ist (Grabherr et al. 2011).

Calculation			
Application	Flow rate (ml/min)	Duration (min/s)	Total volume (ml)
Arterial phase	800	1'30"	1200
Venous phase	800	2'00"	1600
Dynamic (circulating) phase	200	2'30"	500
Set filling (3/8"-tube)			400
Total consumption			3,700
Preparation		Volume (ml)	
Paraffin oil		3,500	
Angiofil (6%)		210	
Total mixture		3,710	

Tabelle 1 MPMCTA Protokoll nach Grabherr et al (Grabherr et al. 2011)

Zur weiteren Entwicklung und Evaluierung dieser Methode wurde 2012 die TWGPAM (Technical Working Group Post mortem Angiography Methods) gegründet. Unter Mitwirkung der AG forensische Radiologie des Instituts für Rechtsmedizin der LMU konnte von dieser internationalen Arbeitsgruppe 2018 eine Multicenterstudie zur Evaluierung der postmortalen CT-Angiografie (PMCTA) auf der Basis des oben genannten Protokolls publiziert werden (Grabherr et al. 2018b). Die Auswertung von 500 postmortalen CT-Angiografien zeigt, dass die Kombination von Autopsie und CT-Angiografie zu signifikant mehr relevanten Diagnosen führt und insgesamt eine sensitivere und damit effektivere postmortale Diagnostik erlaubt.

1.2.2 Parameter der Kontrastmittelperfusion

Schon 1938 wird von Schlesinger (Schlesinger 1938) berichtet, dass es bei gezielter Perfusion der linken Koronarie bei isolierten, autoptisch gewonnenen Herzen zum Austritt von „Kontrastmittel“ (Methylenblau & Agar-Agar) aus der rechten Koronarie kommt, „thus crudely demonstrating a connection between the two coronaries“. Er schlägt als Lösung daher vor, eine Methode zu verwenden, die in der Lage ist simultan und vollständig den gesamten Koronararterienbaum darzustellen. In seinem Ansatz, bei dem er als Kontrastmittel Bleiazetat verwendet, beschreibt er -in der Hoffnung damit die Dislozierung eines Thrombus zu verhindern - auch, dass die Injektion langsam und vorsichtig mit einem

Druck innerhalb physiologischer Grenzen durchgeführt wird. Hierbei werden 150 mmHg angegeben. Vergleichbar injiziert Karhunen (Karhunen et al. 1989) ebenfalls postmortal eine flüssige Mischung aus Silikonkautschuk und Bleioxid zuerst unter hydrostatischem Druck von 50 cm Wassersäule für 5 Minuten und stellt dann auch einen von ihm als „physiologisch“ bezeichneten Druck von 150 mmHg über etwa 30 min her, um neben den sich rasch füllenden großen Gefäßen auch die Ebene der Arteriolen darstellen zu können. Angaben zur Viskosität dieses „Kontrastmittels“ erfolgen hier allerdings nicht. Hier kann man die Brücke zur Arbeit von Grabherr et al (Grabherr et al. 2011) schlagen, in der beschrieben wird, dass ein fixes Volumen von 1200 ml regelmäßig für eine adäquate Darstellung des Gefäßsystems im Ganzkörper CT ausreichend war. Offensichtlich ergibt sich hier ein Widerspruch zwischen den Überlegungen von Schlesinger und Karhunen zum postmortalen, physiologisch notwendigen Perfusionsdruck auf der einen Seite und der Robustheit eines angiografischen Verfahrens mit fixem Volumen ohne jede Erwähnung eines Perfusionsdrucks auf der anderen Seite. Auch die eigenen Erfahrungen im Rahmen der Multicenter-Studie 2018 (Grabherr et al. 2018b) bestätigen die Robustheit des Verfahrens hinsichtlich der guten Visualisierung des Gefäßsystems aufgrund einer guten Verteilung des verwendeten Kontrastmittels. Gleichzeitig besteht aber bei der klinischen Diagnostik von Stenosen, etwa im Rahmen koronarer Herzerkrankungen, Einigkeit darüber, dass die beste Beurteilbarkeit bei maximal dilatierten Koronarien in der CT-Angiografie gegeben ist (Ghekiere et al. 2017; Takx et al. 2015). Diese Voraussetzung ist bei Verstorbenen nicht gegeben (Saunders et al. 2011), und trotz der guten erreichten Bildqualität mit der MPMCTA stellt sich die Frage, inwieweit dieses Verfahren in der Lage ist, Befunde so darzustellen, dass sie als pathophysiologisch relevant angesehen werden können. Naheliegend ist hier zu fragen, unter welchen Voraussetzungen die koronare CT-Angiographie beim Lebenden und die postmortale CT-Angiographie vergleichbar valide Befunde liefern.

Ferrante et al (Ferrante et al. 2020) haben über die Verteilung von Tusche histologisch gezeigt, dass gängige PMCTA-Verfahren in der Lage sind, auch kleine Gefäße bis zum kapillarem Niveau zu erreichen. Allerdings konnten wir bei eigenen Untersuchungen beobachten, dass nach zunächst guter Kontrastierung arterieller Gefäße im Gehirn in der arteriellen Phase der durchgeführten PMCTA dann in der sog. venösen Phase eine deutlich geringere Kontrastierung der arteriellen Gefäße resultiert (vgl. Abbildung 1).



Abbildung 1 Vergleich CT nach arterieller Injektion (links) und CT nach ca. 5 Minuten und venöser Injektion (rechts): u.a. deutlicher Rückgang der Kontrastierung der Arteria cerebri anterior sinistra (Pfeil)

Für die MPMCTA ist die zeitliche Latenz zwischen der Gewinnung der CT-Bilder der arteriellen Phase und der venösen Phase im Bereich weniger Minuten anzusiedeln. Diese Latenz setzt sich wie folgt zusammen: Die rein technische Injektion von Kontrastmittel dauert 1,5 Minuten, die Durchführung eines Ganzkörper-CT je nach Gerät und Modalität etwa 20-30 Sekunden. Die dann idealerweise zügig gestartete venöse Perfusion benötigt 2,5 Minuten, mit anschließender Akquisition der Bilder der venösen Phase. Somit resultiert bei optimaler Durchführung in der Summe etwa eine Dauer von knapp 5 Minuten. In dieser Zeit kommt es offenbar zu einem erheblichen Abfluss von Kontrastmittel aus den arteriellen Gefäßen. Die daraus entstehende Frage ist, wie sehr der Abfluss von Kontrastmittel nach dem Stopp der Pumpe die Darstellung der Gefäße beeinflusst. Da mit Sistieren der Pumpentätigkeit nur mehr die Schwerkraft wirkt, ist beim auf dem Rücken gelagerten Probanden zum einen ein Druckabfall in ventralen Gefäßabschnitten zum anderen ein Druckanstieg in dorsalen Abschnitten zu erwarten. Es liegt nahe, dass der im interessierenden Abschnitt des Gefäßsystems vorherrschende Druck – und damit mittelbar auch die Menge des Kontrastmittels - für die Qualität der Visualisierung eine relevante Rolle spielt. Anders sind die beobachtbaren Flusseffekte nicht zu erklären. Gleichzeitig stellt sich aber auch die Frage, warum die Qualität der Bilder, die zu einem Zeitpunkt gewonnen werden, zu dem die Peristaltikpumpe weder Fluss noch Druck liefert, in aller Regel als sehr hoch beurteilt wird. Dies bestätigen zahlreiche Publikationen über die diagnostischen Möglichkeiten des Verfahrens (Palmiere et al. 2012; Zerlauth et al. 2013;

Michaud et al. 2023). Allerdings gibt es unseres Wissens keine Publikationen, die sich mit dem Einfluss des vorherrschenden Drucks auf die Diagnose von Stenosen, Verschlüssen und dilatativen Veränderungen auseinandersetzt. Gerade hier erscheint aber eine erhebliche Diskrepanz zu den Voraussetzungen klinischer Bildgebung gegeben. Klinische Bilder entstehen unter intaktem Kreislauf, so dass in aller Regel von physiologischen Drücken oder höher auszugehen ist. Umgekehrt ist aus klinischer Erfahrung bekannt, dass es bei kompromittierten Kreislaufverhältnissen zu schlechter Kontrastierung bzw. herabgesetzter Verteilung des Kontrastmittels kommt. Teilweise resultiert eine Überkontrastierung von Organen, während andere schlecht zur Darstellung kommen (Bae 2010). Dies führt auch bei lebenden Patienten zu diagnostischen Problemen. Daher erscheint es nicht ausgeschlossen, dass auch bei der postmortalen Bildgebung eine Verbesserung der Qualität durch Berücksichtigung der „Physiologie der Kontrastmittelverteilung“ zu erreichen sein könnte. Auch die Variabilität der arteriellen Kontrastierung ist eine klinische Fragestellung, die schon bei normalen Kreislaufverhältnissen eine Rolle spielt (Ghekiere et al. 2016; Takx et al. 2015).

Bei klinischen CT-Angiographien am lebenden Patienten wird das Kontrastmittel in der Regel venös injiziert. Nach Erreichen des Herzens verteilt sich das Kontrastmittel zuerst im arteriellen System, danach im venösen System. Entsprechend werden arterielle Bilder früher gewonnen als Darstellungen venöser Strukturen. Der Anstieg des Kontrastes wird hierbei als „Enhancement“ bezeichnet. Der zeitliche Verlauf lässt sich durch wiederholte CT-Aufnahmen – beispielsweise einmal pro Sekunde - einer bestimmten Schicht verfolgen. Über die Messung der Dichtewerte in sog. regions of interest (ROI) ist es möglich, auch spezifische Strukturen, wie z.B. grosse Arterien oder Venen automatisch zu erfassen. Betrachtet man derartige Messungen und Simulationen des „Enhancement“ über die Zeit bei klinischen CT-Angiographien, so ergibt sich ein rascher Anstieg und Abfall des Kontrastes, siehe Abbildung 2 (Bae 2010). Ziel dieser Untersuchungen ist es, herauszufinden, zu welchem Zeitpunkt eine möglichst gute Kontrastierung der zu untersuchenden Struktur gegeben ist.

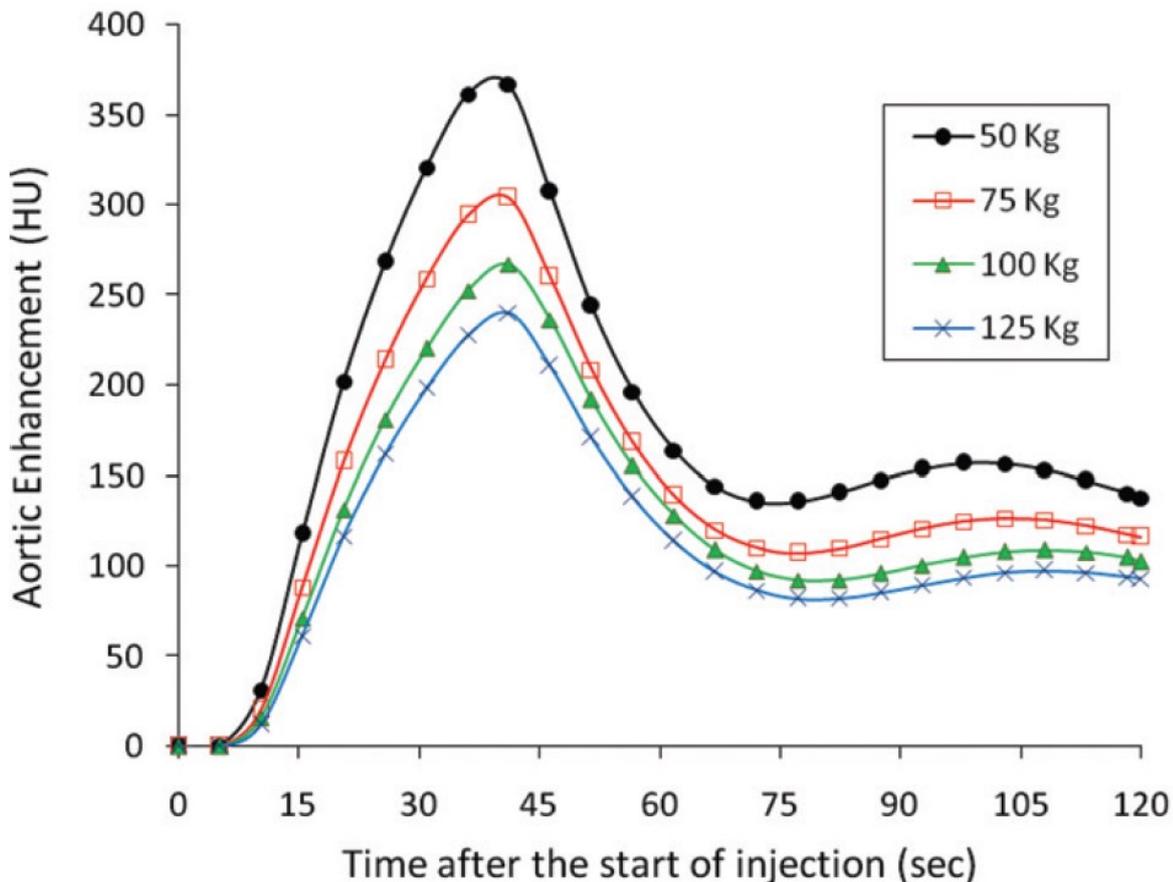


Abbildung 2 Simulierter Kontrast in der Aorta in Abhängigkeit vom Körpergewicht und gleicher KM-Menge aus (Bae 2010)

Aus den so durchgeführten Studien ergeben sich zahlreiche Parameter, die die klinische CT-Angiographie beeinflussen, im Wesentlichen sind dies Volumen und Konzentration des Kontrastmittels, Injektionsrate, Körpergewicht- und -größe des Patienten.

Bei der PMCTA werden demgegenüber keine Anpassungen dieser Parameter vorgenommen. Das Protokoll sieht keine Anpassung von Volumen und Konzentration des Kontrastmittels vor, da man davon ausgeht, dass es zu einer mehr oder minder statischen Situation des „Enhancement“ nach der Perfusion kommt (Grabherr et al. 2008; Grabherr et al. 2011). Öliges Kontrastmittel verbleibt aufgrund der Molekülgröße in den Gefäßen, was als Vorteil gegenüber wässrigen Lösungen – (Polyethylenglykol (PEG), NaCl) - angesehen, da es nicht zum Austritt in das umgebende Gewebe kommt (Grabherr et al. 2006). Diverse Arbeitsgruppen beschreiben ölasierte Versuche, so an Kaninchen, bei denen Kontrastmittel in den linken Ventrikel gespritzt wurde (Gómez Zapata et al. 1989),

oder in isolierten Nieren (Pfeifer et al. 1974) oder die Einbringung von Dieselöl in Hundekadaver (Grabherr et al. 2006). In letzterer Arbeit wird die Visualisierung des Gefäßsystems im CT nach 2 Minuten als so gut beschrieben, dass alle wesentlichen großen Gefäße zur Darstellung kommen. Nach 32 Minuten wird hier nur mehr eine schlechte Kontrastierung beschrieben und eine Akkumulation im Magen. Offenbar kommt es also zu einer Umverteilung des injizierten Kontrastmittels.

Gleichwohl wird unter der Perfusion einer Chorionmembran mit Dieselöl eine Embolisation auf dem Niveau von etwa 50 Mikrometern beobachtet. Der Übertritt des Öls in die venösen Gefäße wird auf der Ebene kleiner Shunts beschrieben, nicht auf der Ebene der Kapillaren. Eine Erhöhung des Perfusionsdrucks erzeugte dabei eine Dilatation der gefüllten Arteriolen, aber keine Perfusion der kleineren Gefäße (Grabherr et al. 2006). Diese Mikroembolisation wird der Viskosität der verwendeten Lösungsmittel zugeschrieben. Für das in der MPMCTA gängige Paraffinöl (Paraffinum Perliquidium) wird eine Viskosität von etwa 24 mPa/s at 20°C angegeben (Grabherr et al. 2008). Vergleichbar ist somit Rapsöl, das eine Dichte bei 20° C von 0,9017 g/cm³ und eine Viskosität bei 22° C von 63,5 mPa s aufweist (Sahasrabudhe et al. 2017; Webb et al. 2017). Diese kann als konstant im Bezug zur Scherrate angesehen werden (Kim et al. 2010).

Eine australische Arbeitsgruppe (Thompson et al. 2016) verwendet Balsamierungspumpen, die ebenfalls mit einem Fluss von 800 ml/min arbeiten. Typische Konservierungsverfahren mit derartigen Pumpen arbeiten mit Drücken bis zu 750 mmHg (Anderson 2006), was aber häufig zu Dissektionen der Aorta führt (Rae et al. 2016). Dies ist zwar dann offensichtlich ein Artefakt bei Konservierungsvorgängen, illustriert aber die mögliche Problematik hoher Perfusionsdrücke. Gleichwohl kommt es, wenn auch selten, immer wieder zu rechtsmedizinischen Untersuchungen von bereits konservierten Leichen, z.B. aus der Anatomie, oder – häufiger – aus dem Ausland rückgeführten Verstorbenen, die entsprechend der Vorschriften für den Lufttransport konserviert werden müssen.

In einzelnen Arbeiten werden die postmortalen Angiographien als „druckkontrolliert“ beschrieben. Hier ist aber von dem Druck auszugehen, der von der jeweiligen Pumpe bzw. modifizierten Herz-Lungen-Maschine (HLM) erzeugt wird, nicht von dem Druck, der im Gefäßsystem als Folge der Perfusion zustande kommt. Der Druckgradient der HLM beträgt in den Versuchen von Grabherr 30 bzw. 50 mmHg (Grabherr et al. 2008).

Bei Jackowski et al (Jackowski 2005) wird der Druck über ein T-Stück eines sog. Schlauchverbinders direkt an der Insertionsstelle in die Arteria femoralis gemessen. Hierbei wird ein „konventionelles“ Manometer als Messinstrument angegeben, ohne dass dies genauer spezifiziert wird. Entsprechend einer Abbildung in dieser Publikation ist ein mechanisches Manometer, vergleichbar einem handelsüblichen Blutdruckmessgerät nach Riva-Rocci, zu erkennen, so dass davon auszugehen ist, dass keine kontinuierliche Aufzeichnung erfolgt ist. Der Fluss des wässrigen Kontrastmittels wird anfänglich mit 15-20ml/kg Körpergewicht bis maximal 3-4 L/min beschrieben. Der Druck wird auf 50-60 mmHg beschränkt. Die Perfusion ist hier in 40-60 Sekunden abgeschlossen. Die Druckmessung wird als intravaskulär bezeichnet. Der CT-Scan wird „unmittelbar“ nach der Perfusion gestartet, bevor ein Kollaps der Gefäße möglich sei. Ein aufrecht erhaltener Kreislauf bzw. systemischer Druck besteht zu diesem Zeitpunkt demnach nicht. Weiterhin wird hier (Jackowski 2005) diskutiert, dass lipophile Kontrastmittel zur Darstellung größerer Durchmesser der Gefäße führen, was aber nur in einer Arbeit von 1969 mit konventioneller Röntgentechnik belegt wird (Frik und Persch 1969). Dies könne Folge des erhöhten Drucks sein, der zur Injektion öligere Lösungen erforderlich sei. Dieser Effekt könne auch nach der Injektion als Folge einer Dilatation der Gefäße zu erklären sein. Arbeiten, die diese Vermutungen zum Einfluss des Drucks belegen werden weder zitiert, noch finden sich solche bei entsprechender Literatursuche. Insbesondere fällt auf, dass die o.g. Arbeiten von Jackowski, Grabherr, Frik und Persch die radiologischen Untersuchungen „drucklos“ vornehmen, also nach der Injektion des jeweiligen Kontrastmittels.

Eine kontinuierliche, nachvollziehbare, präzise Messung des intravasalen Drucks während postmortaler Ganzkörperangiographien existiert eigenen Recherchen nach bisher nicht.

Aus den oben ausgeführten Überlegungen resultiert im Wesentlichen, dass für postmortale CTA noch wenig Kenntnisse bestehen, welche „Physiologie“ der Perfusion zugrunde liegt. Ein Abgleich mit klinischen Parametern erscheint sinnvoll.

Im Vordergrund sollte aber stehen, welche Parameter der Perfusion bei einer MPMCTA die Qualität der Untersuchung bestimmen. Diese Parameter sind unter Berücksichtigung der o.g. Literatur und allgemeiner physiologischer Überlegungen (Schroeder et al. 2010) das verwendete Volumen, die Perfusionsdauer, der daraus abzuleitende Volumenstrom und der im Gefäßsystem entstehende und dann zum Zeitpunkt der Bildakquisition herrschende Druck. Während die ersten Parameter extern über die Einstellungen der verwendeten

Pumpe kontrollierbar sind, ist der Druck ein daraus entstehender Wert, von dem anzunehmen ist, dass er von den physikalischen Eigenschaften eines postmortalen Gefäßsystems beeinflusst wird. Es liegt aber analog zu vitalen physiologischen Bedingungen nahe, dass Druck bzw. Druckdifferenzen entscheidend sind für die Perfusion und damit die Darstellung der Gefäße. Auch erscheint es wahrscheinlich, dass für den Perfusionsdruck ähnliche Parameter anzunehmen sind wie beim Lebenden, wenn auch modifiziert durch die besonderen Eigenschaften des hier verwendeten PMCTA-Verfahrens mit öligen Kontrastmitteln.

1.2.3 Ziel der Arbeit

Die Erkenntnisse die bei der isolierten postmortalen Organperfusion, klinischen CT-Angiographien und postmortalen CT-Angiographien bislang gewonnen wurden, legen nahe, dass bei der PMCTA mehr Parameter eine Rolle für die Qualität der Untersuchung eine Rolle spielen als nur das Volumen. Die Vergleichbarkeit zu klinischen Untersuchungen ist aufgrund fehlender Daten in Frage zu stellen. Während für CT-basierte Angiographien beim Lebenden umfangreiche Erkenntnisse bestehen, ist die Datenlage bei Leichen bestenfalls als rudimentär zu bezeichnen. Vergleiche zwischen intravitalen und postmortalen Angiographien, um pathologische Befunde qualitativ hochwertig befunden zu können sind so nicht möglich und existieren unseres Wissens – demnach logischerweise – nicht. Auch bestehen keine Erkenntnisse darüber, wie sich das postmortale Gefäßsystem unter den Perfusionsbedingungen der PMCTA verhält. Es ist nicht hinreichend bekannt, welche Drücke und welche Dynamik derselben im arteriellen und venösen System während der PMCTA auftreten. Es sind Fragestellungen der Toleranz, d.h. ob man sich überhaupt im Rahmen physiologisch auftretender Drücke bewegt oder diese unter- oder überschreitet, zu beantworten. Sowohl das Überschreiten als auch das Unterschreiten bergen hier das Risiko von Artefakten. Ein Überschreiten könnte zu Defekten führen oder Stenosen künstlich dilatieren. Ein Unterschreiten könnte zu mangelnder Kontrastierung bzw. zur Fehldarstellung von Stenosen infolge mangelnder Kontrastierung führen. Ebenso sind kombinierte Fehler vorstellbar, wenn beispielsweise das Intervall mit hinreichender Perfusion so kurz ist, dass nur ein Bruchteil der akquirierten Bilder physiologische Verhältnisse widerspiegelt. Daher ist auch der zeitliche Verlauf, also die Dynamik mit der Frage, welche Drücke bzw. Druckniveaus zu welchem Zeitpunkt herrschen von erheblichem Interesse. Aus diesen möglichen Erkenntnissen ergibt sich u.U. die

weiterführende Fragestellung, die Parameter der Bildqualität der PMCTA zu identifizieren und zu optimieren.

Aus diesen Überlegungen wird klar, dass eine parallele Perfusion und intravasale Druckmessung erfolgen müssen, um die o.g. Parameter erfassen zu können. Da sich hierfür in der Literatur keine Arbeiten finden, muss hierfür zuerst eine Messmethode entwickelt werden. Da sich die Perfusion von Gefäßen über den Druckgradienten ergibt, ist somit die Druckmessung der wichtigste physiologische Parameter (Schroeder et al. 2010). Primäres Ziel der Arbeit ist es daher eine Methode zu entwickeln und zu testen, die die kontinuierliche Erfassung des intravasalen Kontrastmitteldruckes während der PMCTA erlaubt. Sekundäres Ziel ist die Auswertung von ersten Erkenntnissen bezüglich der gewonnenen Perfusionparameter bei Verstorbenen.

Die folgenden Eigenschaften sollten messbar und steuerbar sein, um die vorstellbaren Perfusionsparameter erfassen zu können:

- Perfusionsvolumen
- Perfusionsstrom
- Perfusionszeit
- Arterielle Druckmessung
- Venöse Druckmessung

Für die Perfusionskontrolle sind die Adaptation einer Kontrastmittelpumpe erforderlich und entsprechende Steuerungssoftware zu entwickeln. Für die Druckmessung ist die Adaptation von invasiven Sensoren aus der Intensivmedizin erforderlich und die Erfassung der Messdaten in der Software. Es soll die gleichzeitige Steuerung der Perfusion und die Erfassung von Messdaten möglich sein.

2 Material & Methoden

2.1 Patientenkollektiv / Einwilligung / Genehmigung

Insgesamt wurden Versuche an 19 Körpern im Alter von 24-78 Jahren durchgeführt, die ein postmortales Intervall von 1-3 Tagen aufwiesen, keine wesentlichen Fäulnisveränderungen zeigten und nicht für eventuelle klinische Gewebespenden in Betracht kamen (vgl. Tabelle 3 im Anhang). Ausgeschlossen wurden unter 18 Jahre alte Verstorbene, adipöse Leichen, offensichtlich traumatisierte Leichen und Leichen mit bereits äußerlich erkennbaren Fäulnisveränderungen.

Es bestanden aufgrund der Mitwirkung an der Multicenter-Studie (Grabherr et al. 2018b) vorherige Erfahrungen mit der Durchführung von 50 MPMCTA.

Für die Durchführung von postmortalen CT-Untersuchungen und Angiographien wurde ein Votum der Ethikkommission der LMU München (Projekt 14-13, Multicenter-Studie der „Technical Working Group on Postmortem Angio-CT“ eingeholt, das die ethische Unbedenklichkeit bescheinigt.

Wesentlicher Gesichtspunkt ist, dass bei allen Verstorbenen eine gerichtliche Leichenöffnung durch den jeweils zuständigen Ermittlungsrichter oder ggf. Staatsanwalt angeordnet war. Vor dem Hintergrund der durchzuführenden Sektion sind sowohl das PMCT als auch die PMCTA als so minimalinvasiv anzusehen, dass sie nicht wesentlich ins Gewicht fallen, die PMCT-Untersuchung ist zusätzlich als verbesserte Dokumentation im Rahmen des Todesermittlungsverfahrens anzusehen, so dass daraus zumindest ein Zusatznutzen für den Auftraggeber erwachsen kann. Unter diesem Aspekt wurde es von den Ethikkommissionen und der Generalstaatsanwaltschaft auch als korrekt angesehen, dass keine Information und Einverständnis der Angehörigen vor der Untersuchung erfolgen musste. Die Patientendaten wurden vollständig anonymisiert.

2.2 Entwicklung einer Apparatur zur intravaskulären Druckmessung mit adaptierbaren MPMCTA-Verfahren

2.2.1 Aufbau und Funktionsweise

Zusammen mit der OT Medizintechnik GmbH (München) wurde im Rahmen dieser Arbeit ein Pumpensystem entwickelt und validiert, das sowohl die volumen- als auch druckgesteuerte Kontrastmittelperfusion bei Leichen erlaubt. Die hier vorgestellte Kombination aus elektronisch gesteuerter Pumpe und paralleler Druckmessung wird im Folgenden als CAAD, d.h. „Contrast Agent Application Device“ bezeichnet. Die Software und das Gerät beruhen auf einer „embedded platform“ (Mendoza Garcia et al. 2011), die bereits für die Steuerung von portablen Herz-Lungen-Maschinen adaptiert wurde (Mendoza García et al. 2014). Die folgenden Ausführungen beschreiben die Basisfunktionen dieses Systems. Die Pumpe ist in der Lage, drucküberwacht Kontrastmittel in das arterielle und venöse Gefäßsystem einzubringen, einen kontrollierten Druck zu erzeugen und aufrecht zu erhalten. Das System verfügt über 3 unterschiedliche Modi, einen druckgesteuerten, einen volumengesteuerten und einen manuellen Modus. Die prinzipielle Steuerung erfolgt über die Umdrehungszahl der Rollenpumpe und 4 elektromagnetische Schlauchklemmen, die die Verteilung des Kontrastmittelflusses steuern. Das System setzt sich insgesamt aus Hardware-Komponenten, das heißt Pumpe, Ventile, Drucksensoren, Schlauchsystem und einer die Komponenten steuernden, im Rahmen dieser Arbeit entwickelten Software zusammen. Die Software erlaubt auch das Auslesen der verbauten Sensoren. Ein schematischer Aufbau findet sich bei Mendoza (Mendoza Garcia et al. 2011).

Pumpe:

Im Gegensatz zu Spritzenpumpen zur Einbringung von Kontrastmittel in den lebenden Patienten sind wesentlich höhere Volumina für postmortale Angiographien des ganzen Körpers erforderlich. Anfänglich wurden daher meist modifizierte Herz-Lungen-Maschinen verwendet, deren Prinzip vor allem von Gibbon entwickelt wurde (Miller et al. 1951). Die wesentlichen Komponenten sind eine Rollerpumpe und eine entsprechende Steuereinheit in Form eines Computers, analog zu bereits vorhandenen Systemen (z.B. Virtangio, Fumedica AG, Muri CH).

Das Virtangio-System ist zwar in der Lage, den Perfusionsdruck im Schlauchsystem zu messen, erlaubt aber keine Messung zusätzlicher Druckwerte (Grabherr et al. 2018a). Um die hier wesentliche Fragestellung intravaskulärer Drücke angehen zu können, nämlich den

intravasculären Druck zu erfassen, ist somit die Implementierung eines Messverstärkers und entsprechender klinischer Druckmesssysteme erforderlich.

Die Kontrastmittelförderung erfolgt über eine Rollerpumpe vom Typ Ecoline VC-380 (IDEX, Wertheim-Mondfeld, Deutschland) mit separater Stromversorgung und Steuereinheit, die über einen Gleichstrommotor mit einem optoelektronischen Drehzahlmesser angetrieben wird. Die Erfassung der Drehzahl dient u.a. der Volumenkontrolle. Der Gleichstrommotor hat seine eigene Kontrolleinheit und verfügt über eine serielle RS-232 Schnittstelle mit herstellerspezifischem Kommunikationsprotokoll zur Steuerung der Pumpe.

Die Pumpe kann über die Drehzahl geregelt werden. Zur Kalibration wurde ein Konversionsfaktor zwischen Umdrehungen pro Minute (rpm) und gefördertem Volumen bestimmt. Es wurden weiterhin Versuche zur Eichung des Volumenstroms durchgeführt. Dieser ist vom Innendurchmesser und Außendurchmesser des verwendeten Schlauches abhängig. Ein Wechsel der Schlauchgröße und Beschaffenheit erfordert somit eine neue Kalibration.

Software:

Das Programm zur Steuerung des Perfusions-Systems basiert auf Gplatform (<https://github.com/g-platform>), einem modularen System, das es erlaubt die verschiedenen Komponenten über ein gemeinsames Interface zu verbinden. Die Plattform ist in C++ programmiert und benutzt das Qt Application Framework (<https://www.qt.io>) Die hierüber implementierten Module sind:

NIDaqADC: Erfassung der analogen Messdaten der Drucksensoren.

Signal Processing: Filterung und Mittelwertbildung der Drucksensordaten für die Wiedergabe und Pumpensteuerung.

MCPump: Treiber für die Steuerung der Pumpe über die serielle Schnittstelle.

Clamp Activation: Klemmensteuerung.

NIDaqDigitalOut: Treiber für die digitale Ansteuerung der Klemmen.

Application Control: Regulierung des Volumenflusses unter Berücksichtigung des Drucks.

System Log: Modul zur Datenspeicherung

Die Steuerung der Pumpe und der Klemmen erfolgt analog zur Ansteuerung von Herz-Lungen-Maschinen (Mendoza Garcia et al. 2011; Garcia et al. 2014; Mendoza Garcia 2010; Baumgartner 2011; Schreiber et al. 2009).

Bedienungs-Pedal:

Ein zusätzliches Pedal erlaubt es die Pumpe per Fußtaster zu bedienen, um das Schlauchsystem zu füllen, zu entlüften und blasenfrei an die Katheter anzuschließen. Gleichzeitig kann das Pedal als Not-Aus verwendet werden. Das Pedal ist an den NI Daq (Analog-Digital-Wandler) über einen digitalen Eingang angeschlossen, die Funktion wird über die Software definiert und kontrolliert.

Klemmen/Schlauchsystem:

Neben der Pumpeneinheit sind 4 elektromagnetische Schlauchklemmen (Sirai-Schlauchklemm-Magnetventil-2/2-Wege-S206 06-Z130A 12V DC-N.O.(Sirai Elettromeccanica, Bussero, Italien) verbaut, die individuell oder programmiert schaltbar den Fluss des Kontrastmittels durch die Pumpe in das arterielle und venöse Gefäßsystem und zurück steuern. Die Ventile werden mit 12 Volt (V) Gleichstrom aktiviert, gesteuert über vier 5V Relais, die jeweils über einen individuellen Digital-Ausgang des Digital-Analog-Konverters (NI DAQ) angesteuert werden. Der Pumpenkopf und die Schlauchklemmen sind auf einer Platte so angeordnet, dass das Einlegen eines Schlauchsystems einfach möglich ist. Der in den Pumpenkopf einzulegende Silikonschlauch hat einen Innendurchmesser (ID) von 10 mm und einen Außendurchmesser (AD) von 15 mm. Für die Steuerung des Kontrastmittelflusses werden durch die Magnetventile komprimierbare Silikonschläuche mit Innendurchmesser 6 mm, Außendurchmesser 9 mm verwendet und mit handelsüblichen Laborschlauchverbindern (SVR 10/6 K und Y 6 K, Firma Krautloher, Feldgeding) aus Polyoxymethylen (POM) verbunden. Die Schlauchverbinder werden über sog. Draht-Nachspansschellen gesichert. Für die Weiterleitung werden Schläuche aus Polyvinylchlorid (PVC) mit 6 mm Innendurchmesser und 9 mm Außendurchmesser verwendet. Der 10 x 15 mm Schlauch dient der Ansaugung von Kontrastmittel aus dem Reservoir. Durch seine Kompression durch die 3 rotierenden Rollen des Pumpenkopfes gegen den Innenrand des Pumpenkopfes wird der Kontrastmittelstrom erzeugt, der über das konnektierte 6x9 mm Schlauchsystem weitergeleitet wird. Das Schlauchsystem wird dann über einen Y-Verbinder in jeweils einen Schenkel für die arterielle Perfusion und für die venöse Perfusion aufgeteilt. Das Magnetventil „1A“ (arteriell) kontrolliert den Fluss in den arteriellen Schenkel des Schlauchsystems. Der venöse Schenkel nach dem Y-Verbinder wird durch die Magnetventile „3AV“ (arteriovenös) und „2V“ (venös) gesteuert. Zwischen den beiden Ventilen („3AV“ und „2V“) ist ein T-Verbinder eingebaut, der erlaubt über diesen Abgang und das Magnetventil „4R“ („Return) den venösen Rückstrom zu öffnen. Die Anordnung ist zum besseren Verständnis in Abbildung 36 im Anhang illustriert.

Die Magnetventile, die als Schlauchklemmen funktionieren, sind durch Öffnen und Schließen in der Lage zu steuern, welcher Schenkel des Perfusionssystems mit Kontrastmittel beschickt wird bzw. ob ein Rückfluss aus dem venösen Schenkel möglich ist. Geht man von einem Ausgangszustand aus, bei dem alle Ventile geschlossen sind, ergeben sich verschiedene Perfusionseinstellungen über die Öffnung einzelner magnetisch gesteuerter Klemmen. Für das Verfahren der MPMCTA sind dabei 3 verschiedene Kombinationen für die Durchführung der 3 Phasen erforderlich (vgl. Abbildung 36 Illustration Schlauchsystem, Pumpe, Magnetventile).

1. Kombination: Für die Förderung von Kontrastmittel in den arteriellen Schenkel wird lediglich das Ventil „1A“ geöffnet. Der von der Pumpe generierte Kontrastmittelstrom fließt - bei standardmäßiger Kanülierung – in die Arteria femoralis. Die Füllung des arteriellen Systems bzw. anschließende CT-Akquisition wird bei der MPMCTA als arterielle Phase bezeichnet.
2. Kombination: Sind die Magnetventile „3AV“ und „2V“ geöffnet, fließt das Kontrastmittel über die Vena femoralis in den venösen Schenkel des perfundierten Körpers. Dies bzw. die anschließende CT-Akquisition wird bei der MPMCTA als venöse Phase bezeichnet.
3. Kombination: Die geöffneten Klemmen „1A“, „2V“ und „4R“ – bei geschlossenem „3AV“-Ventil, bewirken eine Perfusion über den arteriellen Schenkel und erlauben gleichzeitig den Abfluß bzw. Rückfluss des Kontrastmittels in einen Auffangbehälter. Die Bildakquisition erfolgt hierbei während der Perfusion, entsprechend die Bezeichnung als dynamische Phase.

Für die Durchführung der postmortalen CT-Angiografien sind somit 3 Kombinationen aus Klemmenstellungen erforderlich. Die 3 Kombinationen sind in der Software im sog. volumenkontrollierten Modus (volume-controlled) fest hinterlegt.

Benutzeroberfläche („User-Interface“):

Die Benutzeroberfläche ist im Anhang abgebildet (Abbildung 38). Die wesentlichen Funktionen sind über Symbole und per „Mausclick“ oder „Antippen“ auf berührungsempfindlichen Bildschirmen ansteuerbar. Es sind zwei Modi verfügbar, ein volumenkontrollierter und ein sog. manueller Modus. Der volumenkontrollierte Modus erlaubt es die Parameter Volumen (vol) und Kontrastmittelfluß (flow) frei einzugeben und

dann entsprechend zu starten (▶). Für die hier durchgeführten Messungen wurden die Volumina und Flüsse (Grabherr et al. 2011) des MPMCTA-Protokoll eingestellt.

Modi:

„Volume Control“: Hier ist die Eingabe der jeweilig gewünschten Volumina und des Flusses erforderlich. Wenn diese Eingaben erfolgt sind, aktiviert der Start die Pumpe und automatisch die jeweilig erforderliche Ansteuerung der Magnetventile. Dieser Modus dient der fast automatischen Durchführung der MPMCTA. Es müssen lediglich die einzelnen Phasen – arteriell, venös, dynamisch – manuell gestartet werden. Nach Erreichen des voreingestellten Volumens stoppt die Pumpe automatisch.

„Manual Control“: Der sog. manuelle Modus erlaubt die freie Einstellung von Volumen, Volumenstrom und den Stellungen der einzelnen Magnetventile. Er dient zur Spülung und Entlüftung des Schlauchsystems. Er kann auch für andere Versuche verwendet werden, die individuell angepasste Perfusionsmodalitäten erfordern.

2.2.2 Gefäßzugänge zur Perfusion

Zur Einbringung des Kontrastmittels ist die Katheterisierung des arteriellen und venösen Gefäßsystems erforderlich. Hierzu werden die inguinalen Gefäße freipräpariert und mittels Seldinger-Technik je ein Katheter arteriell (Maquet HKV 2218 B, 18 French, Maquet, Rastatt) und venös (Maquet AS 16 V, 16 French) (Abbildung 3) platziert.



Abbildung 3 Perfusionskatheter

Das initial praktizierte Vorgehen einer direkten Schnitteröffnung der Gefäße zeigte sich als fehleranfällig. Die Erprobung der Anwendung eines Dilatators erbrachte eine erleichterte, sichere und atraumatische Platzierung zur Vermeidung von Dissektionen der Gefäße. Die Fixierung erfolgt mittels Einzelknopfnähten an der Haut. Nach Füllung und Entlüftung des Schlauchsystems werden die Katheter ebenfalls mit Kontrastmittel gefüllt, entlüftet und entsprechend über den Steckverbinder konnektiert.



Abbildung 4 Perfusionskatheter in situ

2.2.3 Druckmessung / Kalibration

Zur Messung des intravasalen Drucks kommt - wie in der Anästhesiologie und Intensivmedizin tagtäglich praktiziert (Magder 2011) - ein Druckmesswandler, sog. Transducer, zum Einsatz. Hierbei wird über einen Druckmessschlauch eine Verbindung zum Gefäßsystem hergestellt. Im Messwandler befindet sich eine Silikonmembran, die auf der einen Seite Kontakt zur Flüssigkeit im Schlauchsystem hat und auf der anderen Seite zur umgebenden Luft. Ein Druck der Flüssigkeit führt somit zu Verformungen der Membran. In der Membran sind Messdrähte in Form einer sog. Wheatstone-Brücke eingebettet, die entsprechend der Dehnung oder Kompression ihren elektrischen Widerstand ändert und so Druckänderungen in eine elektrische Messgröße umwandelt. Diese Systeme gelten als präzise und einfach zu handhaben (Gardner 1996). Da sie vorkalibriert sind, reicht es zur Kalibration einen Nullwertabgleich durchzuführen. Üblich ist hierbei, das Niveau des rechten Vorhofs mit dem Umgebungsdruck zusammen auf „0“ zu setzen (Ortega et al. 2017).

Die Kalibrierung des Messverstärkers erfolgte mittels eines Druckkalibriergerätes „KAL84“ (Halstrup-Walcher GmbH, 79199 Kirchzarten, Deutschland), um eine hinreichende Messgenauigkeit und Reproduzierbarkeit über den Messbereich zu erreichen. Das Gerät ist in mmHg kalibriert und für die spezifische Kontrolle von medizintechnischen Geräten geeignet. Eine geräteunabhängige Kalibrierung kann auch mittels eines Meterstabes über den hydrostatischen Druck der Wassersäule in einem Schlauch erfolgen, wobei hierbei gilt: 1 mmHg entspricht 1,36 cm Wassersäule.

2.2.3.1 Messbereiche

Der hier zu erfassende Messbereich war zunächst nur grob abzuschätzen, da vergleichbare Versuche der Perfusion von ganzen Körpern mit kontinuierlichen Druckmessungen in der Literatur nicht zu finden waren. Initial sind wir von einem Messbereich von 0-25 mmHg ausgegangen. Jede Anpassung an andere Druckbereiche erfordert eine erneute Kalibration der analogen Sensoren, d.h. die Anpassung des Spannungsumfangs von 5V der Wheatstone-Brücke an den zu erfassenden Druckbereich.

2.2.3.2 Arterieller Zugang zur Druckmessung

Um möglichst geringe Druckveränderungen im Bereich von 1/10 mmHg aufnehmen zu können wurden erste Messungen mit arteriellen Kathetern in der rechten Arteria femoralis (4F Außendurchmesser 1,4 mm, Innendurchmesser 0,9 mm, Länge 200 mm, Becton Dickinson GmbH, Heidelberg) vorgenommen. Diese zeigen deutliche pulsatile Schwankungen in ersten Vorversuchen, die offensichtlich durch die Peristaltikpumpe erzeugt werden. Die analog zu intensivmedizinischen bzw. anästhesiologischen Überwachungsverfahren in der rechten Arteria radialis platzierten Druckmesskatheter (BD Careflow™ Arterienkatheter, arteriell 3F Außendurchmesser 1,1 mm, Innendurchmesser 0,7 mm, Länge 60 mm) liefern demgegenüber bessere Messungen und werden daher als Standardzugang zur arteriellen Druckmessung gewählt. Aufgrund der fehlenden Tastbarkeit der arteriellen Gefäße als Landmarken werden zur Platzierung der Katheter die jeweiligen Gefäße freigelegt und dann unter direkter Sicht mittels modifizierter Seldinger-Technik katheterisiert. Eine direkte Punktion ist nur bei hinreichend großen Gefäßen in Einzelfällen möglich. Die Katheter werden mittels Naht an der Haut befestigt, um eine Dislokation zu verhindern. Es hat sich gezeigt, dass eine möglichst tiefe Einführung bis zum Übergang auf den Luer-Lock-Anschluss vorteilhaft ist, um eine hinreichende Abdichtung zu erreichen.

2.2.3.3 Venöser Zugang zur Druckmessung

Zur Messung des venösen Drucks kommen mehrere Lokalisationen in Frage. Hierbei scheidet der klinisch häufigste Zugang über die Vena jugularis aus, da die Halsregion wegen der autoptisch auszuschließenden stumpfen Gewalteinwirkung gegen die Halsweichteile keiner invasiven Manipulation unterzogen werden sollte. Die Platzierung über die Cubitalvenen erweist sich hierbei bei angewinkelttem Arm während der CT als problembehaftet. Kurze Katheter über die Vena femoralis eingebracht zeigen im Rahmen der Vorversuche eine hohe Beeinflussung durch die Druckschwankungen, die durch die Pulsatile der Pumpe bedingt ist. Somit verbleibt als praktikabelste Lösung ein venöser

Zugang über die Vena femoralis mit relativ langem Katheter (BD Careflow 4F Außendurchmesser 1,4 mm, Innendurchmesser 0,9 mm, Länge 200 mm, Becton Dickinson GmbH, Heidelberg).

2.2.3.4 Vorbereitung der Druckmesssysteme

Die Katheter und die Druckmessleitungen werden mit 20 ml 0,9% NaCl-Lösung gespült, um sicherzustellen, dass keine Luft mehr in den Messschläuchen ist, um unbeabsichtigte Dämpfungen des Signals zu minimieren. Die Spülung ist auch nötig, um eventuelle postmortale Gerinnsel aus den jeweiligen Gefäßen zu spülen, da diese sonst zu Verlegungen der Katheterspitze führen können. Nach Entlüftung werden die entsprechenden Druckmesssysteme (IAP oder IBPM und DPT-6003/6009 / Xtrans, Codan, Forstinning, Deutschland) angeschlossen. Der elektrische Anschluss erfolgt über ein sog. Contact-Board (Codan, Forstinning, Deutschland), auf das die Druckaufnehmer aufgesteckt werden. Das „Contact-Board“ mit den Druckaufnehmern wird in Höhe der mittleren Axillarlinie im 4. Interkostalraum des Brustkorbs fixiert, entsprechend dem Niveau des rechten Vorhofes (Ortega et al. 2017). Das verwendete Druckmesssystem hat nach Herstellerangaben einen Messbereich von - 30 mmHg bis 360 mmHg, eine Messempfindlichkeit von $5\mu\text{V/V/mmHg}$ ($\pm 1\%$) und einen maximal zulässigen Druck von 4000 mmHg.

Erst nach Platzierung der Perfusionskatheter in der rechten Arteria femoralis und Vena femoralis erfolgt dann die sogenannte „Nullung“ des Systems. Hierzu werden das arterielle und venöse System über einen Drei-Wege-Hahn gespült und entlüftet, nach außen geöffnet und der Messwert über die Software auf 0 gesetzt. Die Messung der Drücke erfolgt somit relativ zum Umgebungsdruck der Luft als Nullwert. Weitere Eingriffe in die Kalibration erfolgen zwischen den einzelnen Perfusionsphasen nicht, um auch Einflüsse der einzelnen Phasen aufeinander und Effekte nach der jeweiligen Perfusion erfassen zu können. Über einen sog. isolierenden Mehrzweck-Signalverstärker MA-UI bmcm (BMC Messsysteme GmbH, Maisach, Deutschland), der für sog. Wheatstone-Brücken konfiguriert ist, wird für jeden Sensor eine Spannung gemessen. Dieses Signal wird mittels eines 14 bit analog-digital Konverter (NI DAQ, National Instruments, Texas, USA) mit einer Abtastrate von 10 Hertz (Hz) in ein digitales Signal umgewandelt. Über ein Fenster von 10 Messwerten wird ein Mittelwert der Druckmessung gebildet.



Abbildung 5 Aufnahmesteckplatte („Contact-Board“) und Drucksensoren

2.2.4 Perfusionsprotokoll

Die Menge des Kontrastmittels und der Fluss werden analog zum beschriebenen MPMCTA-Protokoll gewählt, d.h. arterielle Injektion von 1200 ml als sog. arterielle Phase, venöse Injektion von 1800 ml als sog. venöse Phase und arterielle Injektion von 500 ml zur Durchführung der sog. dynamischen Phase (vgl. Tabelle 1). Dies wurde von Grabherr 2011 vorgestellt und von uns in der durchgeführten Multicenter-Studie angewandt (Grabherr et al. 2011; Grabherr et al. 2018b). Um festzustellen, welcher Fluss mindestens nötig ist, um Drücke im Gefäßsystem aufrecht zu erhalten, sind Perfusionsdauer und die Flussrate adaptierbar.

2.2.5 Shuttle-Mode

Um sich ein Bild von der Dynamik der Kontrastmittelverteilung in der arteriellen Phase zu verschaffen, wird bei einzelnen Versuchen ein Verfahren angewandt, das es erlaubt mit 8 Bildern pro Rotation ein CT-Bild über eine axiale Höhe von 8 cm zu erfassen. Dies wird beim verwendeten Gerät (GE-Healthcare, Discovery CT750 HD) als sog. VolumeShuttle Mode bezeichnet. Die Detektorbreite von 4 cm wird hierbei über 2 nebeneinanderliegende Stellungen abgewechselt – „shuttle“- , so dass über insgesamt 8 cm eine Rekonstruktion möglich ist. Mithilfe der klinisch üblichen Methode eines Bolus-Tracking wurde eine ROI (Region of interest) im Apex des Aortenbogens definiert, in der dann gemessen wird, wann

der zuvor festgelegte Grenzwert von 80 HU (Hounsfield Units) überschritten wird, gleichbedeutend mit dem Anfluten des Kontrastmittels in diesem Bereich. Sodann wird der Shuttle Mode ausgelöst. Hierbei wird die Rekonstruktionsebene so gewählt, dass eine Darstellung des Herzens möglich ist.

2.2.6 Datenanalyse

Die erfassten Daten werden als CSV-Dateien (Comma separated values) in die Software qtiplot (www.qtiplot.com) importiert. Die Software erlaubt eine graphische Darstellung der Messwerte, insbesondere auch die kombinierte Darstellung verschiedener Parameter mit multiplen Ordinaten und Abszissen. Dadurch ist es beispielsweise möglich die Förderraten und -dauern von Kontrastmittel zusammen mit den erzeugten Drücken direkt im Bezug darzustellen. Weiterhin wurden damit Analysen zu Druckspitzen und Druckänderungsgeschwindigkeiten durchgeführt, letztere über Differenzierung der Druckkurven, die die Steigung der Druckkurve liefert als $\Delta p / \Delta t$ (dp/dt). Neben dem Volumenfluss werden gleichzeitig die über die DPT-9300 Druckaufnehmer (CODAN Medizinische Geräte GmbH & Co KG) gemessenen intravasalen Drücke in mmHg (Millimeter Quecksilbersäule) erfasst. Die Druckwerte werden in Form eines gleitenden Mittelwertes über 10 Messungen einmal pro Sekunde gespeichert.

3 Ergebnisse

Für die Etablierung der Messmethodik, Festlegung des zu messenden Druckbereichs, Adaptierung der Technik für die vaskulären Zugänge, Kalibrationen, Datenspeicherung, die Optimierung der Software und die ersten vollständigen Messungen sind 26 Versuchsläufe durchgeführt worden (siehe Tabelle 2 im Anhang). 7 davon wurden ohne Leiche durchgeführt, um die Pumpe und die Sensoren zu kalibrieren. Für die weitere schrittweise Optimierung der notwendigen Techniken, Messungen und Validierungen wurden Versuchsläufe an 19 Leichen durchgeführt.

3.1 Kalibration

3.1.1 Volumenstrom

Zur Kalibration der Förderleistung der Rollerpumpe wurde das geförderte Volumen über 60 Sekunden mittels handelsüblicher Labormesszylinder (Hirschmann GmbH, Eberstadt) mit

500 ml (+/- 2,5 ml Toleranz) und 1000 ml (+/- 5 ml Toleranz) kalibriert. Die Pumpe erlaubt hierbei prinzipiell die Einstellung von bis zu 350 Umdrehungen pro Minute (rpm), bei einer Minstdrehzahl von 3,5/min. Die Fließrate ist hierbei vom Innendurchmesser (ID) und Außendurchmesser (AD) des verwendeten Schlauchs abhängig, wobei Schläuche mit einem ID 0,8 bis 11,1 mm eingesetzt werden können. Die Pumpe kann bis 5000 ml/min liefern. Da für die MPMCTA eine maximale Flussrate von 800 ml/min vorgesehen ist, wurde die Kalibration auf einen Bereich von 0 – 950 ml limitiert.

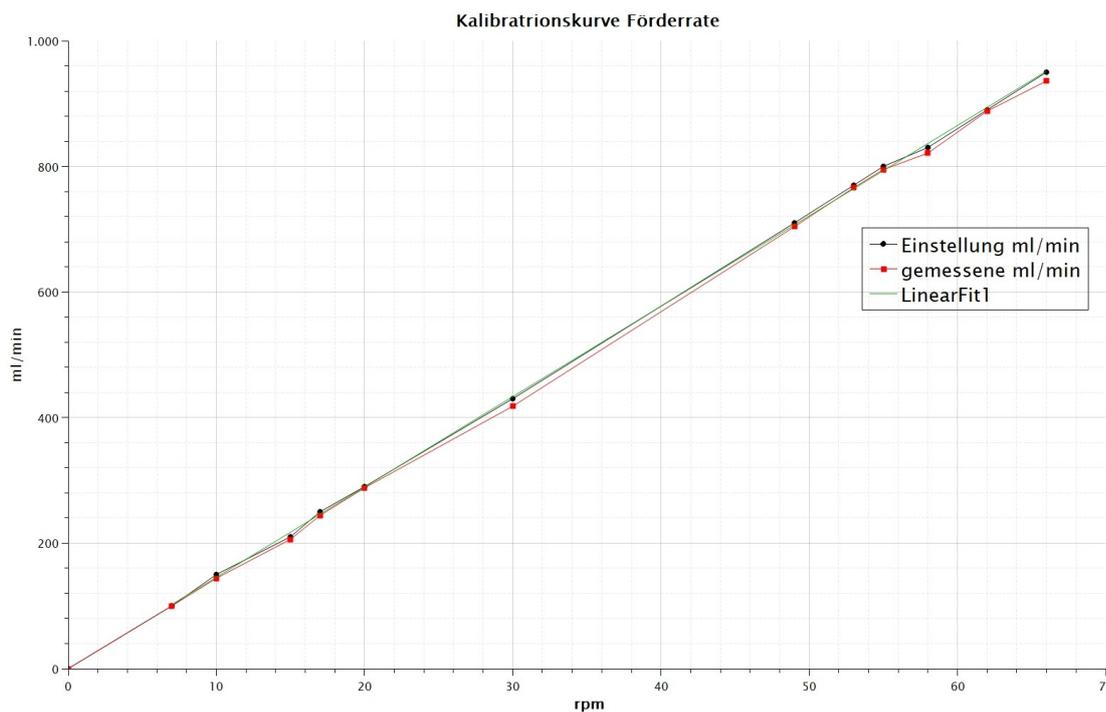


Abbildung 6 Kalibrationskurve Förderrate Rollerpumpe VC-380 (Erläuterung im Text)

Bei Analyse der Messungen ergibt sich ein hinreichend konstant linearer Verlauf, mit einer Steigung von im Mittel 14,4 ml pro Minute und rpm ($\text{ml}/(\text{min} \times \text{rpm})$). Ein lineares Fitting (sog. kleinste Quadrate-Schätzung) bestätigte diesen Wert, der somit zur Verwendung als Eichkonstante geeignet ist. Die maximale Abweichung betrug 14 ml/min bei 66 rpm, die geringste 0 ml/min bei 7 rpm. Im Mittel zeigten sich 5,8 ml/min Abweichung von der eingestellten Fördermenge, die Standardabweichung aller Messpunkte entspricht 4,1. Im Rahmen dieser Kalibration hat sich gezeigt, dass kurze Laufzeiten der Pumpe größere Fehler bedingen, was offenbar auf die Zeitverzögerung zurückzuführen ist, die die Pumpe zum Anlaufen und bis zum Erreichen der eingestellten Umdrehungszahl benötigt. Da kurze Laufzeiten, d.h. im Bereich unter 15s nur benötigt werden, um das Schlauchsystem und die

Perfusionskatheter zur Elimination von Luftblasen mit Kontrastmittel zu füllen, spielt dies somit keine wesentliche Rolle. Ist die eingestellte Umdrehungszahl erreicht, lassen sich Fließraten von 40 – 1000 ml/min beobachten, die im kalibrierten Bereich als linear und reproduzierbar angesehen werden können.

3.1.2 Druckmessung

Für die Kalibration der Drucksensoren reicht nach Herstellerangaben die sog. Nullung aus (CODAN Medizinische Geräte GmbH & Co KG). Hierbei wird das entlüftete System gegen Außen, d.h. zum atmosphärischen Druck geöffnet und dann auf den Wert 0 gesetzt. Die Messungen sind somit relativ zum Umgebungsdruck, was entscheidend für die Perfusion ist. Dies beruht auf der hohen Präzision und Reproduzierbarkeit von Druckmessungen, die über Systeme mit einer Wheatstone-Brücke erfasst werden (Pickering et al. 2005; Ward und Langton 2007). Bei Untersuchungen an Leichen trifft man allerdings auf das Problem, dass keine Daten für den erwartbaren Messbereich zu finden sind. Postmortale intravasale Druckmessungen sind – wie in der Einleitung schon angesprochen, nach unserem Wissen der aktuellen Literatur eben nicht zu entnehmen.

Um die Auflösung des Drucksensors möglichst gut für präzise Messungen auszunutzen, wird daher zunächst eine Kalibration für einen Bereich von 0- 50 mmHg vorgenommen, die den gemessenen Spannungen im Bereich von 0 – 5V linear zugeordnet werden. Daraus ergibt sich, dass Messungen über 50 mmHg hinaus nicht möglich sind, weil der mögliche Spannungsbereich, den der Sensor liefern kann nach oben ausgeschöpft ist. Dieser Effekt wird als „leveling off“ bezeichnet. Es zeigt sich bei Versuchen zur Kalibration und zur Bestimmung des Messbereichs (siehe Tabelle 2, Versuchsläufe) dass der damit erfassbare Druckbereich rasch überschritten wird. Auch eine Erweiterung des Messbereiches bis 150 mmHg ist nicht ausreichend, erst ein Bereich bis 200 mmHg ist in der Lage aussagekräftige Messungen zu liefern.

Eventuelle Beeinflussungen durch Luft im Schlauchsystem wird durch entsprechende Spülung mit Wasser vorgebeugt. Gasansammlungen im Leichnam sind mittels CT hochsensibel und sehr sensitiv nachweisbar (Fischer et al. 2021) und somit gut im nativen CT ausschliessbar.

3.2 Zugangstechniken

3.2.1 Katheter zur arteriellen und venösen Perfusion

Zur Anlage der Katheter zeigt sich eine Kombination aus den bei der Multicenter-Studie etablierten Techniken (Grabherr et al. 2018b) und klinisch üblichen Techniken (Kaki et al. 2018) als überlegen, das wir im Rahmen dieser Arbeit schrittweise weiterentwickelt haben. Nach inguinaler Freilegung der Gefäße wird das Gefäß mittels Seldinger-Technik (Seldinger 1953) punktiert und ein Dilatator über den Draht eingeführt. Das dadurch mögliche Vermeiden einer größeren scharfen Eröffnung des Gefäßes ermöglicht eine raschere und komplikationsärmere Platzierung der Perfusionskatheter. Insbesondere bei arteriosklerotisch veränderten Gefäßen kann es zur Dissektion durch das Vorschieben der Katheter mit resultierender paravasaler Lage kommen. Ein Grund hierfür mag sein, dass die schnittbedingte Lazeration der Gefäße leichter zu weiteren, dann unkontrollierbaren Zerstörungen führt. Im Gegensatz hierzu erlaubt die Punktion und das Einführen eines Führungsdrahtes auch einen Dilatator über den Draht sukzessive in die Arterie oder Vene einzuführen, der im Sinne einer stumpfen Präparation das Gefäß so vorbereitet, dass es einerseits nicht zu einer Dissektion, andererseits aber zu einem dichten Sitz des Katheters kommt. Diese „stumpfe Präparation“ gilt bei derartigen Katheterisierungen weithin als atraumatischere Variante, die auch weitgehend vermeidet, dass es zu Zerstörungen kleiner Gefäße kommt, die dann störende Extravasate hervorrufen würden (Thiel 1992). Der Katheter kann auch – was ein weiterer Vorteil bei adipösen Leichen ist – ohne Sicht über den Draht eingeführt werden, die vorgelegten Anschlingungen erlauben dann eine adäquate, dichte Fixierung der Katheter. Generell muss hier festgehalten werden, dass die Katheterisierung mit dieser Methode bei regelmäßiger Übung zügig durchführbar ist, in aller Regel werden ca. 15 Minuten hierfür benötigt.

3.2.2 Katheter arterielle Druckmessung

Vorversuche im Rahmen dieser Arbeit mit arteriellen Druckmesskathetern, die über die Arteria femoralis gelegt wurden, ergaben bei Auswertung der resultierenden Druckkurven erhebliche Beeinflussungen durch die 3 Kolben der Rollerpumpe. Die Drücke undulieren sinuswellenartig um ca. +/- 4 mmHg. Es zeigt sich eine deutliche Abhängigkeit von der eingestellten Umdrehungszahl der Rollerpumpe. Wenngleich ein nahezu kontinuierlicher Fluss resultiert, verbleibt offenbar eine pulsatile Restkomponente, die bei Lage in der Aorta descendens deutlich in den Messungen zu sehen ist. Da die Zielsetzung der Arbeit ist, eine

möglichst nur von den Eigenschaften des postmortalen Gefäßsystems beeinflusste Druckmessung zu erreichen, wurde für die Lokalisation der Katheter die Arteria radialis gewählt. Hierbei ergaben sich Kurven ohne pulsatile Beeinflussung.

3.2.3 Katheter venöse Druckmessung

Die Anlage der femoralen Zugänge zur Einbringung von Kontrastmittel war durch die Vorerfahrungen bereits technisch etabliert, somit wurde in den ersten Versuchen die direkte Freilegung der Gefäße und eine Inzision zum Einbringen der Katheter genutzt. Es zeigten sich erhebliche Zeitunterschiede bei der Präparation je nach Dicke des subkutanen Fettgewebes. In einzelnen Fällen mit erheblicher Arteriosklerose kam es bei Einführen der arteriellen Kanüle über die zunächst praktizierte direkte Eröffnung der Arterie zu Dissektionen durch das Verschieben der Katheter. Durch die vorherige Freilegung der Gefäße und Punktion mittels einer Hohlnadel und weiteres Vorgehen mittels Seldinger-Technik (Seldinger 1953) und Verwendung eines Dilatators konnte die Präparation so optimiert werden, dass es nicht mehr zu Dissektionen oder Leckagen kam. Die atraumatische Dilatation hat sich nun als ein zügiges, passgenaues Verfahren zur Positionierung der arteriellen und venösen Perfusionskatheter bewährt. Bei der Etablierung der Druckmesskatheter zeigte sich, dass – analog zum klinisch üblichen Vorgehen – eine Fixierung mittels Einzelknopfnah in der Haut unumgänglich ist, da es sonst beim „Handling“ der Leiche, den Bewegungen des CT-Tisches und dem sich aufbauenden Druck zur Dislokation kommen kann. Nachdem es bei ersten Versuchen offenbar durch Verlegung der Katheter zu Abbrüchen der Messungen kam, zeigte sich, dass eine Spülung der in situ befindlichen Zugänge mit ca. 20 ml Wasser oder NaCl - zusätzlich zur regulären Entlüftung der Druckmessleitungen - vor der Durchführung der Perfusion die Verlegung der Katheterspitze mit postmortalen Gerinnseln verhindert.

An 3 Leichen konnten keine verlässlichen Daten erhoben werden, davon ein Patient mit Aortenruptur, bei dem es zu keinem nachvollziehbar messbaren arteriellen Druck kam, zwei mit Verlegungen der Druckmessleitungen bzw. der katheterisierten Gefäße durch offenbar ungenügende Spülung.

3.3 Volumengesteuerte Perfusion:

Bei den ersten Versuchen zur Eingrenzung der auftretenden Drücke wurden zunächst relativ niedrige Drücke erwartet, da Flüssigkeitsverluste ins Interstitium, fehlender

Gefäßtonus und die wenigen Angaben in der Literatur (Jackowski 2005) dies naheliegend erschienen ließen. Die Messsysteme wurden entsprechend für einen Messbereich bis 25 mmHg kalibriert. Dies erwies sich in den ersten Versuchen als unzureichend, da bei der arteriellen Perfusion dieser Messbereich innerhalb von Sekunden überschritten war, mit dem Ergebnis von nicht verwertbaren Messkurven. Abbildung 7 zeigt dies deutlich, die rote Kurve stellt die Messung in der Arteria radialis dar, die bei einem der ersten Versuche rasch die obere Grenze des Messbereichs von 25 mmHg erreicht. Eine Aussage über den auftretenden Spitzendruck war somit nicht möglich. Der abrupte Abbruch des arteriellen Druckanstiegs mit dann folgenden konstanten Messwerten von 24 mmHg stellt dabei ein typisches Phänomen eines Drucksensors mit Wheatstone-Brücke dar. Ein Abweichen von 1 mmHg vom geeichten Spitzenbereich erklärt sich hierbei durch geringe Höhenveränderungen des Tisches, 1,36 cm Höhenveränderung bewirken entsprechend eine hydrostatische Druckänderung von +/- 1 mmHg. Dies ist – insbesondere vor dem Hintergrund der später etablierten relevanten Druckbereiche – aber vernachlässigbar gering.

Aufgrund der Messmethode, die über die Wheatstone-Bridge Veränderungen der Spannung in einem verfügbaren Bereich von -5 Volt bis + 5 Volt misst, entspricht die maximale Spannung von + 5 Volt dem Maximum des kalibrierten Messbereichs. Somit ist bei einer Kalibrierung auf 25 mmHg eine Darstellung von höheren Werten aufgrund der Ausschöpfung des Messbereiches nicht möglich, da dieser im Rahmen der Kalibration dem gesamten Druckbereich zugeordnet wird. Es kommt nur noch zum vollen „Ausschlag“ – entsprechend + 5 Volt des Messkanals – solange 25 mmHg überschritten sind.

Der Messbereich musste sukzessive angepasst werden, wobei erst bei einer Kalibration des Messbereiches auf 0 bis 200 mmHg eine suffiziente Erfassung möglich war.

Theoretisch sind auch negative Drücke messbar. In Abbildung 7 sind die störenden Messschwankungen erfasst, die allein aus Erschütterungen und der hohen Empfindlichkeit des Gesamtsystem resultierten, welche die Mittelung der Messwerte durch die Bildung eines gleitenden Mittelwertes erforderlich macht. Die blaue Kurve zeigt die Drücke, die aus einem auf dem CT-Tisch liegenden, nicht konnektiertem Druckschlauch resultierten. Die schwarze Kurve repräsentiert hier die venöse Messung in der Vena femoralis.

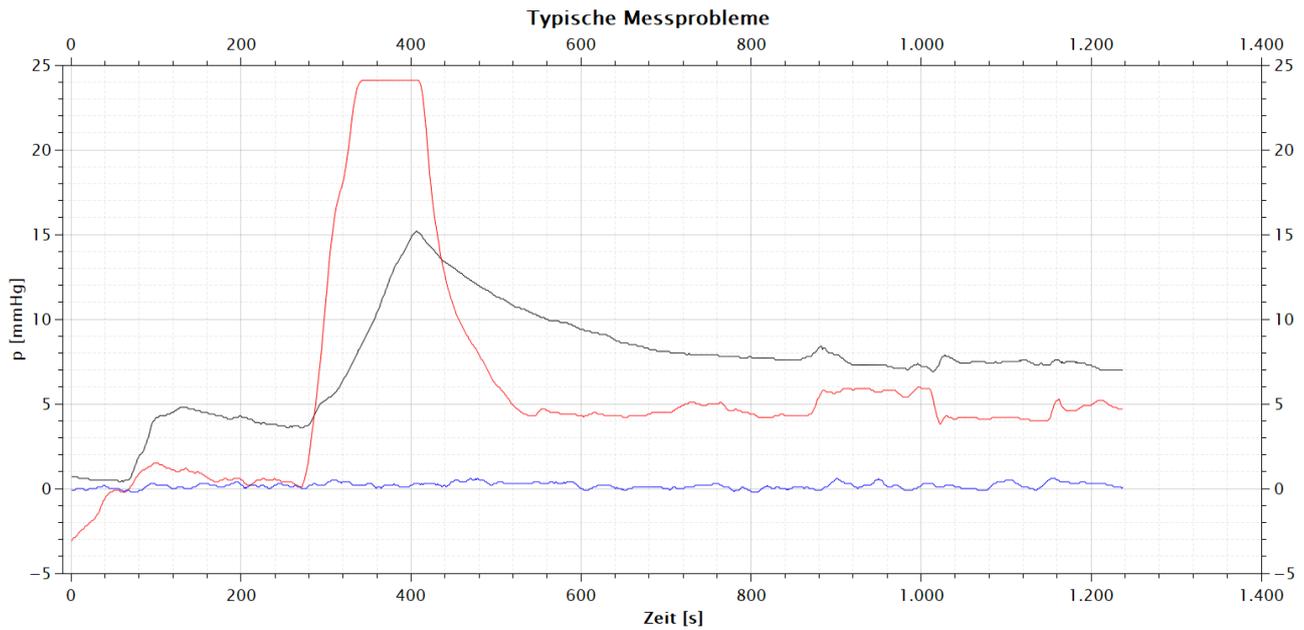


Abbildung 7 Illustration von überschrittenem Messbereich, überhöhter Empfindlichkeit, Messschwankungen. Erläuterung im Text.

In Abbildung 8 sind die Volumina im zeitlichen Verlauf und die Förderrate der Pumpe illustriert, die in den jeweiligen Phasen der MPMCTA zur Anwendung kommen. Die erste, arterielle Phase injiziert über die Pumpe automatisch 1200 ml in die Arteria femoralis, die zweite, venöse Phase 1800 ml in die Vena femoralis mit jeweils 800 ml/min. Die dritte, dynamische Phase wird mit einem Volumen von 400 ml mit 200 ml/min durchgeführt. Das hier entwickelte System erlaubt einen einstellbaren Volumenstrom von bis zu 4600 ml/min.

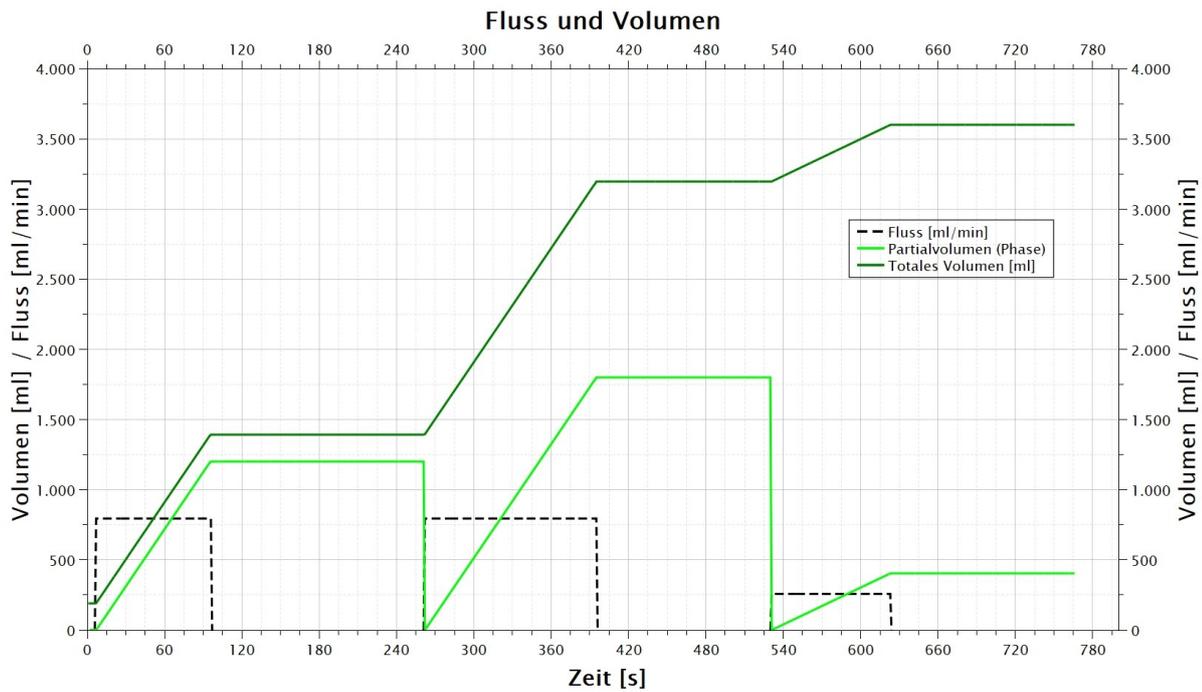


Abbildung 8 Darstellung von appliziertem Partialvolumen pro Phase (hellgrün), entsprechendem Volumenstrom (grün gestrichelt) und Volumensumme (dunkelgrün) der 3 Phasen der MPMCTA. Die anfangs (bei 0 Sekunden) gut sichtbare Differenz zwischen Volumensumme und Partialvolumen kommt durch die zuvor erforderliche Füllung des Schlauchsystems mit ca. 240 ml KM zustande, da hier sämtliche Pumpvorgänge erfasst werden.

3.4 Übersicht über die erhobenen Messwerte:

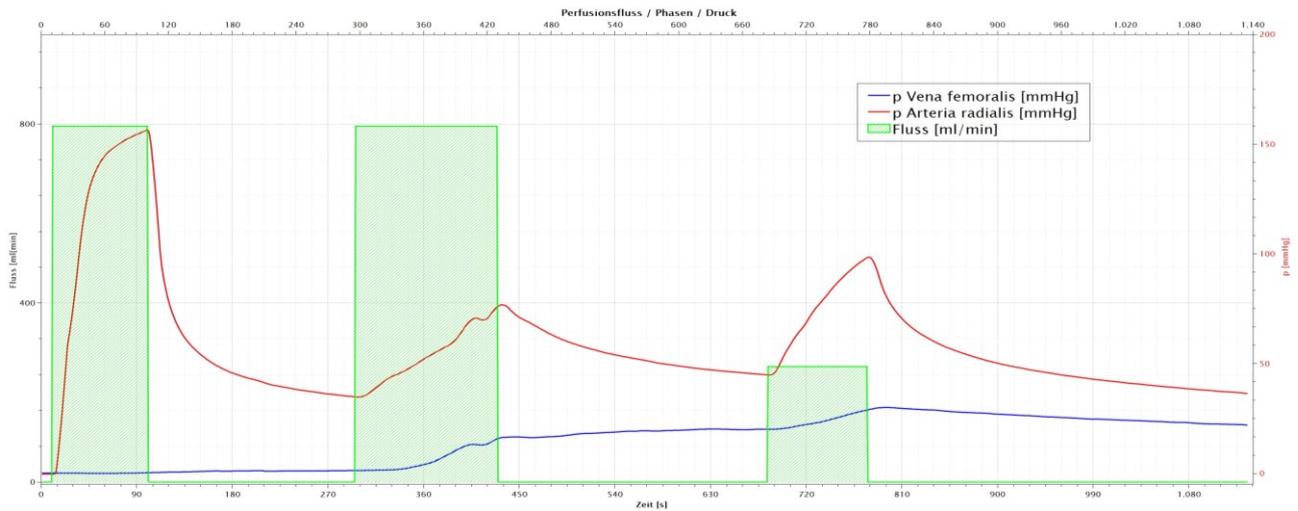


Abbildung 9 Übersicht Messwerte und Perfusionsphasen einer kompletten MPMCTA, grüne Schraffierung entspricht der Perfusion durch die Pumpe, erster Druckanstieg in der arteriellen Phase, zweiter in der venösen Phase, dritter in der dynamischen Phase. Deutliche Druckabfälle bei Pumpenstopp bei arterieller Applikation in der arteriellen und dynamischen Phase. (vgl. Abbildung 42 Druckverlauf MPMCTA Übersicht)

Um eine Übersicht über die Daten in Relation zur Perfusion zu schaffen sind die entsprechenden Phasen in Abbildung 9 grün hinterlegt. Die Höhe entspricht hierbei dem Fluss in ml/min, die Breite der jeweiligen Perfusionsdauer in Sekunden. Die aufgezeichneten Drücke der Arteria radialis und Vena femoralis sind im gleichen Zeitfenster dargestellt. Die erste erkennbare Perfusionsphase entspricht der arteriellen Phase, in der 800 ml/min in die rechte Arteria femoralis retrograd injiziert werden. Markant ist der rasche Druckanstieg und der unmittelbar einsetzende Druckabfall nach dem Anhalten der Rollenpumpe. Die zweite Perfusion entspricht der venösen Phase mit höherem Gesamtvolumen und entsprechend längerer Dauer. Auffallend ist der -physiologisch erwartbare – flachere Druckanstieg der venösen Druckkurve, aber auch der deutliche Anstieg des arteriellen Drucks. Die letzte Perfusion entspricht der sog. dynamischen Phase mit erneuter Volumenzufuhr über die A. femoralis. Durch das zunehmende Volumen wird am Ende ein deutlich höherer Druck arteriell und venös verzeichnet, der offenbar nur langsam abnimmt (Abbildung 9 Ende).

Die im Folgenden (3.4.1 ff) abgebildeten einzelnen Diagramme geben den jeweiligen Druckverlauf während der aktiven arteriellen bzw. venösen Perfusion wieder und den

passiven Druckverlauf bis zum Beginn der nächsten Phase. Bei der letzten, sog. dynamischen Phase wird der Verlauf so lange wiedergegeben, bis nur mehr minimale Druckänderungen zu beobachten waren.

3.4.1 Druckverhältnisse bei postmortaler arterieller Perfusion (arterielle Phase)

Fallbeispiel 1 (Mann, 54a, 78kg, 175 cm, Postmortales Intervall 2 Tage, Abbildung 10): Betrachtet man die Druckmessung während der arteriellen Phase zunächst isoliert für den Zeitraum der aktiven Perfusion, so fällt primär der rasche arterielle Druckanstieg auf. Das eingestellte Fördervolumen von 800 ml pro Minute benötigt 90 s bis das Gesamtvolumen von 1200 ml gefördert worden ist. Mit dem Stopp der Pumpe kommt es nahezu unmittelbar zum Druckabfall.

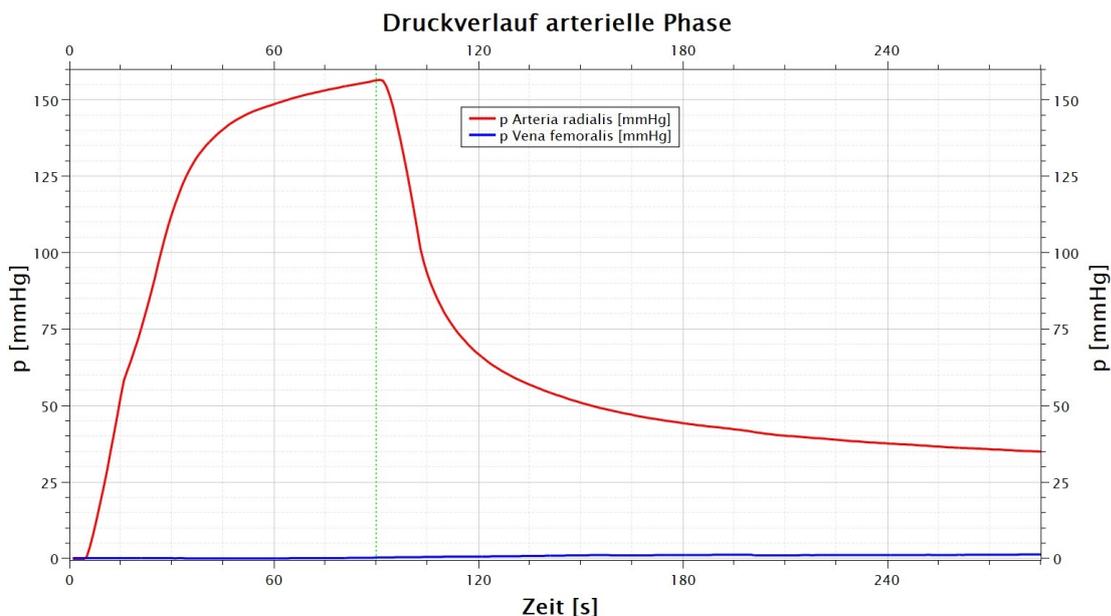


Abbildung 10 Fallbeispiel 1 Arterieller und venöser Druck der arteriellen Phase. Grün gepunktete Linie: Perfusionsstopp, p_{max} arteriell 156,5 mmHg, p_{max} venös 1,3 mmHg, Residualdrücke arteriell 35 mmHg, venös 1,3 mmHg (Mann, 54a, 78kg, 175 cm, Postmortales Intervall 2 Tage)

Es ergibt sich ein arterieller Spitzenwert der arteriellen Phase ($P_{max art ap}$) von 156,5 mmHg, nach Ablauf von 285 s noch ein arterieller Residualdruck von 35 mmHg. Die Druckanstiegsgeschwindigkeit (dp/dt) erreicht bis zu 6,15 mmHg/s (Abbildung 11, bei 23 s), und fällt bis auf - 6,55 mmHg/s nach Pumpenstopp. Der arterielle Druckabfall, der mit einer kurzen Latenz von kaum einer Sekunde einsetzt, scheint einem negativ exponentiellen

Verlauf zu folgen. Hier zeigt sich gegen Ende dieses Beobachtungszeitraumes nur mehr ein sehr geringer Druckabfall von ca. 0,1 mmHg/s.

Der venöse Druck steigt sehr langsam auf maximal 1,3 mmHg am Ende des Beobachtungszeitraums, d.h. bis vor Beginn der venösen Phase bzw. Perfusion. Ein unmittelbarer Zusammenhang mit dem arteriellen Druckverhalten während der Perfusion zeigt sich zunächst nicht, aber ein messbarer Anstieg beginnend mit dem Ende der Perfusion.

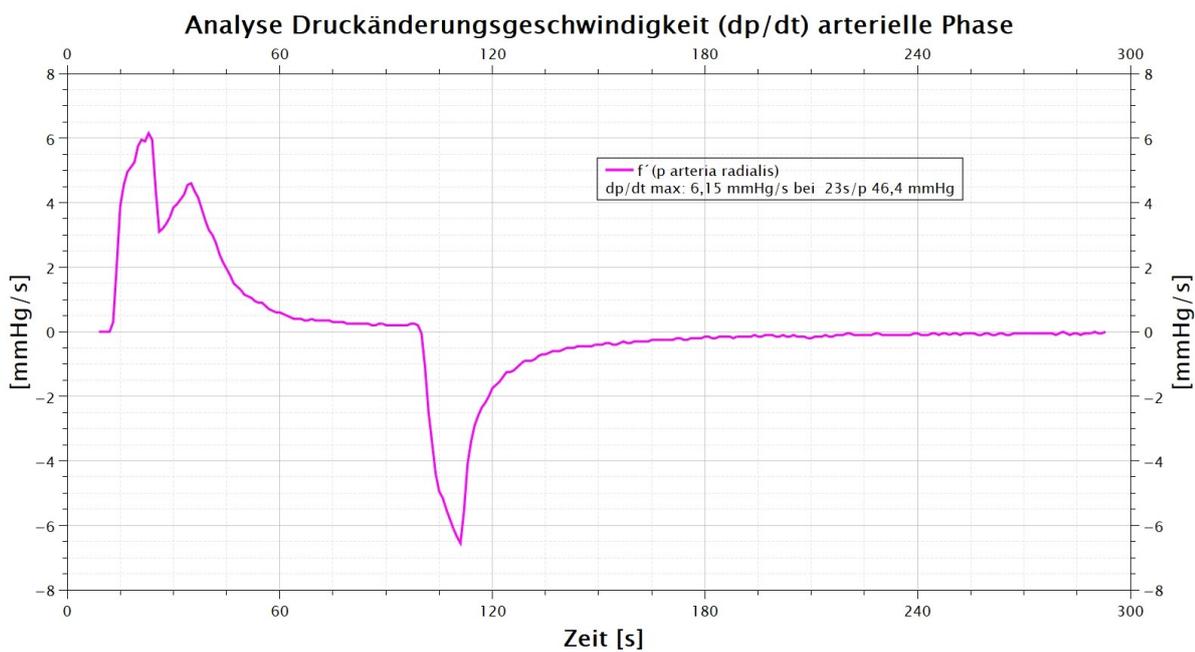


Abbildung 11 Druckänderungsgeschwindigkeit des arteriellen Drucks aus Abbildung 10

Fallbeispiel 2 (Frau, 68a, 56kg, 164 cm, postmortales Intervall 3 Tage):

Die Druckmessung für den Fall 2 (Abbildung 12) während der arteriellen Phase zeigt zunächst einen raschen arteriellen Druckanstieg während der Perfusion. Mit dem Stopp der Pumpe kommt es nahezu unmittelbar zum arteriellen Druckabfall. Hier wird ein arterieller Maximaldruck von 149 mmHg erreicht. Leicht zeitlich versetzt kommt es auch zu einem Druckanstieg im venösen System, wo ein venöser Maximaldruck von 18,2 mmHg erreicht wird. Es kommt zu einem deutlichen und frühen Druckanstieg im venösen System. Die Drücke gegen Ende dieser arteriellen Perfusion (bei 255 s) betragen 45,9 mmHg arteriell und venös 15,1 mmHg.

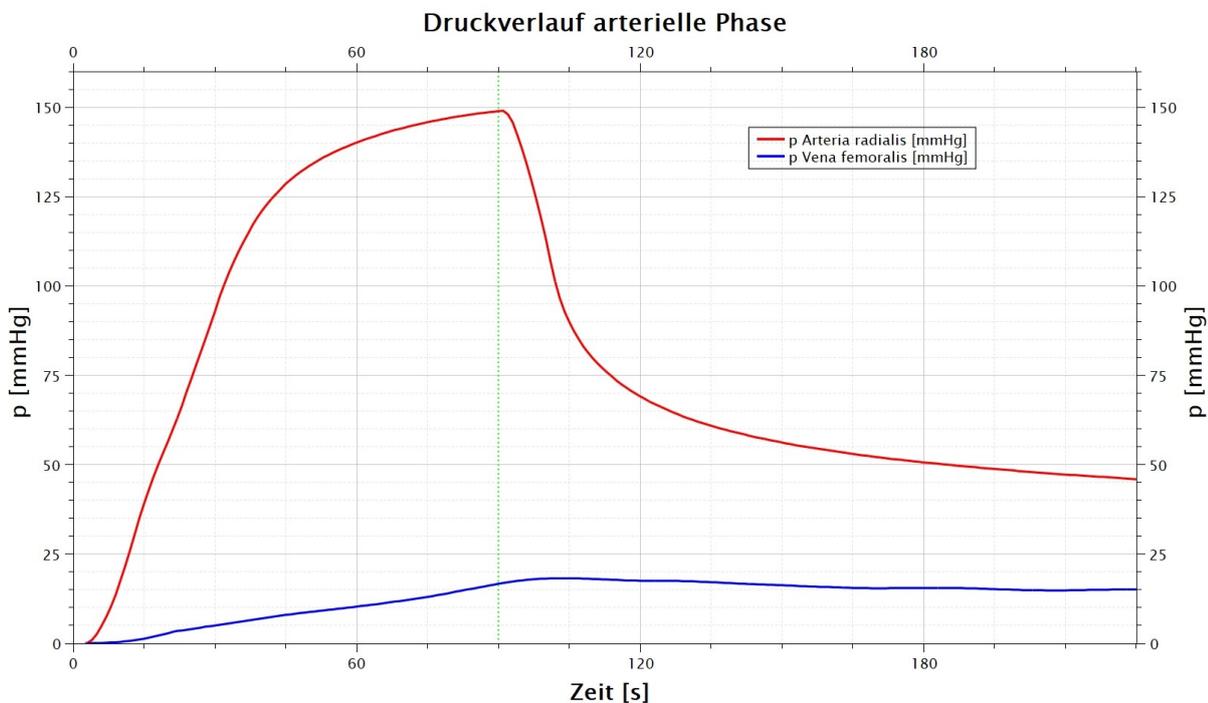


Abbildung 12: Fallbeispiel 2 Arterielle Phase von 0-90s (grüne Linie), Arterieller Spitzendruck ($p_{max art}$) von 149 mmHg, venöser Spitzendruck ($p_{max ven}$) von 18,2 mmHg, Restdruck bei 225 s arteriell von 45,9 mmHg, venös von 15,1 mmHg (Frau, 68a, 56kg, 164 cm, postmortales intervall 3 Tage)

Betrachtet man die Dynamik der Druckänderungen (Abbildung 13), d.h. der Druckänderung pro Sekunde (dp/dt) so zeigt sich eine maximale arterielle Druckanstiegsgeschwindigkeit von 4,55 mmHg/s nach 13s bei Erreichen eines arteriellen Druckes von 30,4 mmHg, somit relativ früh während der 90 s dauernden Injektion. Es zeigt sich eine deutliche Ähnlichkeit von dp/dt zum Fall 1. Mit dem Sistieren der Perfusion kommt es fast unmittelbar beginnend zu einem raschen Druckabfall mit minimal -6,1 mmHg/s nach 101s, d.h. nur 11 s nach dem

Stopp der Perfusionspumpe. Gegen Ende des beobachteten Zeitraums wird die Dynamik sehr gering, ab 188s sind nur noch Werte von -0,1 mmHg/s abzuleiten.

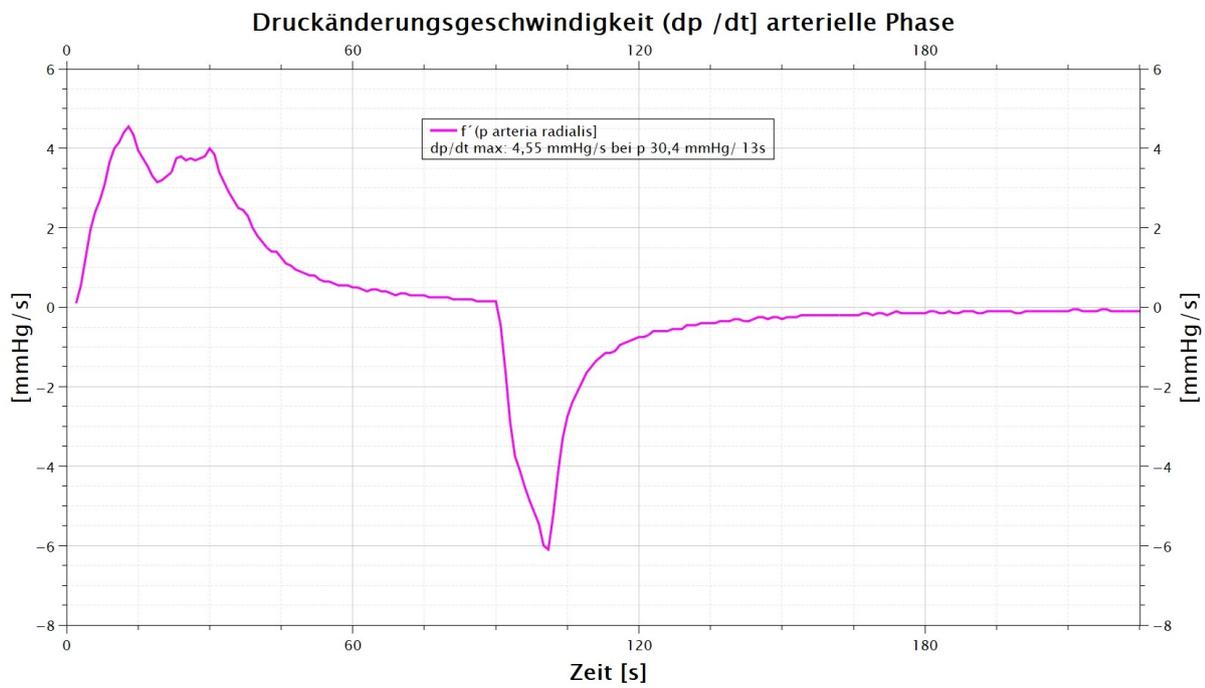


Abbildung 13 dp/dt zu Fallbeispiel 2 (Erläuterung im Text)

Fallbeispiel 3 (Mann, 72a, 91kg, 168cm, postmortales Intervall 3 Tage, Abbildung 14): Auch hier zeigt sich ein Kurvenverlauf mit steilem Druckanstieg. Es fällt allerdings eine Verzögerung von ca. 30 Sekunden auf, bevor es zu einem relevanten arteriellen Druckanstieg kommt. Ein kurzes Abfallen und dann Fortsetzen des Druckanstieges ist zwischen 45 und 65 Sekunden nach Beginn der Perfusion zu beobachten. Der maximale arterielle Druck erreicht 89,2 mmHg, venös 1,7 mmHg. Der arterielle Residualdruck bei 255 s liegt bei 13,5 mmHg, der venöse Druck bei 1,7 mmHg.

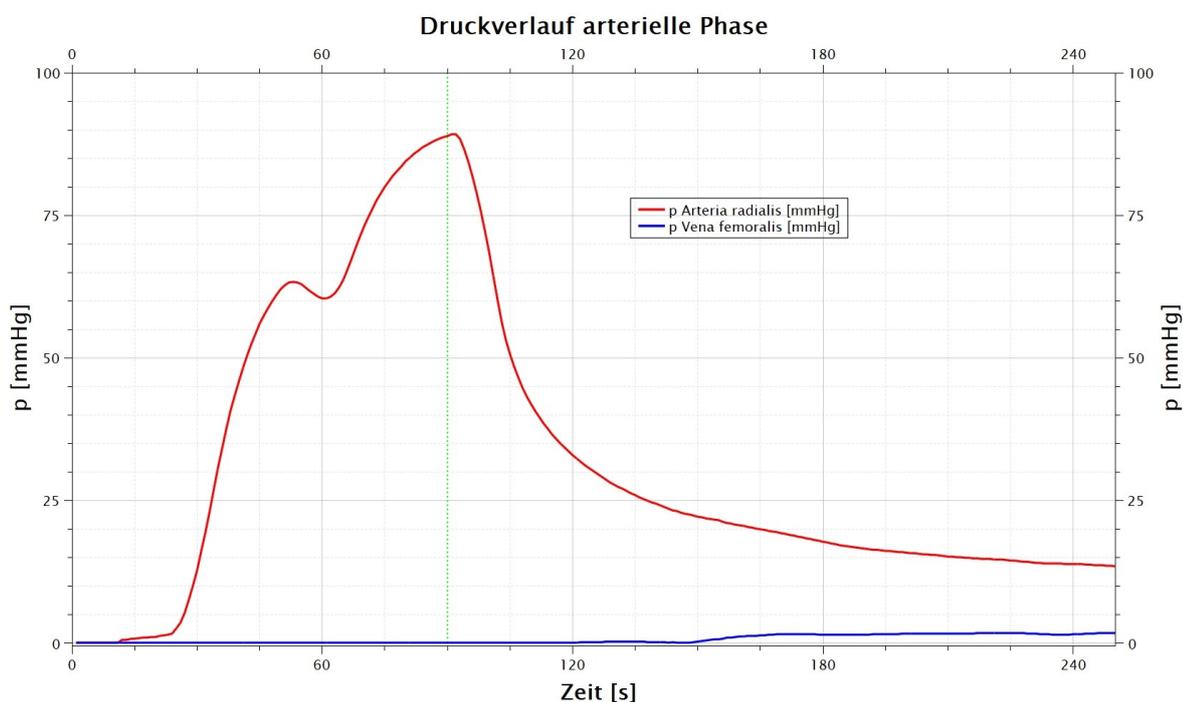


Abbildung 14 Arterielle Phase Fallbeispiel 3, $P_{max\ art}$ 89,2 $p_{max\ ven}$ 1,7, $dp/dt_{max\ art}$ 3,85 mmHg/s, $dp/dt_{min\ art}$ -4,15 mmHg/s (Mann, 72a,91kg,168cm, postmortales Intervall 3 Tage), Erläuterung im Text.

Der Druckanstieg beträgt maximal 3,85 mmHg/s und nähert sich gegen Ende 0 mmHg/s. Inwieweit kleinste Druckabfälle noch auftreten, ist mit der angewandten Methode, ggf. auch aufgrund zu kurzer Messdauer zunächst nicht möglich.

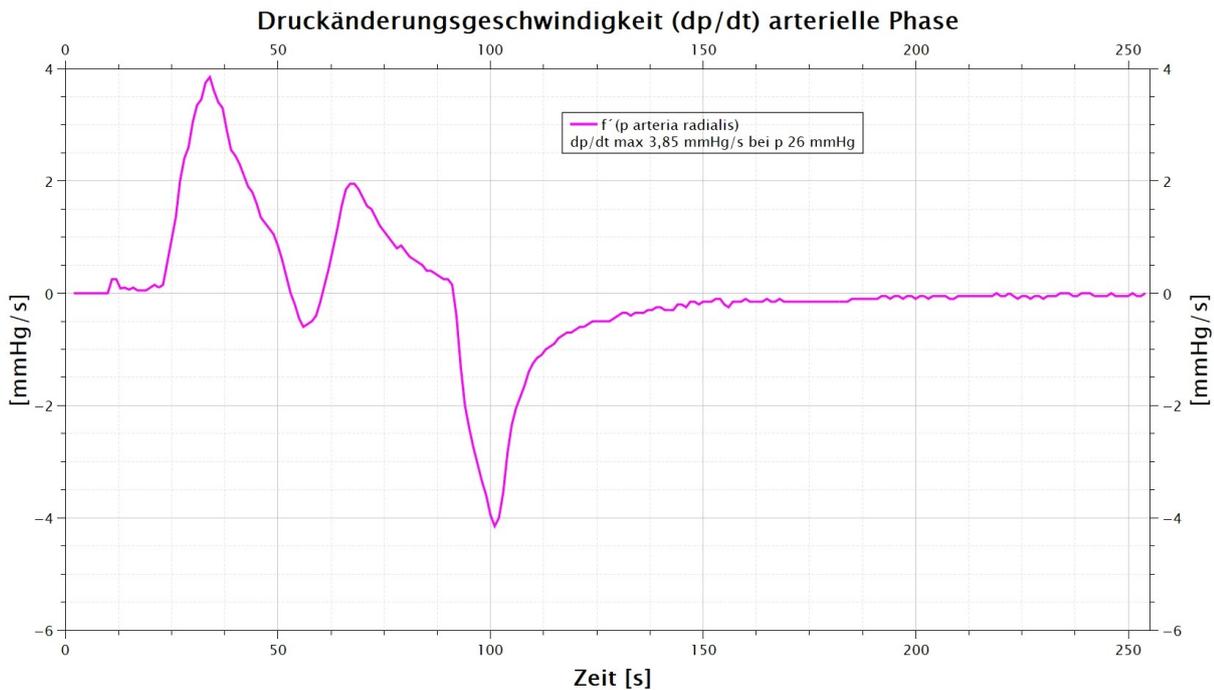


Abbildung 15 dp/dt zu arterieller Phase Fallbeispiel 3

3.4.2 Druckverhältnisse bei postmortalen venöser Perfusion (venöse Phase)

Fallbeispiel 1 (Mann, 54a, 78kg, 175 cm, Postmortales Intervall 2 Tage Abbildung 16): Für die venöse Phase zeigt sich ein arterieller Spitzendruck von 76,8 mmHg. Zeitgleich erreicht der venöse Druck einen maximalen Wert von 13 mmHg bei Abschluss der venösen Perfusion, der dann kontinuierlich weiter steigt, gegenläufig zum kurz danach beginnenden negativ exponentiell erscheinenden Abfall des arteriellen Drucks. Am Ende der Phase ist arteriell noch ein Druck von 44,9 mmHg, venös von 20,1 mmHg zu messen. Der arterielle Druckanstieg ist, trotz venöser Injektion, bereits unmittelbar mit Beginn der Perfusion zu beobachten, der venöse erst deutlich verzögert. Es zeigt sich ein auffallend zweigipfliger Verlauf der arteriellen Kurve, der sich in der venösen Druckkurve ebenfalls findet. Hier ist noch zu diskutieren, ob sich eine Erklärung finden lässt, oder ob es sich um ein Artefakt, einen Messfehler oder ein noch zuzuordnendes Phänomen handelt. (Anmerkung: Es gibt in der Literatur Hinweise, dass der Druckabfall mit Verschlussdrücken erklärbar ist, siehe Diskussion)

Es zeigt sich eine Annäherung der residualen Drücke im Verlauf mit fallendem arteriellem und steigendem venösem Druck.

Die Druckänderungsrate Dp/dt für den venösen Druck erreicht hier maximal $0,3 \text{ mmHg/s}$, für den arteriellen Druck maximal $0,75 \text{ mmHg/s}$.

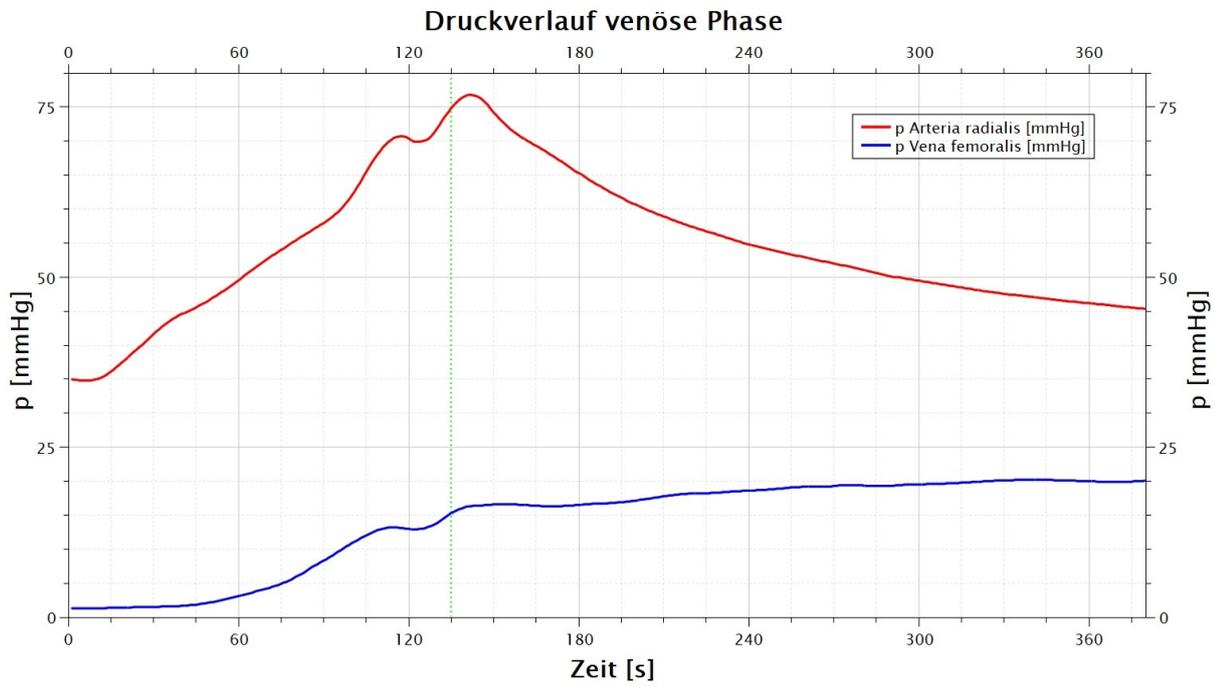


Abbildung 16 Druckkurve venöse Phase Fallbeispiel 1 (Mann, 54a, 78kg, 175 cm, Postmortales Intervall 2 Tage)

Fallbeispiel 2 (Frau, 68a, 56kg, 164 cm, postmortales Intervall 3 Tage, Abbildung 17). Für die venöse Phase zeigt sich ein arterieller Spitzendruck von 62,5 mmHg. Zeitgleich erreicht der venöse Druck einen maximalen Wert von 56,1 mmHg bei Abschluss der venösen Perfusion. Am Ende der Phase ist arteriell noch ein Druck von 37,5 mmHg, venös von 22,1 mmHg zu messen. Dp/dt venös erreicht bis zu 1,85 mmHg/s, Dp/dt zeigt arteriell bis zu 0,45 mmHg/s. Der arterielle Druckanstieg ist, obwohl hier eine venöse Injektion erfolgt, ca. 4 s nach Beginn der Perfusion zu beobachten, der venöse erst 13s nach Beginn der Perfusion.

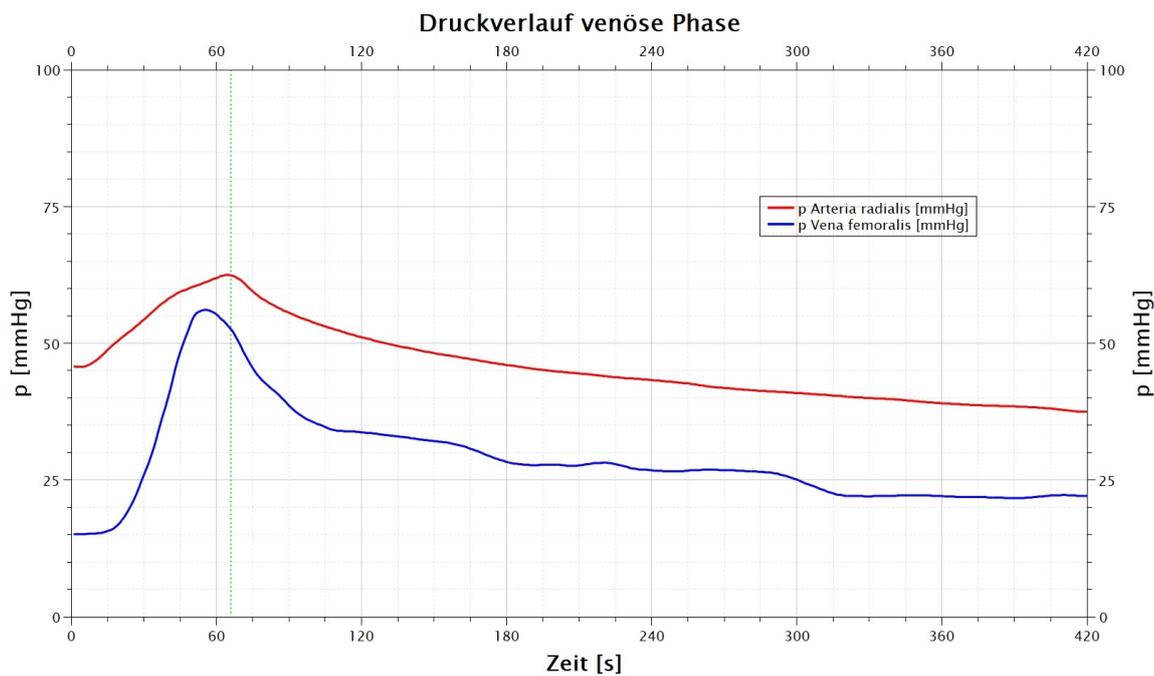


Abbildung 17 Venöse Phase Fallbeispiel 2 (Frau, 68a, 56kg, 164 cm, postmortales Intervall 3 Tage)

Fallbeispiel 3 (Mann, 72a, 91kg, 168cm, postmortales Intervall 3 Tage, Abbildung 18). Der venöse Druck steigt bis zu einem Wert von 67,2 mmHg an, arteriell werden maximal 24,4 mmHg erreicht. Es verbleiben Residualdrücke am Ende der Phase von 32 mmHg venös und 11,8 mmHg arteriell. Venös lässt sich eine maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit von 0,95 mmHg/s feststellen. Der venöse Druck steigt erst nach 17 s relevant an, während sich arteriell bereits nach 10 s ein moderater Anstieg verzeichnen lässt.

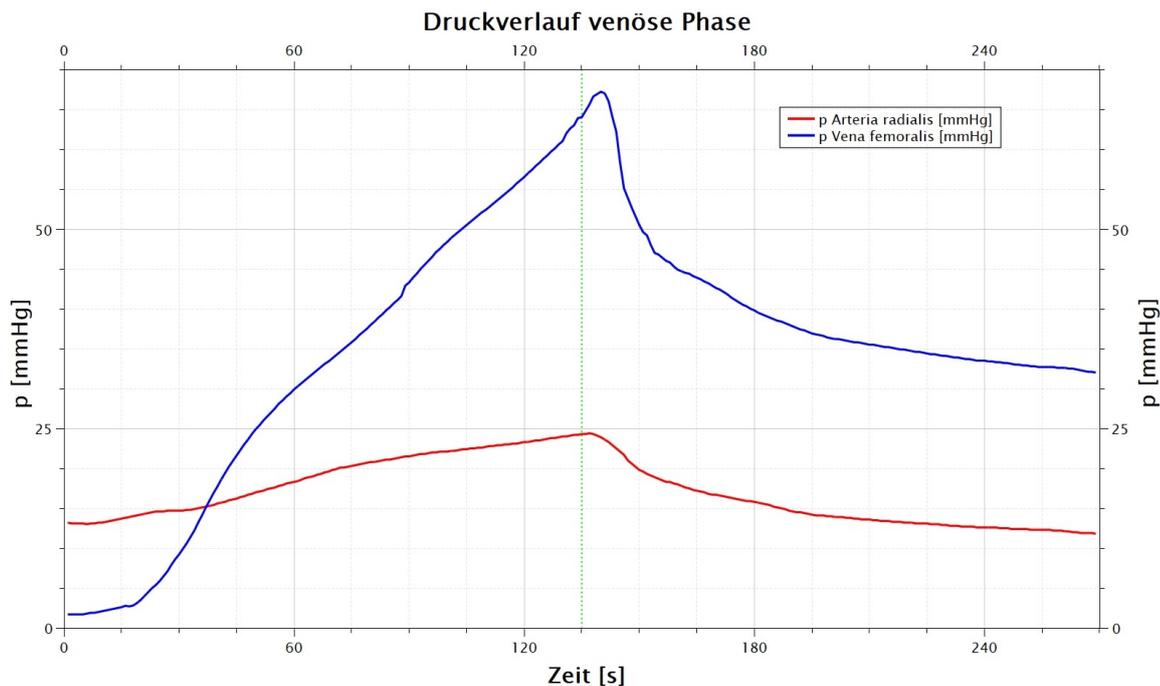


Abbildung 18 Venöse Phase Fallbeispiel 3 (Mann, 72a,91kg,168cm, postmortales Intervall 3 Tage)

3.4.3 Druckverhältnisse bei postmortaler Zirkulation (dynamische Phase)

Fallbeispiel 1 (Mann, 54a, 78kg, 175 cm, Postmortales Intervall 2 Tage, Abbildung 19): Die dynamische Phase erzeugt einen arteriellen Spitzendruck von 98,5 mmHg. Hier zeigt sich ein paralleler venöser Druckanstieg bis auf 30 mmHg. Dp/dt erreicht arteriell einen maximalen Wert von 1 mmHg/s, fällt aber bis auf -1,6 mmHg/s. Am Ende des Messzeitraums von 453 Sekunden zeigen sich noch ein arterieller Druck von 36,3 mmHg und ein venöser Druck von 22 mmHg. Zu beachten sind die am Anfang der Phase noch bestehenden Residualdrücke der venösen Phase.

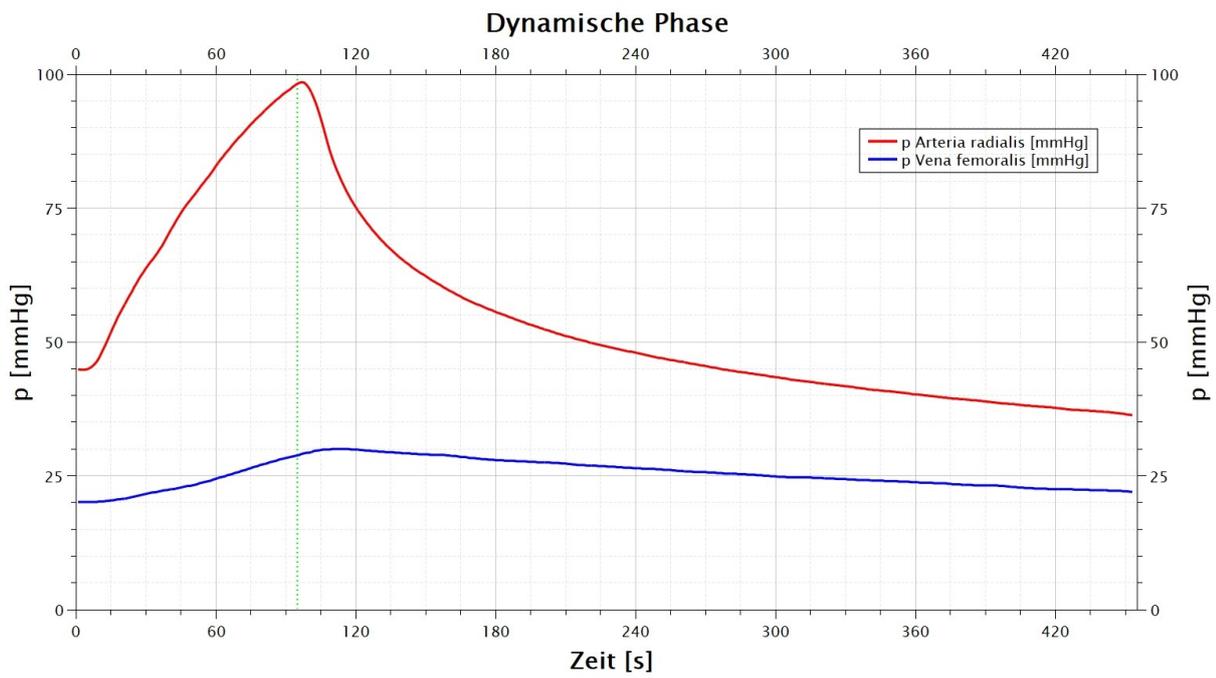


Abbildung 19 Dynamische Phase Fallbeispiel 1 (Mann, 54a, 78kg, 175 cm, Postmortales Intervall 2 Tage)

Fallbeispiel 2 (Frau, 68a, 56kg, 164 cm, postmortales Intervall 3 Tage, Abbildung 20): Die dynamische Phase erzeugt einen arteriellen Spitzendruck von 57,8 mmHg, der nach 20 s erreicht wird. Es zeigt sich ein langsamer venöser Druckanstieg bis auf 23,8 mmHg, der aber erst am Ende erreicht wird. Wie in anderen Fällen, kommt es zu einem weiteren Druckanstieg im venösen System, der zu beobachten ist, wenn der arterielle Druck deutlich über dem venösen liegt. Diese Beobachtung ergab sich erst im Lauf der Versuche und wurde daher zunächst nicht weiter untersucht. Dp/dt erreicht arteriell einen maximalen Wert von 2,95 mmHg/s. Am Ende des Messzeitraums verbleibt ein arterieller Druck von 42,2 mmHg. Der venöse Druck reagiert etwas verzögert, aber deutlich auf die arterielle Perfusion. Arterieller und venöser Druck zeigen gegenläufige Druckänderungen. Die verkürzte Perfusion ergibt sich aus einem Schlauchdefekt nach 11 s, die Messung wurde jedoch weitergeführt. Das infundierte Volumen beträgt 73 ml.

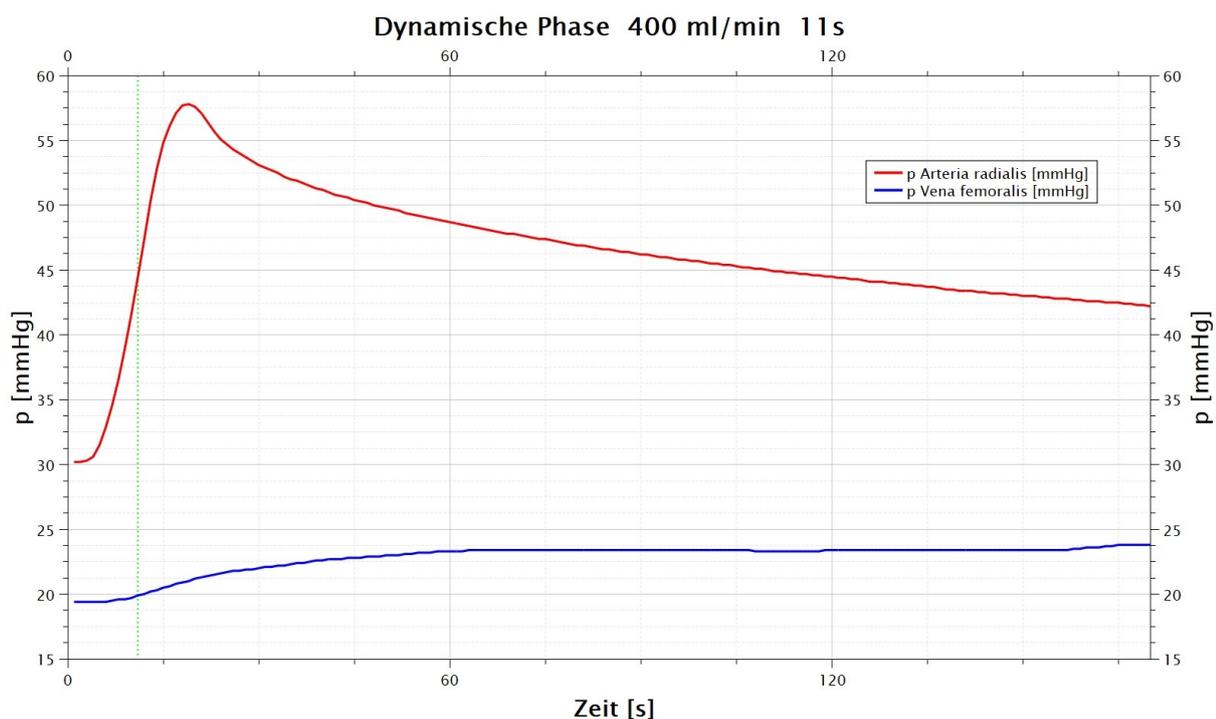


Abbildung 20 Dynamische Phase Fallbeispiel 2. Vorzeitiger Abbruch aufgrund Schlauchdefekt nach 11s (Frau, 68a, 56kg, 164 cm, postmortales Intervall 3 Tage)

Fallbeispiel 3 (Mann, 72a, 91kg, 168cm, postmortales Intervall 3 Tage, Abbildung 21): In der dynamischen Phase entsteht ein arterieller Maximaldruck von 42,8 mmHg, venös von 33 mmHg. Der arterielle Druckanstieg liegt maximal bei 0,5 mmHg/s. Es verbleibt ein Residualdruck am Ende der Messdauer von 16,6 mmHg und venös von 29,7 mmHg. Es zeigt sich geringer Anstieg in der venösen Messung, bei ca. 22 s, kurz nach Überschreiten eines Drucks von ca. 30 mmHg, gefolgt von einem stetigen Abfall. Der arterielle Druck steigt nahezu linear an und fällt negativ exponentiell ab.

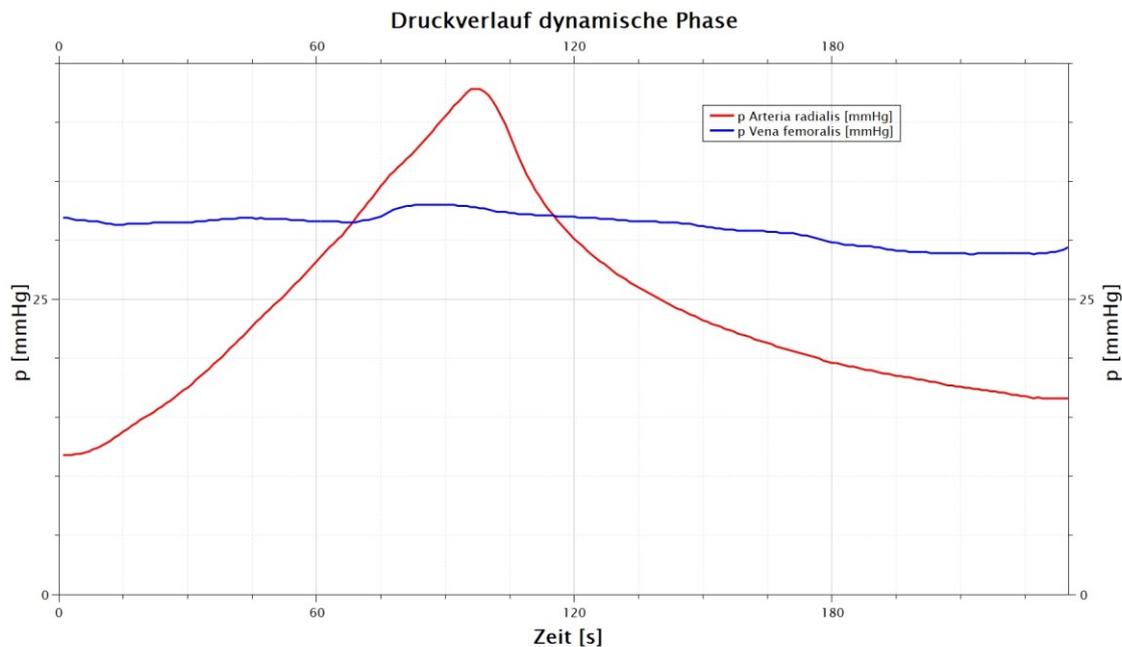


Abbildung 21 Dynamische Phase Fallbeispiel 3 (Mann, 72a, 91kg, 168cm, postmortales Intervall 3 Tage)

3.4.4 Druckverhältnisse während der CT-Akquisition

Die Durchführung der CT erfolgt mit Ausnahme der dynamischen Phase unmittelbar nach der Applikation des Kontrastmittels. Hierbei ist ein exakter Zeitpunkt nur insoweit festgelegt, als in den angewandten Protokollen die Bildakquisition mit dem Pumpenstopp –d.h. mit Ende der Perfusion starten soll (Grabherr et al. 2018b). Somit sind die Druckverhältnisse unmittelbar nach der Perfusion von Interesse. Die jeweilige Akquisition erfolgt bei der arteriellen und venösen Phase der MPMCTA unmittelbar nach Abschluss der Injektion des Kontrastmittels, wobei der Start hier manuell erfolgt, im Idealfall also mit nur kurzer Verzögerung (Grabherr et al. 2016). Da die verschiedenen Institutionen, die an der Multicenter-Studie beteiligt waren, über verschiedene CT-Geräte verfügen, unterscheiden

sich auch die entsprechenden Scan-Parameter (Grabherr et al. 2018b), so dass hier die hiesigen Parameter für die weitere Betrachtung unterstellt werden, die sich aber für Geräte mit 64 Zeilen ohnehin kaum unterscheiden. Entscheidender Parameter für das erfasste Scanvolumen pro Zeit ist die Vorschubgeschwindigkeit des CT-Tisches. Diese beträgt bei dem in München verwendeten Gerät 19,2 mm/s. Zur exemplarischen Betrachtung wurde die durchschnittliche Länge vom Scheitel bis inclusive des Beckens mit 100 cm angenommen, was somit gut dem Bevölkerungsdurchschnitt entspricht (Voigt 2009) und alle wesentlichen Organsysteme mit beinhaltet. Es ist klar, dass dies zunächst nicht für den Vergleich peripherer vaskulärer Läsionen herangezogen werden kann. Somit ergibt sich, dass der arterielle bzw. venöse Druckverlauf für eine Zeit von $1000 \text{ mm} / 19,2 \text{ mm/s}$ entsprechend ca. 52 Sekunden, zu betrachten ist.

3.4.5 Druckverlauf nach Perfusion

Die Durchführung der arteriellen und venösen Phase entspricht einem Volumen von insgesamt 3000 ml öligem Kontrastmittel. Schon allein diese Volumenlast muss einen hydrostatischen Druck erzeugen. Während der Perfusion kommen hydrodynamische Effekte durch die aktive Rollerpumpe hinzu, die die oben schon berichteten Druckveränderungen erzeugen. Im arteriellen Schenkel zeigt sich bei allen durchgeführten Messungen, dass der Druckabfall nach vollständiger Injektion sehr rasch erfolgt und dann in einen deutlich langsameren Druckabfall übergeht, der sich asymptotisch einem noch zu definierenden Plateau nähert. Es liegt nahe, dass dieses Plateau durch den hydrostatischen Druck des insgesamt eingebrachten Volumens bestimmt wird.

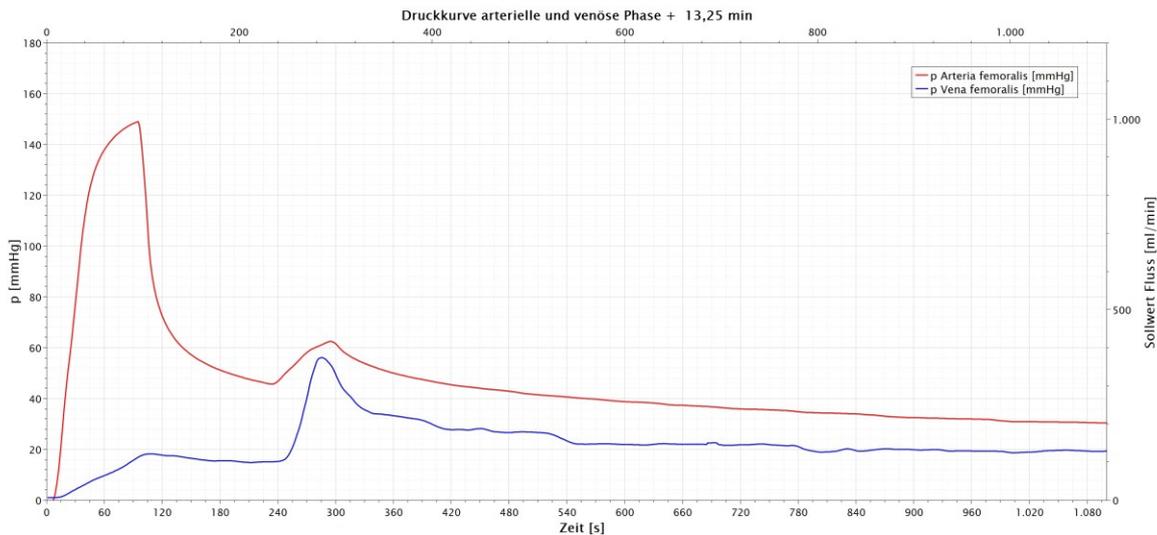


Abbildung 22 Weiterlaufende Druckaufzeichnung über 13,25 Minuten nach arterieller und venöser Perfusion:

Abbildung 22 zeigt eine längere Druckaufzeichnung der arteriellen und venösen Drücke, nachdem das arterielle System und das venöse System perfundiert wurden. Es gab keine Bewegungen des Leichnams im Beobachtungszeitraum. Ab dem Perfusionsende wurde die Messung für weitere 13,25 Minuten aufgezeichnet. Gegen Ende des beobachteten Zeitraums stellen sich 30 mmHg arteriell und 19 mmHg venös ein. Der arterielle Wert ist über die letzte Minute konstant, wobei aber nicht auszuschließen ist, dass noch ein weiterer Druckabfall stattfindet, der in diesem Zeitfenster nicht erfassbar ist. Der Gesamtverlauf der arteriellen Kurve legt dies allerdings nahe, da sich ein asymptotisches Bild des Kurvenverlaufs zeigt. Es ist auch beachtenswert, dass sich arteriell ein stetiger, sich langsam abflachender Druckabfall messen lässt, während der venöse Messwert deutliche Schwankungen aufweist. Der venöse Wert verläuft wesentlich „unruhiger“, man kann bei genauer Betrachtung eine Phase mit deutlichen Schwankungen der Rate des Druckabfalls erkennen – die Kurve unduliert zwischen 320 und 540 s deutlich – und eine weitere Phase zwischen 540 und ca. 780 s in der sich fast ein Niveau bei ca. 22 mmHg einstellt, bis sich dann am Ende 19 mmHg messen lassen. Ein offensichtlicher Grund für diese unterschiedlichen Charakteristika ist zunächst nicht erkennbar. Gleichwohl zeigt sich dieses venöse Phänomen schon beim Abklingen des Drucks der arteriellen Phase, in Abbildung 22 zwischen ca. 90 und 240 s zu sehen. Auch hier verläuft die arterielle Kurve stetig und ohne Schwankungen – an einen negativ exponentiellen Verlauf erinnernd – während es im venösen System regelmäßig zu Undulationen kommt.

3.5 Volumina und Perfusionsgeschwindigkeiten

Um die dynamische Phase besser evaluieren zu können, insbesondere im Hinblick auf die Entwicklung eines druckkontrollierten Modus, wurden die Flussraten variiert.

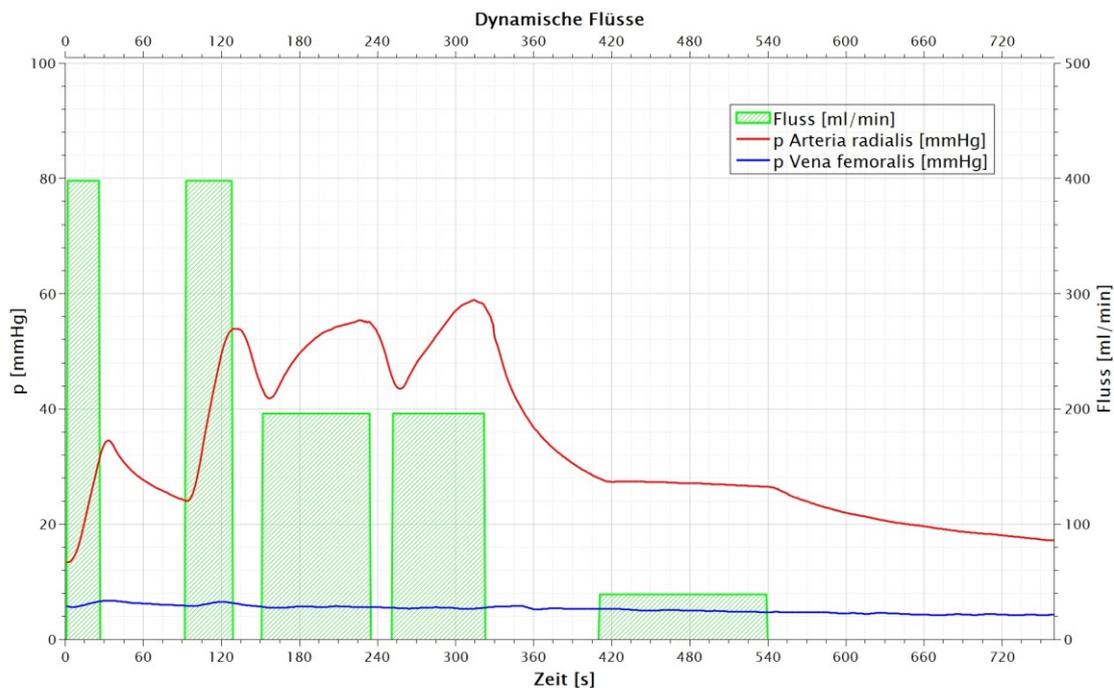


Abbildung 23 Drücke bei unterschiedlichen Flüssen der dynamischen Phase (Mann, 38a, 80 kg, 175 cm, postmortales Intervall 2 Tage)

Abbildung 23 illustriert die aufgezeichneten Drücke bei Flüssen von 400 ml/min über 25 und 35 Sekunden, 200 ml/min über 80 und 70 Sekunden und schließlich bei 40 ml/min über 128 Sekunden. Dieser Versuch wurde im Anschluss an die arterielle und venöse Phase durchgeführt, somit sind bereits eine deutliche Füllung und ein erhöhter arterieller Druck von 13 mmHg und venöser Druck von 6 mmHg zu Beginn gegeben. Die Zeitdauern und Flussraten werden sukzessive an das Druckverhalten angepasst. Es zeigt sich, dass höhere Drücke auch zu rascherem Druckabfall führen. Je kürzer die Pausen der Perfusion, desto schneller lässt sich wieder ein höherer arterieller Druck erreichen. Es werden Spitzenwerte der einzelnen Perfusionen von respektive 34, 54,58 und 27 mmHg erreicht. Gleichartig verhält sich der maximale Druckanstieg (dp/dt), der jeweils 1,0; 1,35; 0,45 und 0,40 mmHg/s beträgt.

Ein Fluss von 40 ml/min reicht aus, um einen Druck von etwa 27 mmHg im arteriellen Schenkel nahezu konstant – der Druckabfall beträgt hier im Mittel 0,2 mmHg/s - zu halten. Trotz der repetitiven Volumenzufuhr über die arterielle Perfusion zeigt sich venös ein langsamer Netto-Druckabfall, der gegen Ende des Versuches bei 4 mmHg liegt. Signifikante venöse Druckänderungen sind – bei diesen Volumina - nicht zu beobachten. Sie sind aber bei höheren Volumina bzw. Flüssen in den anderen Phasen zu beobachten, was einen Ansatz bietet, den „Verbleib“ des Kontrastmittels zu diskutieren.

Dynamische Bildgebung

Abbildung 24 gibt die einzelnen Bilder wieder. Diese wurden aus dem zugehörigen „Film“ der dabei gespeichert wird extrahiert. Erkennbar ist die gute Perfusion der Koronarien mit Darstellung von Hauptstamm und aller 3 Hauptäste. Am Beispiel des linken Hauptstamms zeigt sich die Problematik des aktuellen MPMCTA-Protokolls. Dieser ist zunächst im 12. Bild gut kontrastiert, dagegen ist diese gute Visualisierung im 16. und letzten Bild bereits wieder verschwunden.

Beachtenswert ist in dieser Sequenz ebenfalls die erhaltene Funktionsfähigkeit der Aortenklappe und die zunehmende Dehnung der Aorta ascendens.

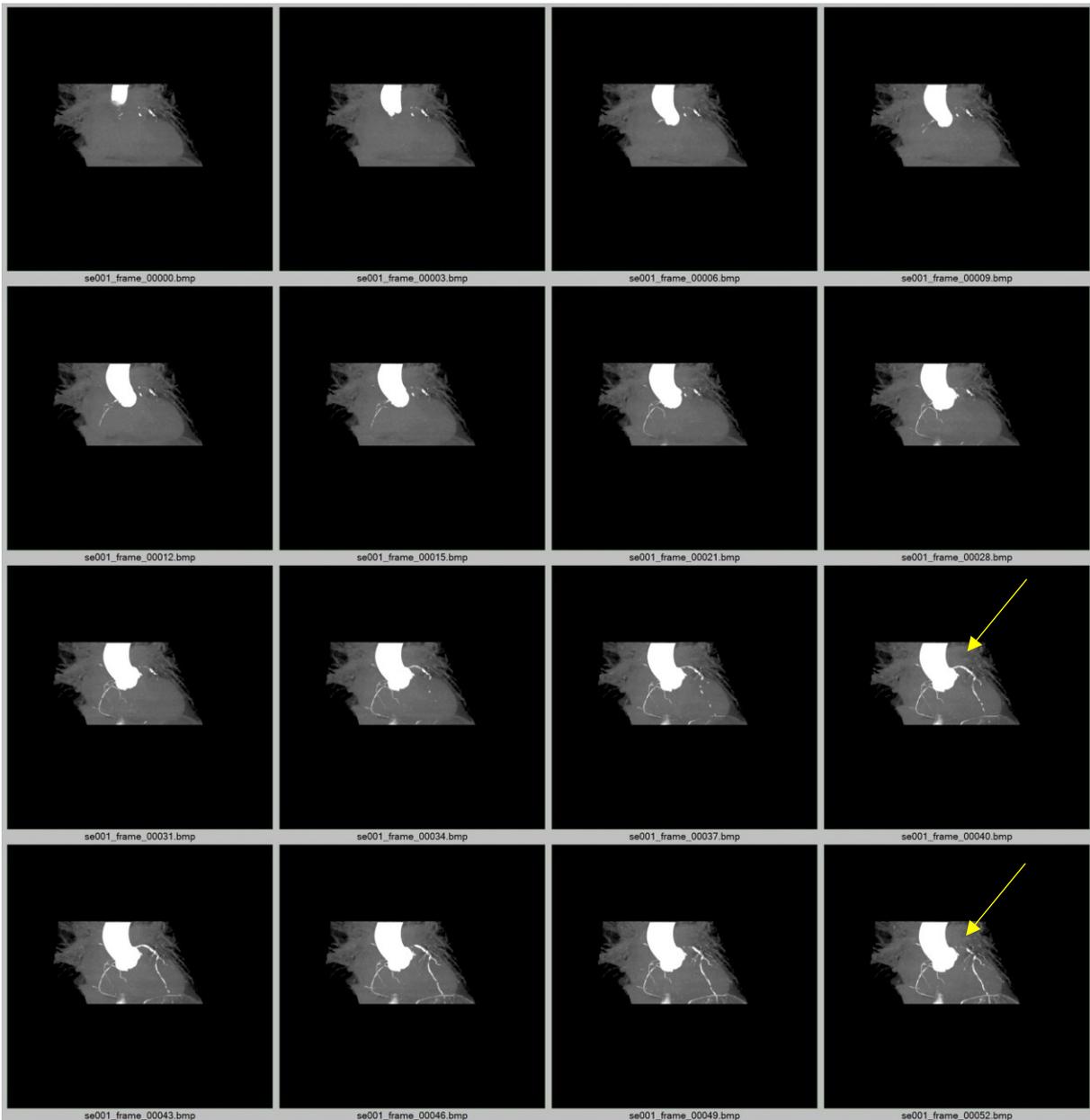


Abbildung 24 Shuttle Mode des Herzens, Auszugsweise Bilder von oben links nach unten rechts, Bolustracking im Apex des Aortenbogens während arterieller Phase mit Threshold 80 HU, arterielle Phase MPMCTA.

3.6 Zusammenfassung der Ergebnisse:

- Das entwickelte CAAD koppelt die postmortale Perfusion mit Kontrastmitteln für CT-Angiographien mit der Messung von intravasalen Drücken.
- Variierbar sind Kontrastmittelstrom, Volumen und Perfusionsdauer. Das System ist so entworfen, dass eine volumen- und druckkontrollierte Perfusion möglich ist.

Das System ist somit in der Lage, die Perfusionsparameter individuell anzupassen.

- An den untersuchten Leichen mit einem postmortalen Intervall von bis zu 3 Tagen ist eine kontinuierliche arterielle und venöse Druckmessung während und nach Perfusion mit lipophilem Kontrastmittel möglich.
- Im arteriellen Schenkel ist ein erfassbarer Messbereich von 0-200 mmHg, im venösen System von 0-100 mmHg bei der MPMCTA sinnvoll
- Die Messungen erlauben dezidierte Aussagen über die bei der MPMCTA auftretenden Drücke und deren Dynamik. Sie erlauben eine Beschreibung des Druckaufbaus und Druckabfalls, von Spitzendrücken im postmortalen Gefäßsystem sowohl während der Applikation des Kontrastmittels als auch während der Akquisition der CT-Bilder.
- Es zeigen sich arterielle maximale Drücke bei arterieller Perfusion von bis zu 156 mmHg.
- Es zeigen sich venöse maximale Drücke bei venöser Perfusion von bis zu 67 mmHg.
- Es zeigen sich erhebliche Unterschiede der Druckwerte und Druckspitzen bei unterschiedlichen Leichen, aber prinzipiell gleichartige Druckverläufe.
- Es kommt zu raschen Druckabfällen im arteriellen und venösen Schenkel mit dem Stopp der Perfusion, wobei der Druckabfall arteriell erwartungsgemäß deutlicher ausgeprägt ist als venös, trotz des höheren venös perfundierten Volumens.
- Die postmortale Füllung des Gefäßsystems mit lipophilem Kontrastmittel führt zu anhaltenden Druckerhöhungen in den Gefäßen, die selbst nach über 13 min noch arteriell 30 mmHg und venös 19 mmHg erreichen. Hierbei zeigt der aufgezeichnete Verlauf, dass offenbar ein langsamer Druckausgleich zwischen arteriellem und venösem System stattfindet.
- Die kontinuierliche Messung intravasaler Drücke während der PMCTA eröffnet die Möglichkeit, den während der Bilderfassung herrschenden Druck mit der diagnostischen Aussagekraft zu vergleichen.
- Bereits mit relativ niedrigem injizierten Volumen zeigen sich arteriell nur minimal verzögerte, rasche, deutliche Druckanstiege, die rasch das Niveau von physiologischen arteriellen Mitteldrücken überschreiten.

- Demgegenüber kommt es mit dem Ende der arteriellen Perfusion zu einem überaus raschen Druckabfall, der möglicherweise das Zeitfenster definiert in dem eine suffiziente Darstellung der Gefäße während der Akquisition des CT möglich ist.
- Es zeigen sich „passive“ bzw. am ehesten als indirekte Druckveränderungen zu bezeichnende Effekte im jeweils nicht direkt perfundierten Schenkel des Gefäßsystems. Diese indirekten Druckveränderungen sind nicht einheitlich.
- Die Druckkurven zeigen teilweise Schwankungen in Form von Unterbrechungen des sonst konstanten Druckverlaufs beim Druckaufbau und -abfall, die sowohl arteriell als auch venös zu beobachten sind.

4 Diskussion

4.1 PMCT und PMCTA in der Rechtsmedizin – Artefakte und offene Fragen zur Physiologie

Die Anwendung von Röntgenstrahlen für forensische Zwecke ist kaum jünger als ihre ersten klinischen Untersuchungen, wobei die Lokalisation von Projektilen zunächst sowohl klinische, als auch forensische Fragestellungen beantworten kann (Brogdon 2011). Die erforderliche Kooperation von Rechtsmedizin und Radiologie zeigt sich aber auch bei zahlreichen anderen Fragestellungen, insbesondere bei Kindesmisshandlungen. Dabei bestehen wesentliche Unterschiede in der Interpretation und Herangehensweise. Dies ist unterschiedlichen Aspekten geschuldet. Klinische Fragestellungen haben Konsequenzen für die Behandlung als übergeordnete Frage zu berücksichtigen, mithin somit das Interesse des Patienten, während rechtsmedizinisch-gutachterliche Fragestellungen geprägt sind von den hohen Beweisanforderungen des Strafrechts, bei denen „kein vernünftiger Zweifel“ der anzusetzende Maßstab für Schlussfolgerungen ist (Heinze und Dedouit 2022). Postmortale Untersuchungen zeigen darüber hinaus zahlreiche Veränderungen, die für die korrekte Interpretation von Bedeutung sind. Die Ausprägung von inneren Leichenflecken, mit entsprechenden Dichteanhebungen im CT in den abhängigen Partien der inneren Organe, Fäulnisveränderungen mit entsprechender Gasbildung, der Kollaps von großen Gefäßen

haben zwar bildliche Verwandtheit mit klinischen Bildern, sind aber postmortal vollständig eigene Entitäten, z.T. auch mit spezifisch forensischen Aspekten (Fischer 2022; Fischer et al. 2012).

1971 wird der erste Patient mit einem Computertomographen untersucht, dessen Entwicklung Godfrey Hounsfield und Allan Cormack zu verdanken ist (Caroline Richmond 2004). Die Anwendung der Computertomographie für postmortale Untersuchungen war somit nur eine Frage der Zeit, die der Literatur unseres Wissens nach 1994 zum ersten Mal zu entnehmen ist (Donchin et al. 1994), nahezu analog zur konventionellen Röntgentechnik wieder in einem klinisch-forensischen Grenzgebiet, der Anwendbarkeit der CT bei Traumapatienten. Ab diesem Zeitpunkt erscheinen zahlreiche Arbeiten, die die Stärken und Schwächen der PMCT diskutieren, wobei eine wesentliche Schwäche die Diagnose des plötzlichen Herztodes und der damit assoziierten Erkrankungen darstellt (Saunders et al. 2011). Demgegenüber ist die klinische CT-basierte Koronarangiographie als aussagekräftiges Instrumentarium mit hoher Sensitivität und Spezifität und sehr hohem negativ prädiktivem Wert etabliert (Winchester et al. 2010; Ghekiere et al. 2017). Durch die postmortale Einbringung von Kontrastmittel (Ross et al. 2008; Grabherr et al. 2008; Jackowski et al. 2008b; Jackowski 2005) ist eine Darstellung der Gefäße auch im PMCT möglich. Dennoch zeigt sich, dass die Verteilung des Kontrastmittels bei nicht kontinuierlicher Perfusion ungleichmäßig ist und erhebliche Abhängigkeiten von der Körperregion und der Lage der einzelnen Organe aufweist (Jackowski et al. 2008b). Gefäßläsionen wie Arteriosklerose werden in diesen Arbeiten zunächst nicht näher diskutiert. Wesentliche Weiterentwicklung ist dann die Entwicklung der mehrphasigen postmortalen CT-Angiographie (MPMCTA) (Grimm et al. 2014; Grabherr et al. 2011), die Probleme der Kontrastmitteldistribution und der Differenzierung von Befunden und Artefakten durch 3 separate Phasen mit arterieller, venöser und sog. dynamischer Kontrastmitteleinbringung angeht. Die Leistungsfähigkeit des Verfahrens, insbesondere im Vergleich zur konventionellen Autopsie, ist in einer Multicenterstudie mit 500 Fällen belegt (Grabherr et al. 2018b), wobei bei Gefäßläsionen eine weit überlegene Sensitivität gegenüber der konventionellen Autopsie zum Tragen kommt. Dies gilt sowohl für kleine Läsionen – z.B. Punktionen - , bei denen die autoptische Darstellung naturgemäß schwierig bis unmöglich ist, aber auch bei großen Defekten, wie Aortenrupturen, bei denen die genaue Lokalisation und z.B. der Dissektionsverlauf wesentlich besser beurteilt werden können.

Gleichwohl gibt es immer wieder Berichte, die über mögliche Probleme und die Limitierungen der postmortalen Angiographiemethoden berichten bzw. diese – wenn auch teilweise nur theoretisch - andiskutieren. Berger et al diskutieren eine intraperikardiale Ruptur der Vena cava, die sie auf hohen venösen Injektionsdruck mit einer sog. Virtangio-Maschine (Fumedica, Uri, CH), jedoch ohne Angabe eines intravaskulären Drucks zurückzuführen glauben (Berger et al. 2013). Saunders et al diskutieren über Befürchtungen, dass es bei einer postmortalen „targeted“ Angiographie der Koronarien zur Abschwemmung von vitalen Thromben kommen könnte (Saunders et al. 2011). O’Donnell berichtet über 136 PMCTA bei einer Komplikationsrate von 39% und führt hierbei eine mit 30% im Vordergrund stehende ungenügende Füllung der zerebralen Arterien auf, aber auch nicht korrekte Kanülierungen (Verwechslungen), traumatische Rupturen durch die Kanülierung der femoralen Gefäße, iatrogene arterielle Rupturen durch Überdehnung und traumatische Dissektionen der Aorta auf (O’Donnell 2013). Die mangelhafte Füllung der zerebralen Gefäße wird hierbei als wesentlicher Schwachpunkt, besonders bei der Diagnostik von subarachnoidalen Blutungen gesehen, wobei der erhöhte intrakranielle Druck hier als möglicher Faktor diskutiert wird.

Spezifisch mit der MPMCTA beschreiben Bruguier et al mögliche Artefakte und Fehlerquellen (Bruguier et al. 2013). Sie gehen bei 54 MPMCTA auf Kontrastmittelaustritte und Anreicherungen insbesondere im Gastrointestinaltrakt ein, Schichtungsartefakte und durch Probenentnahmen entstandene Artefakte. Füllungsdefekte in den Gefäßen werden hier systematisch untersucht und ein Einfluss des BMI (body mass index) belegt. Es wird gezeigt, dass eine komplette venöse Kontrastierung signifikant mit einem niedrigerem BMI verknüpft ist, umgekehrt eine insuffiziente Darstellung der Gefäße häufiger bei höherem BMI auftritt. Die zerebralen arteriellen Gefäße werden in dieser Arbeit – im Gegensatz zu Berger und O’Donnell - als regelmäßig vollständig kontrastiert beschrieben. Zurückgeführt wird dies auf die anatomischen Unterschiede, mit höherer Drucktoleranz der Arterien und höherer Kapazität und gleichzeitig Empfindlichkeit der Venen. Als schwierig zu interpretieren wird das Auftreten von Füllungsdefekten in den Gefäßen beschrieben, da die Differenzierung von Verschlüssen von postmortalen Artefakten schwierig sei und diese nur über die verschiedenen Phasen der MPMCTA unterscheidbar seien von postmortalen Artefakten, d.h. Leichengerinnseln. Eine spezifische Betrachtung von Veränderungen während der MPMCTA oder den auftretenden Drücken findet sich bei Bruguier et al nicht.

Vor dem Hintergrund der hohen Prävalenz der koronaren Herzerkrankung und ihrer steigenden Inzidenz (Chugh et al. 2008) , die eng mit dem Anstieg von kardial bedingten Todesfällen verknüpft ist und besonders der hohen Inzidenz des plötzlichen Herztodes bei Patienten mit STEMI (ST-elevation myocardial infarction) und NSTEMI (non-ST-elevation myocardial infarction) (Koivunen et al. 2023) ist die Diagnostik des Herzens und der Koronarien von besonderer Bedeutung bei postmortalen Angiographien. Trotz zahlreicher vielversprechender Ansätze der postmortalen Bildgebung mit PMCTA und postmortalen Magnetresonanztomographien (PMMR) bestehen aktuell erhebliche Limitationen, die nach wie vor eine histologische Untersuchung für eine belastbare Diagnose erforderlich machen (Michaud et al. 2023). Dies sind laut dieser Publikation die Altersbestimmung von koronaren Verschlüssen, wandständige Thrombosen und die qualitative Diskriminierung von Plaques und anderen Stenosen beispielsweise im Rahmen von Vaskulitiden. Auffallend ist, dass Michaud et al (Michaud et al. 2023) beschreiben, dass es bei der histologischen Bewertung von Stenosen zu einer Überschätzung der Einengung von 25-30% kommt. Der Grund dafür wird in einer postmortalen Schrumpfung bzw. Kontraktion gesehen (Grondin et al. 1974). Trotz des Alters der Studien von Grondin et al haben neuere Betrachtungen keine wesentlichen neuen Aspekte erbracht (Stone und Narula 2013). Für die MPMCTA gelte hierbei, dass Stenosen oder Verschlüsse, die in der arteriellen Phase sichtbar sind, in der dynamischen Phase bestätigt werden müssen und dass „echte“, im Sinne von vitalen Thrombosen durch die postmortale Perfusion nicht disloziert werden, da der Druck während der postmortalen Perfusion geringer sei als beim lebenden Patienten (Michaud und Grabherr 2016; Palmiere et al. 2013). Konkrete Angaben zu den Drücken finden sich allerdings bei diesen Autoren nicht, lediglich die Anmerkung, dass es sich um konstante, niedrige Drücke für die vaskuläre Perfusion handele. Es ist anzunehmen, dass hier auf den von der sog. Virtangio-Maschine gemessenen Perfusionsdruck im Schlauchsystem Bezug genommen wird, wobei sich aber auch dazu keine referenzierten systematischen Untersuchungen finden. Zusammengefasst gibt es unseres Wissens nur Einzelfallberichte und theoretische Überlegungen zu den intravaskulären Druckverhältnissen von postmortalen Ganzkörperangiographien. Dennoch wird aber in den genannten Arbeiten regelmäßig Bezug auf die intravaskulären Druckverhältnisse genommen, sei es weil diese entweder zu hoch seien und deshalb Artefakte hervorrufen könnten oder zu niedrig um diese Artefakte hervorzurufen. Gleichzeitig erscheint es aber auffallend, dass teilweise unscharf getrennt wird, welche Erklärungen für Artefakte oder Füllungsdefekte herangezogen werden. Zum

einen wird auf den – in keiner uns zugänglichen Arbeit tatsächlich gemessenen - intravaskulären Druck Bezug genommen, gleichzeitig aber über Strömungs- bzw. Perfusionsverhältnisse diskutiert, bspw. bei der Darstellung der Hirngefäße. Dies steht den Kenntnissen zur Verteilung von Kontrastmittel beim Lebenden gegenüber, bei dem dies durch das kardiovaskuläre System erfolgt und somit im wesentlichen von genau diesen Parametern der Hämodynamik abhängig ist (Bae 2010). Bei Störungen dieser „Kontrastmittelzirkulation“, z.B. einem niedrigem kardialen Auswurf, kann es zu Artefakten wie u.a. Füllungsdefekten, schlechter Kontrastierung oder falsch detektierten Stenosen kommen (Bae 2010; Bae et al. 1998). Genau diese Artefakte werden aber in den o.g. Arbeiten bei PMCTA beobachtet und diskutiert, ohne dass man genauere Kenntnisse zur postmortalen Kontrastmitteldynamik als Grundlage dafür erhoben hatte. Aus diesem Widerspruch ist abzuleiten, dass als Grundlage zur Analyse des Auftretens von Artefakten in der PMCTA die Parameter erfasst werden müssten, die für die Verteilung des Kontrastmittels im Gefäßsystem durch eine externe Pumpe relevant sind. Mit der Kenntnis dieser Parameter und ihres Verhaltens sollte es dann auch möglich sein, weitere Verbesserungen der Methode der PMCTA zu erarbeiten. Es liegt aus allgemeinen physiologischen Überlegungen heraus auf der Hand, dass die Parameter Volumen, Fluss und Druck, sowie Druckdynamik bzw. Druckgradient zunächst im Vordergrund stehen (Heusch 2019; Pape et al. 2019). Auch die Physiologie bei Reanimationen – die vergleichbar zur PMCTA einen stehenden Kreislauf als Ausgangssituation hat - legt diese Annahme nahe (Lurie et al. 2016).

Aus letzter Arbeit ist hervorzuheben, dass im Zusammenhang mit Reanimationen bekannt ist, dass jede Unterbrechung einer künstlichen Kreislaufferzeugung – vulgo Herz-Druck-Massage – überaus rasch zum Abfall des Blutdrucks und damit zum Stillstand der cerebralen Perfusion führt. Damit ergibt sich die Frage, ob die Bildakquisition nach der Kontrastmittelapplikation die beste Möglichkeit ist, das Gefäßsystem darzustellen, bzw. ob die zu erfassenden Parameter nicht sogar dagegen sprechen. Deutliche Hinweise dafür gibt es bereits, da das Verfahren der MPMCTA eben genau zur Ausschlussdiagnostik von Artefakten die sog. dynamische Phase nutzt. Bei dieser Phase wird während der Akquisition ein Kontrastmittelfluss aufrecht erhalten (Michaud et al. 2015).

Die Anforderungen an eine modifizierte Perfusionsapparatur lassen sich damit zusammenfassen. Zum einen muss eine steuerbare Pumpe vorhanden sein, zum anderen eine entsprechende Druckmessung. Diese beiden Komponenten sind dann so zu koppeln,

dass die Druckmessung während und nach der Perfusion kontinuierlich erfolgt. Die dafür erforderlichen Techniken sind grundsätzlich in klinischen Anwendungen bereits vorhanden. Die Entwicklung der Herz-Lungen-Maschine, bei der externe Pumpen den Kreislauf aufrecht erhalten um operative Eingriffe am Herzen zu ermöglichen, geht auf Gibbon (Gibbon 1937) zurück, dessen Maschine 1953 zum ersten Mal beim Menschen eingesetzt wird (Gibbon 1970). Das grundsätzliche Prinzip der durch externe Pumpen bewirkten Organperfusion wird von Frey 1885 als „Respirationsapparat für isolierte Organe“ bereits deutlich früher beschrieben (Zimmer 2003). Auch die Technik der Rollerpumpe bzw. Rotationspumpe ist bereits älter, das erste Patent lässt sich auf 1855 datieren (Cooley 1987).

Die invasive Druckmessung des Blutdrucks gilt als schnellste und genaueste Messung des systolischen, diastolischen und mittleren arteriellen Blutdrucks, die neben den Druckwerten selbst über die Analyse der Druckkurve auch Aussagen zum Schlagvolumen und zum Volumenstatus geben kann (Bartels et al. 2016).

Um die postmortale Kontrastmitteldynamik zu beschreiben ist es notwendig, die Funktionen der Pumpe und die Erfassung von Fluss, Volumen und Druck so zu integrieren, dass ihre Zusammenhänge beschrieben werden können. Auch die Entwicklung der technischen Umsetzbarkeit der Messungen an Leichen und schließlich die Messungen selbst sind praktisch zu entwickeln. Ergebnis ist, dass unseres Wissens nach zum ersten Mal die Kombination von invasiver Druckmessung und postmortaler Kontrastmittelapplikation mit der gleichzeitigen computergestützten Erfassung und Integration der dabei erhebbaren Messwerte im Sinne einer postmortalen Kontrastmittelphysiologie möglich ist.

Es ist wichtig, hierbei auch den wesentlichen Unterschied zu klinischen Messungen zu betonen. Während in der Klinik Veränderungen des Kurvenverlaufs von Systole zu Systole relevant sein können, erscheint das bei unserem Fokus auf den globalen Druckreaktionen des Gefäßsystems und einer nicht pulsatilen Perfusion ohne Systole und damit ohne Schlagvolumen zunächst von geringerer oder gar vernachlässigbarer Bedeutung.

4.1.1 Einordnung postmortaler intravasaler Druckmessung in der Literatur

Recherchiert man Arbeiten, die mit den Suchbegriffen „postmortal“, „Druckmessung“ und CT-angiographischen Untersuchungen wie „CT-Angiographie“, „PMCTA“ verknüpft sind, so finden sich keine publizierten Arbeiten die sich gezielt mit dieser Thematik befassen. Finden lassen sich lediglich Angaben zu den in den in den Perfusionskanülen selbst

gemessenen Drücken im „Atlas of Postmortem Angiography“ (Grabherr et al. 2018a) und in einem Fallbericht von Wittig et al (Wittig et al. 2017), die aber nur als Nebenbefund angesprochen werden. Im Atlas wird bereits darauf hingewiesen, dass diese Drücke nicht mit den „intraluminalen“ Drücken korrespondieren, sondern viel höher sind. Dies liegt daran, dass die Druckmessung im Katheter erfolgt, nicht aber intravasal. Konkret lässt sich dem Atlas eine Kurve entnehmen in der während der arteriellen Perfusion in der Kanüle ca. 275 mBar, somit etwa 206 mmHg nahezu linear erreicht werden, die dann während der laufenden Perfusion fast konstant erscheinen. Konkrete Daten zu dem untersuchten Leichnam sind hier nicht zu entnehmen. In der Arbeit von Wittig et al werden in der arteriellen Kanüle 200 mbar (150 mmHg) während der arteriellen Phase erreicht, während offenbar in der venösen Phase in dem diskutierten Fall 75 und 88 mmHg in der venösen Kanüle erreicht werden, wobei es bei Erreichen dieser Werte dann zu kurzen Druckabfällen kommt. Es werden andere – nicht näher erläuterte - Fälle mit den von Wittig gewonnenen Daten verglichen, die in der venösen Phase teilweise über 200 mbar (150 mmHg) erreichen. Im Vergleich zu den in der vorliegenden Arbeit intravaskulär bzw. zentralvenös gemessenen Werten erscheinen diese Werte sehr hoch, da der von uns gemessene maximale zentralvenöse Wert in der venösen Phase nur 76 mmHg erreicht. Unterstellt man, dass protokollgemäß die gleichen Perfusionskatheter verwendet werden, erscheint dieser höhere Druck vor allem den Eigenschaften des Katheters und dem Messort zuzuschreiben zu sein, während die zahlreichen physiologischen Faktoren, wie Vorfüllung des Gefäßsystems, Elastizität der Gefäße, nur sehr indirekt hier eine Rolle spielen. Auffallend ist, dass in dieser Arbeit im arteriellen Katheter der gleiche Druck wie im venösen Katheter gemessen wird. Unterstellt man, dass dies keine zufällige Übereinstimmung ist, so illustriert es deutlich, dass der Einfluss des nachgeschalteten Gefäßsystems offenbar hier nicht wesentlich zum Tragen kommt. In unseren Messungen zeigten sich demgegenüber erhebliche Unterschiede in den Druckverläufen und Spitzendrücken zwischen den beiden Schenkeln des Gefäßsystems, als auch in den unterschiedlichen Phasen, die sich wesentlich besser mit den mechanischen Eigenschaften der Gefäße erklären lassen als die im Katheter gemessenen Werte. Auch physikalisch erscheint dies nachvollziehbar, da der Einfluss der durch die Pumpe erzeugten Strömung, also der dynamische Druck, im unflexiblen, steifen Katheter den größten Einfluss haben muss. Da aber für die Perfusion eines Gefäßsystems vor allem der Druckgradient in situ verantwortlich ist, und damit auch für die Distribution von Kontrastmittel, sind die Messungen im Katheter allenfalls sehr eingeschränkt für Rückschlüsse darauf geeignet.

Gleichwohl berichtet Wittig über Druckabfälle während der venösen Perfusion, die er auf das plötzliche Erreichen des Verschlussdruckes einer durch Kabelbinder erzeugten Drosselung zurückführt. Dies erscheint plausibel, da derartige Effekte auch bei unseren Versuchen zu beobachten waren, wobei sie auch durch postmortale Gerinnsel und kollabierte Gefäße erklärbar sein könnten.

In der soweit recherchierbaren Literatur finden sich nur bei Grabherr (Grabherr et al. 2011) Angaben zur diagnostischen Qualität der unterschiedlichen Phasen der MPMCTA, aus denen man Rückschlüsse auf den Einfluss des vorherrschenden Drucks bzw. Flusses ziehen kann. Publikationen, die sich konkret mit auftretenden Drücken und bzw. oder daraus resultierenden Effekten beschäftigen ließen sich auch bei intensiver Literaturrecherche nicht finden. Wie schon in der Einleitung dargestellt existieren zwar Angaben zu angewandten Drücken bei der Perfusion von Organen bei der postmortalen Angiographie (Brascho 1963; Karhunen et al. 1989; Schlesinger 1938; Schlesinger 1957), diese sind aber auf einzelne Organe beschränkt und darüberhinaus als primär druckkontrolliert anzusehen. Die MPMCTA ist demgegenüber in der momentan praktizierten Form ein volumenkontrolliertes Verfahren. Es gibt zwar eine neuere Version des von der Firma Fumedica produzierten „Virtangio-Device“, welches Katheter verwendet, die an der Spitze über Drucksensoren verfügen, was aber nur einem einzelnen Case-Report zu entnehmen ist (Wittig et al. 2017). Genauere Daten über die Art und Weise der Druckerfassung waren auch durch direkte Nachfragen bei der Firma nicht zu erlangen. Es ist aufgrund der Lage der Sensoren an der Spitze der Katheter aber davon auszugehen, dass hier primär der Druck bei der Injektion des Kontrastmittels erfasst wird und somit ein statischer Druck erfasst wird, der bei konstanter Gesamtenergie des Systems nach der Gleichung von Bernoulli mit dem Fluss variiert (Petersdorff-Campen et al. 2022). Entsprechend ergibt sich dies auch aus der Steuerung und Messung von Drücken und Flüssen bei Arbeiten mit Herz-Lungen-Maschinen, die regelhaft Messungen zentralvenös und peripher arteriell durchführen, um verlässliche Daten zu erhalten (Voss et al. 2010). Auch tierexperimentelle Arbeiten platzieren Druckmessungen unabhängig von Perfusionskathetern, um den Einfluss der Katheter und der Pumpen zu minimieren und um die Effekte z.B. der Füllungsdrücke systemisch messen zu können (Werner-Moller et al. 2022). Zusätzlich erscheint es nicht ohne weiteres nachvollziehbar einen Druck an einer Stelle zu erfassen, die geprägt ist von hohen Strömungsgeschwindigkeiten, da hier die gesamte Pumpleistung in das System eingebracht wird. Gleichzeitig kommt es hier zu einer

abrupten Änderung der Wandeigenschaften vom starren Katheter auf biologische, mehr oder minder elastische Gefäßwände. Es ist wahrscheinlich, dass es hier zu großen Änderungen der Strömungsgeschwindigkeit kommt, die den Druck unmittelbar beeinflussen. Effekte der Compliance der Gefäße und des Volumenstatus werden damit unterdrückt, was für unsere Fragestellungen bzw. für eine möglichst genaue Erfassung von möglichst vielen Parametern kontraproduktiv erscheint.

Dennoch gelingt es aber gemäß Wittig et al (Wittig et al. 2017) , auftretende Druckabfälle in der venösen Phase zu detektieren, die von dieser Arbeitsgruppe bei noch liegendem Drosselwerkzeug (hier ein Kabelbinder um den Hals) als Verschlussdruck von Gefäßen interpretiert werden. Unter Verschlussdruck ist der Druck zu verstehen, der die Grenze zwischen druckbedingter Eröffnung bzw. Verschluss darstellt. Der Arbeit ist eine Kurve zu entnehmen, die bei 99 mbar, entsprechend ca. 75 mmHg, einen ersten Druckabfall zeigt, sowie einen weiteren bei etwas über 117 mbar, während 6 Vergleichsfälle lediglich als Durchschnittsdruck in einer Kurve dargestellt werden, die einen kontinuierlichen Anstieg zeigt. Es wird diskutiert, ob dadurch eine in situ Messung von Verschlussdrücken möglich ist, die den Vergleich mit Arbeiten von anderen Autoren zur arteriellen Obstruktion bei Halskompression (Brinkmann et al. 1981) ermöglicht . Eine weitere Darstellung des venösen Drucks im Verlauf oder der anderen Phasen und Gefäße erfolgt in der Arbeit von Wittig nicht, so dass hier kein Vergleich zu unseren Ergebnissen erfolgen kann.

Bei relativ aktuellen Weiterentwicklungen von Regelungssystemen für Herz-Lungen-Maschinen und sog. LVAD (left ventricular assist devices) oder ECMO-Verfahren (extracorporeal membrane oxygenation) spielen diese Problematiken ebenfalls eine individuellen, situativen Bedarf des Patienten zu ermöglichen und gleichzeitig herausragende Rolle, um eine möglichst gute Anpassung der Pumpleistung an den unerwünschte Nebeneffekte zu vermeiden (Petersdorff-Campen et al. 2022; Mansouri et al. 2015; Mendoza García et al. 2014).

Somit ergeben sich aus den oben genannten Erkenntnissen und Überlegungen die zwei wesentlichen Neuerungen, die bislang bei postmortalen CT-Angiographien unseres Wissens nicht beschrieben sind: Die intravaskuläre Druckmessung und die Kombination über eine softwaregestützte Integration mit den durch die Kontrastmittelpumpe vorzugebenden Parameter Fluss und Volumen.

Die Ergebnisse zeigen, dass trotz Bedenken in persönlichen Miteilungen wegen postmortalen Gerinnseln oder autolytischen Veränderungen derartige Messungen möglich

und reproduzierbar sind. Zunächst erscheint es sinnvoll einige Werte, die man mit klinischen bzw. physiologischen Kenntnissen korrelieren kann, näher zu betrachten. Dies schließt nicht aus, dass sich bei weiteren Arbeiten zeigt, dass bei Leichen und diesem spezifischen Verfahren u.U. andere oder neu zu definierende Parameter Bedeutung erlangen.

Es sind Spitzendrücke und insbesondere der Verlauf des Drucks über den gesamten Untersuchungsgang einer MPMCTA darstellbar, wobei sich auch Wechselwirkungen und Flussphänomene zeigen bzw. ableiten lassen. Auftretende Latenzen bis zur Entwicklung von Druck und damit Fluss von Kontrastmittel, dessen Dynamik, als auch passive Füllungsdrücke – hier als sog. Residualdruck bezeichnet – sind messbar.

1.1. Auftretende arterielle Drücke

1.1.1 Vergleich zu physiologischen, intravitalen Werten

Bei entsprechenden Recherchen finden sich keine direkt vergleichbaren Werte für postmortale intravaskuläre Drücke. Es liegt daher nahe, zunächst klinische Werte zum Vergleich heranzuziehen. Ein normaler Blutdruck wird von der Task Force der AHA (American Heart Association) und anderen Fachgesellschaften als < 120 mmHg systolisch und < 80 mmHg diastolisch definiert, erstgradiger Hypertonus ab 130/80 mmHg und zweitgradiger ab Werten von 140/90 mmHg (Whelton et al. 2018). Diese Ruhewerte werden bei der postmortalen Angiographie lediglich in der arteriellen Phase gering überschritten. Unter maximaler Belastung treten beim Menschen physiologische Drücke von bis zu 234/100 mmHg bei Männern und bis zu 220/96 mmHg bei Frauen in der Altersklasse von 70-79 Jahren auf (Sharman und LaGerche 2015). Bei Jüngeren liegen sie etwas darunter. Diese Werte werden während der PMCTA offensichtlich nicht erreicht. Vergleicht man pathologisch hohe Werte, wie sie etwa in den akuten Phasen von intrazerebralen Blutungen auftreten, von bis zu > 230 mmHg systolisch (Okumura et al. 2005), so zeigt sich auch hier, dass die MPMCTA deutlich darunter liegt.

Bei den hier gemessenen Werten aufgrund des durch die Pumpe erzeugten kontinuierlichen Flusses und der gegenüber einem physiologischen Auswurf des Herzens wesentlich geringeren Dynamik handelt es sich aber auch um einen Parameter, der besser mit einem mittleren arteriellen Druck (MAP) bzw. zentralvenösen Drücken (ZVD) vergleichbar scheint. Den MAP kann man näherungsweise berechnen: $MAP = DP +$

1/3(SP-DP), wobei DP dem diastolischen Druck, SP dem systolischen Druck entspricht (DeMers und Wachs 2022). Dies ergäbe für den maximalen Wert unter Belastung aus oben genannter Studie einen MAP von 144 mmHg. Bessere Berechnungen des MAP während körperlicher Belastung (Moran et al. 1995), die den Anteil der Systole bei zunehmender Herzfrequenz besser berücksichtigt, kommen zu etwa 10-15 mmHg höheren Werten. Zieht man diese korrigierten Werte heran, wird ein physiologischer MAP - selbst unter Belastung mit bis zu 250 W - bei der MPMCTA in unseren Untersuchungen nicht erreicht.

Festzuhalten ist, dass die Spitzenwerte der MPMCTA sich aber zumindest kurzfristig in dieser Größenordnung bewegen können. Relevant erscheint dies, da höhere Drücke mit Gefäßrupturen bei intrazerebralen Hämorrhagien einhergehen, siehe oben, gleichzeitig noch höhere Werte wie etwa bei der Anwendung von Balsamierungspumpen mit bis zu 750 mmHg offenbar häufiger zu Artefakten wie Paravasaten führen (O'Donnell 2013; Anderson 2006). Nimmt man Bezug auf klinische Untersuchungen, so erscheint es sinnvoll, dass die postmortale Untersuchung auch mit Druckwerten im physiologischen Bereich durchgeführt bzw. die Bilder darunter akquiriert werden (Raff et al. 2009).

Den Arbeiten zur Entstehung von Rupturen bei zerebralen Hämorrhagien, die eine gewisse Druckempfindlichkeit voraussetzen, steht eine Arbeit zur Drucktoleranz zerebraler Gefäße von 10 menschlichen Leichnamen nahezu diametral gegenüber (Ciszek et al. 2013). Die Arbeitsgruppe beschreibt, dass die arteriellen Gefäße der Schädelbasis Drücken bis zu 4,3 Atmosphären (atm), standhalten, bevor es zur Ruptur kommt.

Dies entspricht 3268 mmHg (!).

Der niedrigste Rupturwert wird für einen 80 Jahre alten Patienten mit umgerechnet 904 mmHg gemessen. Der mittlere Wert bei der Ruptur beträgt 2,35 +/- 0,55 atm (1786 mmHg +/-417). Die Autoren zeigen einen negativ linearen Zusammenhang mit dem Alter von -0,25 atm pro Dekade. Für die Aorta beschreiben Urbanek et al (Urbanek T, Wala A, Bursig H, Ziaja K, Kuczmik W. 2002) ca. 3000 mmHg als Grenzwert. Bei der Ballonimplantation von Stents in Äste der Arteria cerebri media kommen Drücke von 6-9 atm zur Anwendung (Jiang et al. 2004).

Somit lässt sich festhalten, dass die bei der MPMCTA erreichten Drücke sehr deutlich unterhalb der in der Literatur beschriebenen, mechanisch betrachteten Belastungsgrenzen liegen, die an postmortal frisch entnommenen Gefäßen gemessen wurden. Allerdings berücksichtigt dies nicht, dass bei der Pathogenese von intrazerebralen Blutungen in aller Regel Vorschäden wie Mikroangiopathien, cerebrale Amyloidosen, arteriovenöse

Malformationen, kavernöse Angiome, Aneurysmata u.a. diskutiert werden (Magid-Bernstein et al. 2022), die eine Ruptur begünstigen. Es ist logisch, dass man bei einer postmortalen Untersuchung mit Drücken im niedrigen physiologischen Bereich eine artefizielle postmortale Gefäßruptur eher vermeiden können sollte. Da es bei der MPMCTA aber nur sehr kurz zu hochnormalen physiologischen arteriellen Drücken kommt, erscheint dies vorbehaltlich genauerer Untersuchungen zunächst weniger problematisch.

Ein Vergleich der arteriellen Druckverläufe mit klinischen Daten ist für die besondere Situation des akuten Herz-Kreislauf-Stillstandes sinnvoll. Insbesondere die Effekte von Pausen bei der Herzdruckmassage, um eine Rhythmusanalyse oder Intubationen durchzuführen sind, hierbei untersucht (Neumar et al. 2010; Lurie et al. 2016; Bobrow et al. 2008), wobei diese Pausen durch rasche und erhebliche arterielle Druckabfälle gekennzeichnet sind, deren Verlauf unseren Daten – d.h. einem primär negativ exponentiell abfallenden Druck – hochgradig ähnelt. Wesentlicher Unterschied ist, dass während der manuellen mechanischen kardiopulmonalen Reanimation deutlich niedrigere mittlere arterielle Drücke im Bereich von etwa 44 mmHg (Hoppu et al. 2011) zu beobachten sind, als bei der MPMCTA bei laufender Perfusion erreicht werden. Gleichwohl ist der Verlauf des Druckabfalls auffallend ähnlich und es liegt nahe, dass die mechanischen Eigenschaften der arteriellen Gefäße im postmortalen Intervall von bis zu 3 Tagen erhalten bleiben. Gleichzeitig lässt dies aber auch den Schluss zu, dass die von uns entwickelte Methodik valide Werte liefert.

4.1.2 Postmortale Perfusionsdrücke und Artefakte

Das Auftreten von Artefakten beeinflusst die Befundung erheblich (Bruguier et al. 2013). Zum Teil werden anatomische Strukturen nicht korrekt abgebildet und eine verlässliche Diagnose damit eingeschränkt bzw. unmöglich. Die Kenntnis spezifischer Artefakte der MPMCTA und anderer PMCTA-Verfahren ist essentiell für die Beurteilung (Bruguier et al. 2013). Das Stellen von Diagnosen angesichts dieser Artefakte erfordert die Beurteilung der Bilder in den verschiedenen Phasen, wodurch die Befundung insgesamt aufwendiger wird. Das Minimieren von Artefakten muss daher ein Ziel der Weiterentwicklung der MPMCTA sein. Inwiefern der auftretende Perfusionsdruck hierbei eine Rolle spielt, lässt sich aus den bisherigen Erkenntnissen (s.u.) nur bedingt ableiten.

Von Jackowski werden 2005 (Jackowski 2005) zahlreiche weitere Arbeiten mit wohl ausschließlich punktuellen Messungen zum Perfusionsdruck diskutiert, wobei wässrige Lösungen niedrigere Drücke bis 120 mmHg zur Perfusion erfordern, während KM mit

höherer Viskosität 150-250 mmHg notwendig machen. Laut Jackowski sei es nicht empfehlenswert, derart hohe Drücke bei der Perfusion des ganzen Körpers zu erreichen, da speziell das Kapillarsystem des Intestinums wegen primärer autolytischer Veränderung diesen Drücken nicht standhalten könnte. Allerdings wird von Jackowski festgehalten, dass auch bei Drücken von 60-70 mmHg ihrer Erfahrung nach Kontrastmittel in den Gastrointestinaltrakt übertritt und das Pankreas eine diffuse Kontrastierung zeigt. Der Verlust relevanter Mengen Kontrastmittel durch diese Effekte wird in den Raum gestellt und geschlussfolgert, dass der Druck mit längerem postmortalem Intervall reduziert werden sollte. Diese Angaben erscheinen vor dem Hintergrund unserer Messungen nur schwierig nachvollziehbar, da keine Angaben zum Fluss, zur Viskosität oder zum gesamten Volumen gemacht werden. Der peripankreatische und intragastrale Austritt von KM liegt unserer Erfahrung nach vor allem an der erheblichen autolytischen Aktivität dieser Gewebe. In einer Arbeit von Bruguier et al (Bruguier et al. 2013), die sich gezielt mit Artefakten der MPMCTA auseinandersetzt, werden gastrointestinale Artefakte in 3 Stadien unterteilt, wobei Stadium 1 und 2 eine vermehrte Kontrastierung beschreiben und erst Stadium 3 den Übertritt von KM in das gastrointestinale Lumen. Auch diese Arbeitsgruppe führt diese Effekte auf die hohe enzymatische Aktivität in diesen Organen zurück, was sich mit unseren Erfahrungen deckt. Somit seien hier primäre Schäden an den Arteriolen am ehesten als Erklärung anzunehmen, aber kein primär-kausaler Zusammenhang zum Perfusionsdruck. Gleichwohl beschreiben die Autoren, dass diese Artefakte bereits in der arteriellen Phase auftreten, was vor allem aufgrund der für die öligen Substanzen belegten Mikroembolisation nahelegt, dass autolytische Läsionen auf der arteriellen Seite vorhanden sind. Da aus unseren Daten aber hervorgeht, dass es ohne weiteres zu einem KM-Fluss über Anastomosen bis in das venöse System kommt, besteht auch die Möglichkeit der primären autolytischen Schäden auf der venösen Seite oder im Kapillarnetz, da es unklar verbleibt, ob das austretende Kontrastmittel von der venösen Seite oder der arteriellen Seite her „anflutet“ und dann austritt. Aufgrund der in den CT doch deutlichen Kontrastierungen bereits in der arteriellen Phase erscheint es plausibler, dass dieser Austritt mehr auf der Seite der Arteriolen zu suchen sein dürfte. Zumindest ergibt sich hier eine neue, wohl histologisch zu klärende Frage. Publikationen, die versuchen dies histologisch zu klären finden sich bislang aber nicht.

Für generelle Betrachtungen der arteriell auftretenden Drücke erscheint es gerechtfertigt, die o.g. gastrointestinalen Effekte etwas in den Hintergrund zu rücken. Sie spielen eine Rolle bei der Beurteilung von Blutungen in diesen Bereichen, was nur eingeschränkt

möglich erscheint. Klammert man dies für die diagnostische Überlegungen für den Rest des arteriellen Systems hilfsweise aus, so ergeben sich aus unseren Untersuchungen für die arterielle Phase keine konkreten Hinweise, dass die beobachteten, arteriellen Drücke problematisch wären, da trotz großer Erfahrung mit der Methode keine Berichte über sonstige arterielle Artefakte zu finden sind. Dies deckt sich auch mit den diskutierten Vergleichen zu physiologischen Drücken und den hohen Toleranzgrenzen für Druck. Letztendlich werden „hohe“ – immer noch physiologische - Werte auch nur kurz erreicht, was zusätzlich dafür spricht, dass die Spitzendrücke der arteriellen Phase mit Ausnahme von Magen und Pankreas als unproblematisch bezeichnet werden können.

Für das Verhältnis von Druckanstieg zur Zeit (dp/dt) finden sich in der Literatur bei invasiver, intravitaler, physiologischer Messung für zentrale Gefäße Werte von durchschnittlich 493 (+/- 176) mmHg/s (Munir et al. 2008). Hier bewegt sich der in unseren Untersuchungen festgestellte maximale Wert von 6,15 mmHg/s in der arteriellen Phase gravierend darunter. Zieht man die kardiale Dynamik zum Vergleich heran, ergeben sich nochmals höhere Werte für den intrakardialen Druckanstieg. Es ergibt sich schon aus der mittleren Dauer eines kardialen Zyklus, dass die Druckanstiege hier wesentlich höher sein müssen als bei einer Perfusion mit maximal 800 ml/s. Gleason und Braunwald messen hier Druckanstiege zwischen 841 bis 1696 mmHg/s im linken Ventrikel, wobei der maximale Anstieg zu Beginn der Kontraktion gemessen wird, während sich der Druckanstieg bei Öffnung der Aortenklappe bereits etwas flacher darstellt (Gleason und Braunwald 1962). Höhere Druckanstiege als im linken Ventrikel selbst sind in den großen Arterien nicht zu erwarten (Merillon et al. 1978). Setzt man dazu den hier in der arteriellen Phase der MPMCTA gemessenen maximalen Druckanstieg von 6 mmHg/s in Bezug, so erscheint auch hier eine relevante dynamische Belastung nicht möglich.

4.1.3 Untere Druckgrenzen

Ein Mindestdruck als Perfusionsparameter für eine suffiziente Kontrastierung erscheint aufgrund der gewonnenen Daten und physiologischer Überlegungen unabdingbar. Hierzu ließen sich bei entsprechender Literaturrecherche keine Daten finden, die bei der PMCTA gewonnen wurden. Demgegenüber existieren zahllose Publikationen zu klinischen Überlegungen. Für eine ausreichende physiologische Perfusion von Organen wird regelhaft ein minimaler MAP (mean arterial pressure) von 60 mmHg gefordert (Pape et al. 2019; DeMers und Wachs 2022). Da aber klinisch für eine hohe Qualität von

angiographischen Untersuchungen eine möglichst optimale Weitstellung der Gefäße zu fordern ist (Ghekiere et al. 2017; Takx et al. 2015; Wilson et al. 1990), wird man darüber hinausgehen müssen, was ebenso mit mittleren arteriellen Drücken von $93,0 \pm 7,6$ mmHg in großen Kohortenstudien zu physiologischen MAP (Sesso et al. 2000) gut zu untermauern ist.

Weiter sprechen für einen höheren mittleren arteriellen Perfusionsdruck physiologische Untersuchungen die zeigen, dass bei 60 mmHg noch keine optimale Weitstellung der Aorta gegeben ist (Bader 1967). Erst bei 80 -100 mmHg ändert sich die Dehnbarkeit von Arterien dahingehend, dass sie ein deutlich steiferes Verhalten zeigen (Dobrin 1978). Für diese geringere Elastizität werden die dann gedehnten Elastinanteile und deutlich weniger elastische Kollagenfasern verantwortlich gemacht. Bei den zugrundeliegenden Untersuchungen wurde angenommen, dass die glatte Gefäßmuskulatur entspannt ist. Diese Eigenschaften unterliegen zwar altersbedingten Veränderungen, die aber zugunsten einer Obergrenze hier nicht berücksichtigt werden sollen. In den „VolumeShuttle“-Aufnahmen (Abbildung 24) ist diese initial deutliche und dann nicht mehr wahrnehmbare Dehnung der Aorta deutlich sichtbar. Diese Änderung des Dehnungsverhaltens der Aorta stellt u.U. einen Punkt dar, der indirekt einen suffizienten Druck zur kontrastmittelbasierten Darstellung des postmortalen Gefäßsystems widerspiegelt, was entsprechend durch gezielte Untersuchungen zum Zusammenhang des postmortalen Dehnungsverhaltens der Gefäße und den intravasalen Drücken evaluiert werden müsste. Insofern leitet sich aus unseren Beobachtungen hier eine neue Fragestellung ab, die möglicherweise eine verbesserte Steuerung der MPMCTA-Parameter zur Optimierung der Kontrastierung darstellen könnte. Letztlich wäre dies mit einer Art sog. Bolus-Tracking vergleichbar, die bei klinischen Untersuchungen zur zeitlichen Koordination der Kontrastmittelapplikation und Start des Scans üblich ist (Bae 2010), nur dass zusätzlich die Dehnung der Gefäße berücksichtigt werden könnte, um einen indirekten Parameter für den intravasalen Druck zu haben.

Weiterhin ist anzunehmen, dass auch der Gewebsdruck eine Rolle spielen dürfte. Auf der Ebene der Arteriolen existiert in den meisten Geweben ein sog. kritischer Verschlussdruck, bei dem der Druck außerhalb des Gefäßes höher ist als intraluminal (Magder 2018). Der Verschlussdruck wird zwar auch vom muskulären Vasotonus mitbestimmt, aber auch bei maximaler Vasodilatation muss ein Mindestdruck überschritten werden, damit es zum Fließen von Blut kommt (Nichol et al. 1951). Insbesondere am Herzen gibt es eine enge Korrelation zwischen Fluss und Perfusionsdruck, wobei selbst bei maximaler Dilatation ein

Druck von 15-20 mmHg die Grenze für koronaren Blutfluss darstellt, in vivo diese Grenze aber schon bei 50 mmHg erreicht werden kann (Hoffman und Spaan 1990). In Skelettmuskel wird ein Wert von über 60 mmHg beschrieben (Magder 1990).

Fasst man die oben angesprochenen Erkenntnisse zusammen, so könnte man eine obere Mindestgrenze für den Perfusionsdruck bei 100 mmHg annehmen, da es hier gemäß der o.g. Literatur zu einer relevanten und zu physiologischen Werten vergleichbaren Dehnung der arteriellen Gefäße kommt. Als absolute theoretische untere Grenze wären analog 60 mmHg zu fordern. Überträgt man die Mindestwerte in die beobachteten zeitlichen Verläufe so ergibt sich, dass für die arterielle Phase in Fall 1 für ca. 13 Sekunden ein Perfusionsdruck über 100 mmHg gegeben ist und für insgesamt ca. 39 Sekunden über 60 mmHg (Abbildung 25).

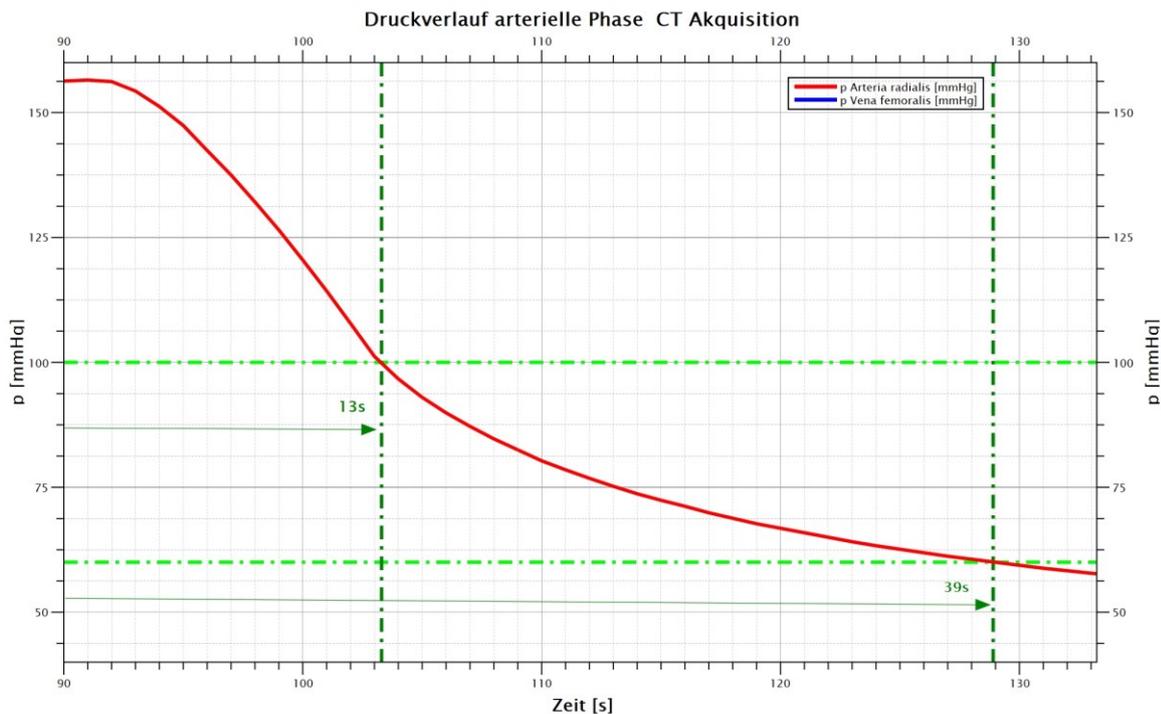


Abbildung 25 Druckverlauf aus Abbildung 10 ab Perfusionsstopp, entsprechend dem üblichen Start der CT-Akquisition für die arterielle Phase. Hellgrüne waagrechte Strich-Punkt-Linien stellen 100 mmHg bzw. 60 mmHg dar, dunkelgrüne Strich-Punkt-Linien den Zeitpunkt der Druckkurve für diese beiden Drücke. > 100 mmHg ist für ca. 13 s gegeben, > 60 mmHg für 39 s.

Vergleicht man diese Zeiten mit dem bei uns verwendeten MPMCTA Protokoll bzw. Akquisitionsparametern (Helical 0,5s, Slice 0,75mm, table speed 19,2 mm/s, FOV (field of view) 414mm, 120 kV, 157 mA) publiziert im Anhang zu (Grabherr et al. 2018b), bei dem die CT-Akquisition mit einem Tischvorschub von 19,2 mm/s erfolgt, so deckt man im idealen

Fall 249,6 mm bei einem Druck über 100 mmHg ab. Dies wäre bei durchschnittlicher Anthropometrie gerade für den Kopf ausreichend. Schon die Darstellung der proximalen Halsanteile würde nicht mehr bei über 100 mmHg erfassbar sein. Bezogen auf die Zeit, in der mehr als 60 mmHg bestehen, würde man damit 748,8 mm abdecken können, was die oberen Beckenanteile noch miterfassen würde. Der hier herangezogene Fall 1 spiegelt aber schon die besten Voraussetzungen für möglichst lange derartig definierte Phasen dar, teilweise werden 100 mmHg in der arteriellen Phase sonst nicht einmal als Spitzendruck erreicht. Für schnellere Akquisitionsparameter, wie z.B. bei Verdopplung der Geschwindigkeit auf 38,4 mm/s bei einer Schichtdicke von 1,5 mm ergibt sich, dass nach 13 s rund 50 cm erfassbar sind und bei Erreichen eines Druckes von 100 mmHg somit lediglich das obere Drittel des Thorax erfasst wurde.

Folgt man der Annahme, dass für eine optimale Dilatation der postmortalen Gefäße ein Druck von mindestens 100 mmHg erforderlich ist, so wäre abzuleiten, dass sich zumindest für den Hals, den Rumpf und die Extremitäten in der arteriellen Phase ein Verbesserungspotential darstellt, wenn während der Bildakquisition dieser Bereiche der intravasale Druck oberhalb oder im Bereich von 100 mmHg gehalten werden würde. Dies würde aber nach unseren Erkenntnissen eine druckkontrollierte, während der Bildakquisition laufende Perfusion erfordern. Der konstante Druck würde darüber hinaus sicherstellen, dass alle Gefäße unter gleichen Druckbedingungen untersucht werden, was unseren Untersuchungen nach eben gerade nicht der Fall ist, da es bei der MPMCTA zu erheblichen Druckdifferenzen im Verlauf der Untersuchung kommt. Ebenfalls ungeklärt ist, ob neben konstanten Druckverhältnissen auch ein während der Akquisition konstanter Fluss eine für die Bildqualität wesentliche Komponente ist. Mit der entwickelten Methodik sind diese Fragen bearbeitbar geworden.

Gleichwohl wird beschrieben, dass die Bilder der MPMCTA klinischen Bildern vergleichbar seien (Westphal et al. 2014; Grabherr et al. 2018b). Hierfür bieten die gewonnenen Daten eine Erklärung an. Da typischerweise die Bildakquisition „head first“ erfolgt, herrschen zu dem Zeitpunkt, an dem das Herz bzw. die Koronarien erfasst werden, noch gute Perfusionsverhältnisse, d.h. es ist von einem hinreichenden Druckgradient auszugehen. Trotzdem kommt es insbesondere in der arteriellen Phase zu nur unzureichender Füllung der Koronarien, die regelmäßig die zusätzliche Auswertung der dynamischen Phase erforderlich macht (Michaud et al. 2014; Michaud et al. 2023).

Die Diskrepanzen zwischen sehr guter Bildqualität, aber doch Abhängigkeit von den Phasen der MPMCTA führt zu der Frage, inwieweit bessere Bilder gewonnen werden können, wenn man Timing und Perfusion entsprechend optimiert. Die Besonderheiten der dynamischen Phase, d.h. die Bildakquisition unter laufender Perfusion decken sich dabei mit unseren Beobachtungen zu den dabei vorherrschenden Druckverhältnissen.

Die dynamische Darstellung der Kontrastmittelperfusion der Koronarien im „Shuttle-Mode“, in denen nach Kontrastierung des Aortenbogens eine sehr gute Darstellung des linken Hauptstamms gegeben ist (siehe Abbildung 24), bereits 2 Sekunden danach aber eine solche kaum mehr gegeben ist, legt ebenfalls nahe, dass Druck, Fluss und Zeitpunkt der Bildakquisition wesentlicher sind als bisher angenommen. Derartige dynamische CT-Untersuchungen koordiniert mit den Druckmessungen zu koppeln ist sicher eine der neuen Fragestellungen, die sich aus dieser Arbeit ergeben. Die Frage, ob die nachlassende Kontrastierung mit dem beobachtbaren Druckabfall einhergeht, bzw. bei welchem Druck und Zeitpunkt es dazu kommt, liegt auf der Hand.

Die dynamische Phase gleicht diese Perfusionsdefekte zwar aus, jedoch ist auch dabei nicht sichergestellt, dass zum richtigen Zeitpunkt ein hinreichender Perfusionsdruck vorliegt. Wir konnten in der dynamischen Phase weder einen maximalen Druck von über 100 mmHg feststellen, teilweise auch keinen über 60 mmHg. Dennoch zeigen die Druckverläufe der dynamischen Phase, insbesondere im Fall 1 (vgl. Abbildung 19), dass es möglich ist in dieser Phase physiologische Werte zu erreichen. Letztlich wäre hier nur eine Optimierung der Scanzeit, der Dauer und des Flusses der Perfusion erforderlich, um eine optimale „Bolus“-Form zu erzeugen.

Ein physiologischen Werten vergleichbarer Perfusionsdruck in der dynamischen Phase ist jedoch aufgrund unserer ersten Erkenntnisse mit den aktuellen Parametern nicht sicher gegeben, was die Probleme der postmortalen Koronarangiographie Stenosen und Füllungsdefekte sicher zu differenzieren (Michaud et al. 2023) erklären könnte. Legt man die unserer Meinung nach zu niedrigen Drücke während der Bildakquisition zu Grunde, wären Füllungsdefekte unter Umständen eher als Füllungsinsuffizienzen zu bezeichnen.

4.2 Auftretende venöse Drücke

Der Verlauf des zentralvenös gemessenen Drucks spiegelt die prinzipiellen Eigenschaften des venösen Gefäßsystems plausibel wider. Der langsamere Druckanstieg kann durch die

größere Elastizität und die höhere Kapazität zwanglos erklärt werden (Persichini et al. 2022). Die mechanischen Eigenschaften erscheinen postmortal bei einem Zeitintervall von bis zu 3 Tagen gut erhalten. Das langsamere Abfallen des aufgebauten Drucks bei relativ hohen residuellen Drücken lässt sich ebenfalls mit einem erwartbaren Sammeln – im Sinne eines venösen „Pooling“ – des perfundierten Kontrastmittels im venösen System erklären. Auffallend ist, dass es zu einem zwar langsamen, aber in den längeren Beobachtungszeiträumen von über 10 Minuten nach der Perfusion stetigen Abfall der arteriellen Drücke bei gleichzeitigem, langsamem Anstieg des venösen Drucks kommt. Da diese Druckveränderungen mit Umverteilungen einhergehen müssen, um den in dieser Phase überwiegend hydrostatisch entstehenden Druck zu erklären, ist anzunehmen, dass es zu einem entsprechenden Fluss vom arteriellen System in das venöse System kommt. Da aufgrund der durch das Öl erzeugten Mikroembolisation (Grabherr et al. 2006) und ohnehin geringem arteriellen Druck kein Fluss über das Kapillarbett (Nichol et al. 1951) zu erwarten ist, bleibt nur der Fluss über größere Anastomosen als Erklärung für den Druckausgleich. Einen vollständigen Druckausgleich konnten wir in den von uns aufgezeichneten Intervallen von maximal 10 Minuten nicht beobachten, wohl aufgrund eines dafür erforderlichen längeren Zeitraums. Der Zustand eines Druckausgleichs zwischen arteriellem und venösem System wird in der Physiologie als sog. mittlerer systemischer Füllungsdruck definiert, der aber in vivo nur tierexperimentell durch das Erzeugen eines Kreislaufstillstands messbar ist (Magder 2016). Da wir hier aber an Leichen naturgemäß auch Messungen im Zustand des Kreislaufstillstandes durchführen erscheint ein Vergleich mangels der Möglichkeit humaner Versuche mit derartigen tierexperimentellen Untersuchungen statthaft. Die Druckverläufe der Arbeiten von Berger et al (Berger et al. 2016) an Hausschweinen zeigen, dass diese Druckverläufe mit unseren Aufzeichnungen sehr gut übereinstimmen. Somit ergeben sich aus den venösen Druckverläufen zwei diskutierbare Schlussfolgerungen. Die von uns entwickelte Methode zur Erfassung der postmortalen Drücke liefert auch im venösen System Daten, die mit in vivo gewonnenen physiologischen Daten gut vereinbar sind und damit auch den Rückschluss zulassen, dass die Messmethodik valide Daten zur postmortalen Kreislauf- bzw. Kontrastmittelphysiologie liefert. Im Umkehrschluss bedeutet dies aber auch, dass in dem von uns beobachteten postmortalen Zeitfenster von bis zu 3 Tagen keine wesentlichen Veränderungen auftreten, die diese Gefäßeigenschaften gravierend verändern. Die absoluten venösen Druckspitzen der venösen Phase sind kritisch zu hinterfragen. Während in den Venen der unteren Extremität durch hydrostatische Effekte ohne weiteres

Drücke von 90 mmHg auftreten, herrscht in den cerebralen Venen im Stehen ein negativer Druck um bis zu -10 mmHg, gleichzeitig gilt ein zentralvenös ein Druck von 0-6 mmHg als normal (Tansey et al. 2019). Weitere Vergleichsdaten berichten für die Beinvenen Drücke bis zu 80 mmHg bzw. 100 mmHg und den Venen im Kopfbereich mit <10 mmHg (Monos et al. 2003; Kügler et al. 2001). Derartige Drücke werden in den unteren Extremitäten bei unseren Untersuchungen kaum oder nur kurzfristig erreicht. Für den Kopf werden aber offenbar intravitale Werte deutlich bei der MPMCTA überschritten. Bedenkt man Drücke im rechten Vorhof bei erheblichen klinischen Stauungszuständen, wie bei dekompensierter Herzinsuffizienz mit Werten bis zu 25 mmHg (Simon et al. 2010), so erscheinen höhere mechanische Toleranzgrenzen vorstellbar. Von dem beobachteten Maximalwert (76 mmHg) in der venösen Phase ist man dennoch noch deutlich entfernt. Allerdings mag eine Erklärung sein, dass dieser hohe Druckbereich nicht lange gehalten wird und es deshalb nicht zu Artefakten, wie etwa venösen Rupturen oder Stauungsblutungen kommt. Zumindest sind derartige Veränderungen durch die MPMCTA in der Literatur bislang nicht beschrieben.

Der residuale Druck am Ende der venösen Perfusion verbleibt für die Dauer des CT-Scans allerdings auf einem Niveau im Bereich von 20 bis 32 mmHg. Auch dies überschreitet die physiologisch beobachtbaren zentralvenösen und zerebralen Werte deutlich. Inwiefern dies Konsequenzen für die Bildgebung hat, lässt sich trotz Literaturrecherche nicht sicher beantworten, da es dafür bislang offenbar keine gezielten, strukturierten Untersuchungen gibt. Aus den eigenen Erfahrungen ist festzuhalten, dass in den Bildern vor allem die sehr prominenten, gestauten Venen auffallen. Eine Publikation eines Einzelfalls, die eine intraperikardiale Ruptur im Bereich des rechten Atriums durch eine PMCTA diskutiert (Berger et al. 2013), ist äußerst kritisch als Befundungsfehler diskutiert worden (Grabherr et al. 2015). In größeren Untersuchungsreihen mit über 500 MPMCTA wird demgegenüber nicht über venöse, druckbedingte Artefakte berichtet (Grabherr et al. 2018b). Rein aus physiologischen Überlegungen liegt allerdings nahe, dass es zu einer deutlichen Dilatation im Bereich der cerebralen und cervikalen und zentralen venösen Strukturen kommt, die bei der Befundung entsprechend berücksichtigt werden muss. Dass längerdauernde Stauungen im Kopfbereich mit Mikroblutungen einhergehen können, ist bekannt. Klassisches Beispiel sind Punktblutungen bei stumpfer Gewalteinwirkung gegen den Hals z.B. im Sinne von Würgen. In der Literatur existieren Zeitangaben von 10-30 Sekunden (Plattner et al. 2005) bis zum Auftreten von Petechien, aber verständlicherweise keine Angaben zu den dabei auftretenden Drücken. Es finden sich allerdings Angaben zu

zentralvenösen Drücken unter sog. PEEP-Beatmung (positive endexpiratory pressure), die Werte von bis zu 16 mmHg berichten, so dass man davon ausgehen kann, dass zumindest diese Größenordnung nicht zwangsläufig zu Artefakten führt. Unterstellt man, dass das Auftreten von Petechien mit nochmals deutlich höheren venösen Drücken verbunden ist, so verbleibt festzuhalten, dass die Zeitdauer in der bei der MPMCTA derartige Drücke auftreten können dafür offenbar nicht ausreicht. Ebenso könnte die Mikroembolisation das Auftreten von Petechien natürlich ohne Weiteres verhindern, wenn man von einem Vorgang auf kapillarer Ebene ausgeht. Es bleibt für das Auftreten von artefiziellen Petechien trotz umfangreicher Literaturrecherche auch festzuhalten, dass dies bislang - trotz der gemessenen Drücke - nicht beschrieben ist. Letztlich bleibt dann nur eine rein physikalische Überlegung. Eine Größe von 170 cm ist theoretisch in der Lage einen hydrostatischen Druck von umgerechnet ca. 125 mmHg zu erzeugen. Da dies bei inverser Körperlage – „auf dem Kopf stehen“ nicht regelmäßig zu Punktblutungen führt, ist zumindest für kurze Zeiträume, d.h. 10-30 s naheliegend. Eine gewisse Mindestbelastbarkeit auch cerebraler Venen dürfte daraus ableitbar sein, bedarf aber noch einer genaueren Evaluation.

Inwiefern dies postmortale Diagnosen einer krankhaften atrialen Dilatation, wie z.B. bei chronischer Rechtsherzbelastung bzw. -insuffizienz beeinflusst bedarf aber offenbar noch gezielter Untersuchungen.

Für die Qualität der Bildgebung erscheint maßgeblich, dass es im venösen System offenbar zu einer guten Dilatation und damit Füllung der Gefäße kommt, was sich mit der Elastizität der Arterien – diese entleeren sich offenbar durch die Wandspannung zu erheblichen, messbaren Anteilen in das venöse System - und den kapazitiven Eigenschaften der Venen gut erklären lässt. Gleichwohl berichtet Bruguier über unvollständig gefüllte Venen im Kopfbereich (Bruguier et al. 2013) bei der MPMCTA. Es ist nach den hier demonstrierten Daten zumindest naheliegend, dass auch dies auf unmittelbar nach dem Pumpenstop auftretende Flusseffekte zurückzuführen sein könnte. Hier könnte ebenfalls eine druckkontrollierte Perfusion oder dynamische venöse Perfusion einen Lösungsansatz bieten.

4.3 Flussphänomene / beobachtbare Physiologie

Die von Grabherr et al (Grabherr 2011) empirisch gewonnene Erkenntnis, dass eine Bolusinjektion nicht zur Darstellung des Gefäßsystems ausreicht, sondern ein

vergleichsweise hohes Volumen erforderlich ist, findet mit den beobachteten Druckverläufen möglicherweise eine plausible Erklärung. Initial ist bei Leichen von einer Gefäßfüllung auszugehen, die nur noch durch hydrostatische Effekte beeinflusst wird. Mit zunehmendem postmortalem Intervall ist anzunehmen, dass es auch zu einer Umverteilung von Wasser in das Interstitium und somit zu einer weiteren Abnahme des intravaskulären Volumens kommt. Zunehmend kollabierte Gefäße in nativen CT, die wir auch in eigenen Versuchen beschreiben konnten, stützen diese These (Fischer et al. 2012).

Somit wäre eine plausible Erklärung für die Latenzzeiten, die bis zu einem beobachtbaren Druckanstieg auftreten, dass in den Gefäßen zuerst ein gewisses Mindestvolumen erreichen werden muss, bevor es zu relevanten Flüssen von Kontrastmittel kommen kann. In der physiologischen und intensivmedizinischen Forschung existiert hierzu ein vergleichbares, naheliegendes Konzept. Hierbei wird zwischen „unstressed“ und „stressed Volume“ unterschieden (Funk et al. 2013). Vorstufe im Sinne einer unterstellten Ausgangssituation wäre ein kollabiertes Gefäß. „Unstressed“ bezeichnet dann ein Gefäß, das gerade gefüllt ist, aber noch keine Wandspannung aufweist. Analog ist unter „stressed“ ein Gefäß mit Wandspannung zu verstehen. Gleiches gilt für den transmuralen Druck, der bei „unstressed“ nicht ansteigt, sondern erst wenn darüber hinaus Volumen zugeführt wird, das dann als „stressed volume“ zu bezeichnen ist. Die Detektion eines Druckanstiegs in einem solchen System definiert somit den Punkt, an dem das Gefäßsystem „gefüllt“ ist. Der transmurale Druck entspricht bei konventioneller Eichung auf den atmosphärischen Druck als Nullpunkt hierbei dem intravaskulär gemessenen Druck. Logischerweise ist in vivo immer ein „stressed volume“ vorhanden, postmortal wäre dies nur unmittelbar nach dem Tod anzunehmen. Allerdings kommt es bei der MPMCTA wieder zu einer zusätzlichen Füllung des Gefäßsystems mit Kontrastmittel. Hierzu erscheint wichtig, dass schon von Starling 1897 berichtet wird, dass es bei einem Kreislaufstillstand zu einer Angleichung des arteriellen und venösen Blutdrucks kommt, der dann im gesamten Kreislaufsystem resultierende Druck wird in der physiologischen Literatur als „mean systemic pressure“ (P_{ms}) oder bei Guyton „mean circulatory filling pressure“ (Funk et al. 2013; Guyton et al. 1954) bezeichnet. Um diesen in Tierversuchen zu messen, erzeugt man typischerweise einen Kreislaufstillstand. Die Vergleichbarkeit mit der Situation in menschlichen Leichen liegt also nahe. Der tierexperimentelle Kreislaufstillstand wird somit zum Zweck der Vergleichbarkeit mit dem Ausgangspunkt einer postmortalen Perfusion gleichgesetzt. Bei Betrachtung der venösen Messungen fällt aber auf, dass es in der arteriellen Phase entweder kaum wahrnehmbar oder erst deutlich verzögert zu einem Druckanstieg in der

Vena femoralis kommt. Da das Volumen und die Compliance des arteriellen Systems aber deutlich kleiner sind als die des venösen Systems (Milnor 1990), dürfte dieser Effekt nur zu einem entsprechend kleineren Anteil auf die primär erfolgende Füllung der arteriellen Seite zurückzuführen sein. Es bietet sich zumindest theoretisch an, das Volumen das venös injiziert wird bis es zu einem messbaren venösen Druckanstieg kommt als „verlorengegangenes“ Volumen anzusehen. Dieser Verlust könnte dem postmortalen Flüssigkeitsverlust ins Interstitium zuzuschreiben sein, oder aber auch einem prinzipiellen prä-mortalen Volumenmangel beispielsweise wegen Dehydratation oder traumatischem Blutverlust. Zumindest ergibt sich hier eine neue Fragestellung, da unseres Wissens dazu bislang keine Publikationen existieren. Unterstellt man, dass der Füllungszustand des venösen Systems die wesentliche Komponente ist, findet sich hier u.U. ein Parameter für eben diesen Füllungszustand. Bei längerer Liegezeit und damit höherem Flüssigkeitsverlust ins Interstitium ist der Effekt vermutlich deutlich ausgeprägter, dies bedarf aber noch der entsprechenden Evaluation.

Für die Bildqualität bzw. die dafür erforderliche Kontrastierung dürfte ein unterschiedlicher Füllungszustand des venösen Systems vor der Untersuchung ebenfalls Konsequenzen haben. Es ist anzunehmen, dass es erst zu einem relevanten Fluss von Kontrastmittel kommt, wenn ein „stressed volume“ erzeugt worden ist. Davor dürfte es primär zu einem „Auffüllen“ des Gefäßsystems kommen, wenn auch unsere Messungen zeigen, dass dies im arteriellen System sehr rasch geschieht.

Für die vollständige Darstellung des venösen Systems bedarf es aber eines deutlich höheren Volumens. Da aber erst mit Erreichen eines ausreichenden Druckgradienten im Sinne eines Perfusionsdruckes eine suffiziente Verteilung des Kontrastmittels erfolgen kann, würde dies bedeuten, dass der beginnende Druckanstieg Zeichen einer für die CT-Angiographie ausreichende Füllung ist. Aufgrund der hohen venösen Compliance ist dann anzunehmen, dass man nach Überwindung des hydrostatischen Drucks in der venösen Phase der MPMCTA bis zum höchsten Punkt des Körpers mit einer ausreichenden Kontrastierung rechnen kann, was auch unserer Erfahrung und entsprechenden Auswertungen bei Leichen ohne signifikanten Blutverlust entspricht (Grabherr et al. 2018b).

Der steile Druckanstieg im arteriellen System mit dann deutlich abfallendem Druckanstieg ist aber u.U. auch auf den mikroembolisierenden Effekt von langkettigen Ölen bzw. im Vergleich zu Blut höherviskösen Flüssigkeiten zurückzuführen (Grabherr et al. 2006). In den arteriellen Druckmessungen mit arterieller Perfusion zeigt sich regelmäßig ein steiler

Anstieg bis zu einem Schwellenwert, bei dem es dann zu einer deutlichen Verminderung des Druckanstiegs (dp/dt) kommt. Unterstellt man, dass es aufgrund der Mikroembolisation nicht zu einer Zirkulation über Kapillaren kommt, so wäre ein Fluss über Anastomosen anzunehmen, der bei bestimmten Schwellenwerten (s.u.) eine signifikante Höhe erreicht. Möglicherweise ist an diesem Punkt von einer vollständigen Füllung des nun unter Druck stehenden arteriellen Systems auszugehen und dann zu folgern, dass dies der optimale Zeitpunkt für die Bildakquisition ist. Diese Annahme ließe sich gut damit vereinbaren, dass Arterien bei zunehmender Dehnung steifer werden, somit eigentlich mit zunehmendem Volumen und vollständiger Embolisation ein steilerer Druckanstieg zu beobachten sein müsste (Bader 1967). Betrachtet man die Höhe des Drucks - etwa 80-120 mmHg- bei der dieser Abfall des Druckanstiegs auftritt, wäre auch davon auszugehen, dass bei Drücken von 80-120 mmHg eine suffiziente Dilatation der Arterien für eine möglichst gute Darstellung (Ghekiere et al. 2017) gegeben sein könnte. Letzteres bedarf aber noch der experimentellen Validierung. Durch die mit der hier erarbeiteten Methodik erfassbaren Parameter besteht nunmehr die Möglichkeit dies genauer zu untersuchen.

Ein weiterer Aspekt, der den gut reproduzierbaren arteriellen Druckverlauf der arteriellen Phase mit erklären könnte, ist möglicherweise die Kombination von verschiedenen Effekten. Zum einen die Mikroembolisation durch das visköse ölige Kontrastmittel, die einen großen Teil des Kapillarsystems aus dem bei der MPMCTA beobachtbaren „Kreislauf“ ausschalten dürfte, zum anderen unterschiedliche mechanischen Eigenschaften der Arterien. Unterstellt man, dass die großen, herznahen Gefäße in aller Regel sog. elastische Arterien sind, während in und an den Organen mehr muskuläre Arterien und Arteriolen zu finden sind (Nichols et al. 2008), so erscheint es naheliegend, dass die beobachteten Druckphänomene vor allem auf die elastischen Eigenschaften der großen Gefäße zurückzuführen sind. Vor dem Hintergrund der in vivo primär muskulären Regulation der übrigen arteriellen Gefäße liegt der Schluss nahe, dass bei einer Leiche diese Regulation keine Rolle mehr spielen dürfte. Damit wäre die Perfusion der muskulären Arterien und Arteriolen postmortal lediglich vom aufgebauten Perfusionsdruck abhängig, bei gleichzeitig anzunehmender maximaler Weitstellung dieser Gefäße. Dies entspräche dem idealen Zustand bei klinischen Untersuchungen wie einer CT-Koronarangiographie, bei denen diese Weitstellung medikamentös ausgelöst wird (Ghekiere et al. 2017).

Betrachtet man die physikalischen Eigenschaften des arteriellen Systems, so erscheint auch der rasche Anstieg des gemessenen Drucks bei Perfusion über die Arteria femoralis

erklärlich. Niedrigere Compliance und offensichtlich noch erhaltene Elastizität erklären den zügigen Druckanstieg, aber auch den raschen Druckabfall.

Um diesen arteriell erzeugten Fluss im venösen Schenkel detektieren zu können, scheint aber eine gewisse Vorfüllung, im Sinne einer Art „Priming“, erforderlich. Das relativ leere, aber viel Kapazität aufweisende venöse System der arteriellen Phase „verschluckt“ diese Strömung vermutlich vollständig. Dies zeigt sich umgekehrt deutlich in der dynamischen Phase, wo sich bei arterieller Perfusion mit kurzer Latenz venöse Druckänderungen zeigen, die letztlich nur durch einen Zustrom in das venöse System erklärbar sind. Erst bei gefülltem – zumindest „unstressed“, besser „stressed“ – Zustand des venösen Systems werden diese Änderungen hinreichend detektierbar, vergleiche hierzu auch die Ausführungen zum mittleren systemischen Druck weiter oben.

Logisch nachvollziehbar ist der kontinuierliche Anstieg der Residualdrücke mit jeder durchgeführten Phase, da es zur Akkumulation des perfundierten Volumens im Gefäßsystem kommt. Die residualen Drücke gleichen sich zwar in den beobachteten Zeiträumen nie ganz an, da der Ausgleich offenbar länger dauert, aber es zeigt sich klar die Tendenz, dass dieser Ausgleich von statten geht. Die längste Messung über 13 min nach der MPMCTA mit fast erfolgtem Ausgleich ergab Werte von 18 mmHg arteriell und 15 mmHg venös. Unterstellt man einen vollständigen Ausgleich von venösem Druck und arteriellem Druck so dürfte dies einem postmortalen „mean circulatory filling pressure“ (Guyton et al. 1954) entsprechen. Aufgrund des zuvor injizierten Volumens steigt dieser als Ausdruck der zunehmenden Füllung des Gefäßsystems entsprechend an. Der langsam erscheinende Ausgleich ist möglicherweise auf die Viskosität des öligen KM zurückzuführen und auf Effekte der Mikroembolisation, wodurch nur Anastomosen zum Ausgleich zur Verfügung stehen.

4.4 Mögliche Verbesserungen auf Grundlage der Erkenntnisse zur dynamischen Phase

Zur vorläufigen Einschätzung möglicher Verbesserungen ist hilfreich, dass Bae (Bae et al. 1998) ein Computermodell für die Pharmakokinetik der Kontrastmittelverteilung im Körper beschreibt und es ausführliche Publikationen über sonstige - klinische – Einflüsse auf die Qualität der Kontrastierung gibt (Bae et al. 2008; Bae 2010). Dieser Literatur ist zu

entnehmen, dass es erhebliche Einflüsse von u.a. Körpergewicht, Körpergröße, Alter, kardialer Pumpleistung, Krankheitszustand, Scan-Dauer und Timing der Injektion auf die Qualität der Diagnostik gibt. Bae stellt hierbei heraus, dass die wichtigsten patientenbezogenen Parameter die kardiale Auswurfleistung und die kardiovaskuläre Zirkulation sind, die es für eine möglichst gute Qualität erforderlich machen individualisierte Scan-Verzögerungen durch die Anwendung von einem Test-Bolus oder mittels Bolus-Tracking zu erreichen. Tracking gilt hierbei als bessere Methode, um eine möglichst optimale Bolus-Geometrie zeitlich zu erfassen, die idealerweise durch einen unmittelbaren Anstieg auf hohe HU-Werte unmittelbar vor dem Start der Bilderfassung und möglichst konstanter Kontrastierung während der gesamten Akquisition (vgl. Abbildung 26) gekennzeichnet ist (Cademartiri et al. 2002; Cademartiri et al. 2004; Rodrigues et al. 2012). Dieses Ideal lässt sich klinisch nicht verwirklichen, so dass man die Untersuchung bei noch ansteigender Kontrastierung startet. (siehe Abbildung 27 (Cademartiri et al. 2002)). Dies bedeutet für klinische Untersuchungen, dass die Akquisition in der Regel bei noch ansteigendem Kontrast beginnt und bei bereits wieder fallendem Kontrast endet.

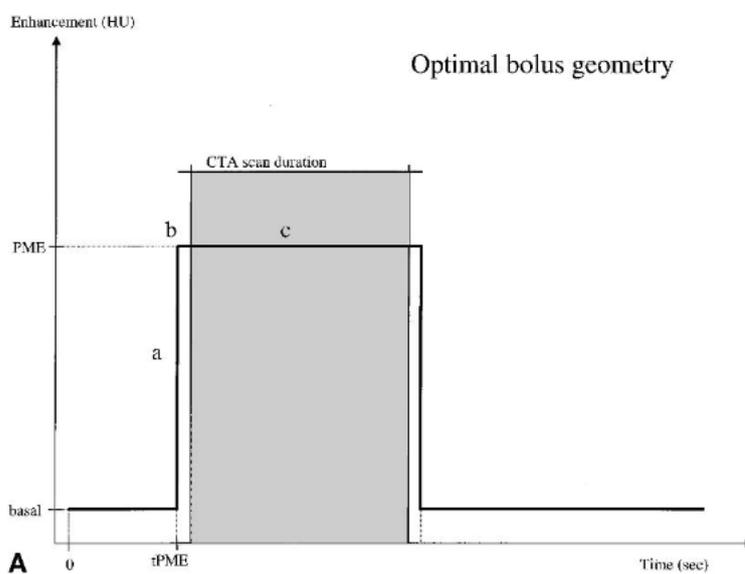


Abbildung 26 Optimaler Bolus (Cademartiri et al. 2002)

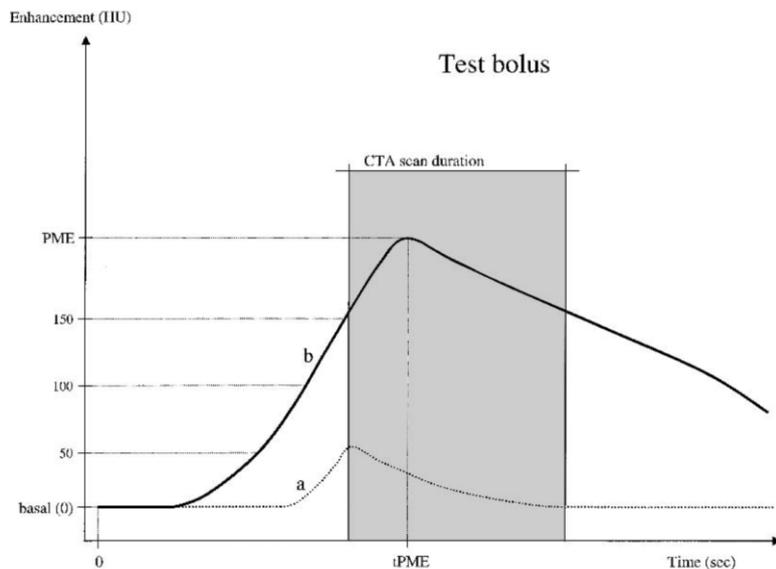


FIG. 6. Expected correlation between test bolus and main bolus. Test bolus peak to maximum enhancement (PME) is known to lack correlation with main bolus PME, but a good correlation has been demonstrated between test bolus PME and the time to reach 150 HU and 200 HU in main bolus.

Abbildung 27 Maximale Kontrastierung und CT Scan-Dauer klinisch, aus (Cademartiri et al. 2002)

Die ideale Vorstellung, dass über den gesamten Scan eine konstant gute Kontrastierung gegeben ist, kann man nun mit den von uns gewonnenen Daten vergleichen. Unterstellt man, dass es nach der Einbringung des Kontrastmittels nicht mehr zu einer relevanten Umverteilung kommt, würde dies bedeuten, dass mit der einmaligen Perfusion in allen darzustellenden Gefäßen genügend Kontrastmittel für diagnostisch verwertbare Bilder vorhanden ist und damit das Äquivalent eines „Idealbolus“ (siehe oben Abbildung 26) gegeben ist. Diese Annahme ist aufgrund unserer Ergebnisse nicht nachvollziehbar. Es kommt unmittelbar nach Sistieren der Perfusion zu erheblichen Druckänderungen und auch zu lang andauernden Flusseffekten mit geringeren Druckveränderungen. Dies deckt sich insofern mit der Literatur, dass in der arteriellen Phase der MPMCTA Probleme mit der Darstellung von beispielsweise Koronarien und cerebralen Gefäßen auftreten. Unserer Ansicht nach stellen unsere Ergebnisse eine plausible Erklärung für diese Problematik dar. Gestützt wird diese Ansicht auch dadurch, dass für die Verteilung des Kontrastmittels bei der MPMCTA die gleichen Gesetzmäßigkeiten gelten müssen, wie für die Durchblutung und damit Kontrastierung beim Lebenden, somit der Fluss und damit die Verteilung des Kontrastmittels entscheidend vom Perfusionsdruck abhängig ist. Entscheidende Komponente ist hierbei der arterielle Mitteldruck, der dem von der Kontrastmittelpumpe erzeugten Druck am nächsten kommen dürfte. Dieser fällt bei unseren Messungen überaus

rasch, so dass davon auszugehen ist, dass es auch zu einem raschen Abfall des Kontrastmittelflusses kommt.

Führt man sich nun im Vergleich dazu die MPMCTA vor Augen, so fällt auf, dass die Parameter, die bei der Leiche die klinischen Parameter „simulieren“, nämlich Volumenstrom und Zeitdauer, zwar kontrollierbar wären, aber dies nur nach einem starren Protokoll angewandt wird. Eine Anpassung, die auch nur annähernd den klinischen Parametern nahekäme, erfolgt nur eingeschränkt, in Form der dritten, sog. dynamische Phase, die einen Scan während laufender Perfusion vorsieht.

Setzt man die Akquisitionsparameter (Helical 0,5s, Slice 0,75mm, table speed 19,2 mm/s, FOV (field of view) 414mm) in Bezug zum zeitlichen Ablauf der dynamischen Phase, so wäre in den 150 s der Kontrastmittelperfusion eine Scanlänge von 288 cm möglich. Aktuellere Protokolle ermöglichen hierbei noch raschere Akquisitionszeiten. Es ist somit problemlos möglich einen ganzen Körper während der Perfusion zu erfassen und gleichzeitig eine höhere diagnostische Qualität zu erreichen. Berücksichtigt man, dass die Darstellung der rechten Koronarie, von arteriellen Hirngefäßen, der Ausschluss von Artefakten und die Differenzierung von Füllungsdefekten in der dynamischen Phase als besser gelten und nur durch die kombinierte Auswertung mit den anderen Phasen zusammen suffiziente Befundungen möglich sind (Michaud et al. 2023; Grabherr et al. 2018b; Michaud et al. 2012), betont dies die besondere Bedeutung einer Bildakquisition unter laufender Perfusion. Daraus ist abzuleiten, dass Modifikationen der dynamischen Phase somit zu einer Verbesserung der diagnostischen Aussagekraft der MPMCTA führen können und es unter Umständen zusätzlich möglich ist, eine effizientere Untersuchung mit weniger Phasen daraus zu entwickeln.

Nach den hier gewonnenen Daten erscheinen derartige Verbesserungen diskussionswürdig und mit der hier entwickelten Methode evaluierbar. Die postmortal und vor allem intravasal messbaren Drücke schaffen die Möglichkeit, systematisch den Einfluss des Druckes auf die diagnostische Bildqualität zu untersuchen. Man kann sich hierbei an den oben diskutierten physiologischen und klinischen Erkenntnissen orientieren, woraus sich verschiedene theoretische Ansätze ergeben.

In der arteriellen Phase zeigen sich unmittelbare Druckerhöhungen, so dass die wesentliche Verbesserung das Sicherstellen eines zur suffizienten Perfusion und hinreichenden Kontrastierung während der Bildakquisition notwendigen arteriellen Druckes sein könnte,

um die berichteten Füllungsdefekte zu vermeiden. Ein konkreter Ansatz wäre hier mit Hilfe der von uns entwickelten Software ein bestimmendes Basisvolumen zu applizieren, um dann über eine Rückkopplung mit der arteriellen Druckmessung einen konstanten Druck von beispielsweise 100 mmHg während des CT-Scans zu halten. Damit wäre sichergestellt, dass alle Schnittbilder unter gleichen Druckbedingungen und damit auch annähernd – eingeschränkt aufgrund nicht ausschließbarer Änderungen des absoluten Druckgradienten -gleichen Perfusionsbedingungen erfasst werden. Es bietet sich an, die Abhängigkeit der diagnostischen Qualität vom Druckniveau systematisch zu untersuchen. Da die hier vorgestellte Druckmessung mit einem erheblichen technischen und präparatorischen Aufwand zur Etablierung der Druckmesskatheter verbunden ist, wäre weiter zu evaluieren, ob über sog. Tracking-Verfahren das Dehnungsverhalten der Aorta erfassbar ist und damit ein möglicher- quasi nicht invasiver - Parameter für optimale Perfusionsverhältnisse sein könnte. Hierfür wäre dann eine Kopplung von optimaler Dehnung der Aorta und dem dazu notwendigen Kontrastmittelstrom notwendig. Weiter wäre zu evaluieren, inwiefern eine derart modifizierte arterielle Phase, die eine Kombination aus der derzeitigen arteriellen Phase und einer neuen druckkontrollierten dynamischen Phase darstellen würde, die Möglichkeit bietet die MPMCTA effizienter mit nur noch 2 Phasen durchzuführen. Es bleibt aber bei allem Verbesserungspotential der Perfusion auch abzuwarten, ob die technische Entwicklung der Computertomographie selbst auch zu einer Verbesserung beitragen kann. Unterstellt man schnellere Scanzeiten durch Geräte mit breiterem Detektor – etwa 256 Zeilen- mit schnellerem Tischvorschub, so könnte auch dadurch eine Bildakquisition bei suffizientem Druck erfolgen. Dennoch wären nach unseren Erkenntnissen primär konstante Perfusionsverhältnisse nicht zu vernachlässigen. Die venöse Phase zeigt zwei mögliche Verbesserungen. Eine Verbesserung wäre, auch in der venösen Phase ein an physiologischen Werten orientiertes enges Druckfenster konstant zu halten, unter dem die Bildakquisition durchgeführt wird. Dies würde ggf. die übermäßige Dilatation von venösen Strukturen vermeiden und eine bessere Vergleichbarkeit zu klinischen Bildern bzw. Diagnosen ermöglichen. Die zweite Optimierung wäre, anhand des beobachtbaren Druckanstiegs zu bestimmen, wieviel „Volumenersatz“ notwendig ist, um einen Druckaufbau erreichen zu können. Inwiefern aus dem so bestimmbar Volumen Korrelationen zur Liegezeit oder zum Blutverlust oder zu anderen Faktoren abgeleitet werden können sollte Gegenstand weiterer Untersuchungen sein.

Der erhebliche Zugewinn an diagnostischer Qualität durch die Kombination von nativem CT und MPMCTA ist in einer grossen Multicenter-Studie nachgewiesen worden (Grabherr et al. 2018b). Zieht man hieraus die vaskulären Befunde heran, für die man annehmen kann, dass die Perfusionsparameter eine Rolle spielen, so werden 65,3 % essentielle Befunde bei der Autopsie gegenüber 93,5 % bei der MPMCTA berichtet. Als essentiell wurden hierbei zum Tode führende, oder wesentlich dazu beitragende Befunde klassifiziert. Vaskuläre Befunde sind hier Verkalkungen, Stenosen, Verschlüsse, Aneurysmen und Rupturen. Eine weitere Optimierung der vaskulären Befunde erscheint möglich und sollte entsprechend mit druckkontrollierten Methoden evaluiert werden. Ziel sollte sein, möglichst nah an die Qualität und Parameter klinischer Untersuchungen zu kommen, um eine gleiche Aussagekraft von klinischen und postmortalen Untersuchungen zu erreichen. Dies scheint insbesondere dann sinnvoll, wenn postmortal klinische Befunde nachvollzogen werden sollten, wie z.B. bei Kunstfehlerfragestellungen. Umgekehrt ließen sich dann aber aus postmortalen Angiographien einfacher Ergebnisse gewinnen, die klinische Relevanz erlangen können.

Da in der CT-Angiographie auch Parameter wie die FFR (functional flow reserve) berechnet werden können (Zarins et al. 2013; Bruyne und Sarma 2008; Taylor et al. 2013), die den besseren Parameter für die Bewertung von Stenosen darstellt, vermag die druckkontrollierte PMCTA ein nächster Schritt in Richtung einer postmortal erhobenen FFR sein. In Korrelation mit autoptischen Methoden wäre zu untersuchen, ob die grobe makroskopische Abschätzung von Stenosen derartigen modernen Verfahren unter Umständen nicht hochgradig unterlegen ist. Eine histologische Untersuchung vermag zwar Stenosen genauer zu quantifizieren, aber keine Aussage über den relevanten Fluss zu treffen. Ausnahme ist hier allenfalls der vollständige Verschluss eines Gefäßes.

4.5 Limitierungen

Da das Hauptaugenmerk der Arbeit die Entwicklung der Messmethodik ist, um die notwendigen vorgestellten Messungen überhaupt an Leichen durchführen zu können, ist die Aussagekraft unserer Erkenntnisse vor allem durch die noch geringe Fallzahl eingeschränkt. Primärer Schwerpunkt ist die Entwicklung der Pumpe, Software und vor allem der implementierten Druckmessung. Die untersuchten Fälle sind insofern vor allem als „proof of concept“ angelegt. Die Probeläufe (vgl. Tabelle 2) dienten zunächst dazu Schritt für Schritt auftretende Messprobleme zu eliminieren.

Die geringe Fallzahl schließt keine Extremfälle ein, wie besonders große oder kleine Patienten, bei denen sich die Frage aufdrängt, ob das angewendete Protokoll ein adäquates Volumen bereitstellt. Diese Punkte sind aber mit der vorgestellten Methode zukünftig gut zu evaluieren. Insbesondere bei Kindern mit nochmals niedrigerem Körpergewicht und Blutvolumen drängt sich eine Anpassung der Methodik geradezu auf. Vor dem Hintergrund von Fragestellungen etwa zum Nachweis von Läsionen an den Brückenvenen im Rahmen von nicht akzidentellen Schädel-Hirn-Traumen – „Schütteltrauma“ – ergeben sich erwartbar neue Ansätze durch die nicht invasive PMCTA. Auch andere besondere Konstellationen, wie traumatisch dominierte Fälle, bei denen u.U. andere Druckverläufe zu erwarten sind oder ein relevanter Druckaufbau nur eingeschränkt möglich ist, wurden von uns bisher nicht untersucht.

Es erfolgte ebenfalls zunächst keine Korrelation zur diagnostischen Bildqualität, wobei sich hier bereits eine Vielzahl an Fragen zum Zusammenhang von postmortalem intravasalem Druck und der diagnostischen Aussagekraft stellen.

Die Auswahl der Leichen bedingt auch, dass keine fäulnisveränderten Leichen untersucht wurden. Aus persönlichen Berichten aus Lausanne und einzelnen eigenen Erfahrungen ist aber bekannt, dass die ölbasierte PMCTA auch bei erstaunlich langen postmortalen Intervallen mit bereits deutlich sichtbaren Fäulnisveränderungen in der Lage ist noch aussagekräftige Bilder zu liefern. Wie lange mit Druckmessungen hierbei gearbeitet werden kann, bleibt in Folgestudien zu beantworten.

4.6 Wesentliche Schlußfolgerungen

Die vorliegende Arbeit beschreibt erstmals die Entwicklung einer softwaregesteuerten Kopplung von Perfusionspumpe und invasiven Druckmessmethoden. Dadurch ist es unseres Wissens nach erstmals möglich, die während der MPMCTA auftretenden intravasalen Drücke kontinuierlich zu messen und aufzuzeichnen

Die Höhe der arteriellen Drücke und die damit verbundene Dynamik erscheinen nicht geeignet Artefakte hervorzurufen, da beide Parameter deutlich unter den physiologischen und gegebenenfalls auch pathologischen Werten liegen, die beim Lebenden gemessen werden. Wesentliche postmortale Veränderungen der Biomechanik der Gefäße, bezogen auf ihre Reaktion auf Druckänderungen scheinen in dem hier beobachteten Intervall und unter Anwendung eines öligen Kontrastmittels zunächst keine Rolle zu spielen, im

Gegenteil: Es ergibt sich eine erstaunlich gute Übereinstimmung mit Untersuchungen am Lebenden und auch mit Tierversuchen.

Es lassen sich mittels der kontrollierten Volumenzufuhr und des überwachten Drucks die Parameter evaluieren, die für eine optimale Visualisierung des Gefäßsystems bei der MPMCTA erforderlich sind. Die zunehmende Füllung des Gefäßsystems als Ganzes lässt sich über das Ansteigen der residualen arteriellen und venösen Drücke gut nachvollziehen. Das Druckverhalten bei Perfusion des arteriellen Schenkels erscheint uniform und reproduzierbar. Es spiegelt offenbar die mechanischen-physiologischen Eigenschaften der großen Arterien wider. Für das venöse System spiegeln sich die kapazitiven Eigenschaften deutlich wider, hier treten deutlich über der normalen Physiologie liegende Werte auf, die aber noch unter Werten liegen dürften, die bei gravierenden Stauungsphänomen auftreten.

Die Weiterentwicklung der MPMCTA zu einer druckkontrollierten Variante mit nochmals verbesserter Darstellung des Gefäßsystems, bis unter Umständen hin zur Gleichwertigkeit mit klinischen Untersuchungen, erscheint möglich, wobei hier ein konstanter arterieller Perfusionsdruck von 100 mmHg im Vordergrund stehen sollte.

Als Resümee lässt sich aber vor allem festhalten, dass mit den intravasalen Druckmessungen während der PMCTA zahlreiche neue Fragestellungen beantwortbar scheinen, die zu einer weiteren Verbesserung dieser Methode beitragen sollten. Bei bestimmten Fragestellungen der Perfusion bewegt man sich hierbei vielleicht sogar in Richtung einer Methode, die der konventionellen Autopsie in bestimmten Fallkonstellationen überlegen ist, da diese als destruktives Verfahren naturgemäß keine physiologischen bzw. biomechanischen Aspekte reproduzieren kann.

4.7 Ausblick

Aus den Ergebnissen folgend wurden erste Versuche unter druckkontrollierten Bedingungen durchgeführt. Der neu entwickelte, druckkontrollierte Modus steuert hierbei die Perfusion so, dass ein einstellbarer Zieldruck möglichst konstant gehalten wird. Damit ist es möglich PMCTA durchzuführen, bei denen in den Gefäßen ein nahezu konstanter Druck während der gesamten Bildakquisition herrscht. Vorbehaltlich einer weiteren Evaluation, die sich mit dem optimalen Druck und einem wahrscheinlich erforderlichen injizierten Mindestvolumen auseinandersetzen müssen wird, zeigt sich aber schon jetzt, dass eine eindrucksvolle diagnostische Qualität damit erreichbar ist. Es lassen sich

unabhängig von hydrostatischen Effekten arterielle Gefäße bis in feinste Verästelungen darstellen, unter gleichzeitig geringerem Bedarf an Kontrastmittel. Im Vergleich zur „konventionellen“ MPMCTA zeigt die arterielle Phase das arterielle Gefäßsystem vergleichbar zur dynamischen Phase, aber ohne die teilweise die Darstellung bzw. Differenzierung erschwerende venöse Kontrastierung. Gleichzeitig zeigt sich, dass dafür relativ geringe Flussraten erforderlich sind. So sind für das Aufrechterhalten von 40 mmHg lediglich ca. 150 ml/min erforderlich. Die Abbildungen 28-31 illustrieren diese ersten Ergebnisse mit hoher Detaildichte, Abbildung 32 die Parameter einer druckkontrollierten Kontrastmittelperfusion. Da eine bessere Darstellung auch feinsten Gefäße unter weniger Kontrastmittelverbrauch und die Einsparung einer Phase möglich erscheinen, könnten nicht nur Sensitivität und Spezifität verbessert werden, sondern auch die Effizienz der Durchführung und die Kosten der MPMCTA optimiert werden. In jedem Fall ergeben sich daraus zahlreiche neue diagnostische Fragestellungen für die Rechtsmedizin, Anatomie und Radiologie.



Abbildung 28 laterale Ansicht 3D Volume Rendering druckgesteuerte arterielle PMCTA (80mmHg, Volumen 950 ml). U.a. Darstellung der Interkostalararterien mit kleinen Nebenästen, Arteria epigastrica, Ästen der Arteria glutealis superior und inferior.

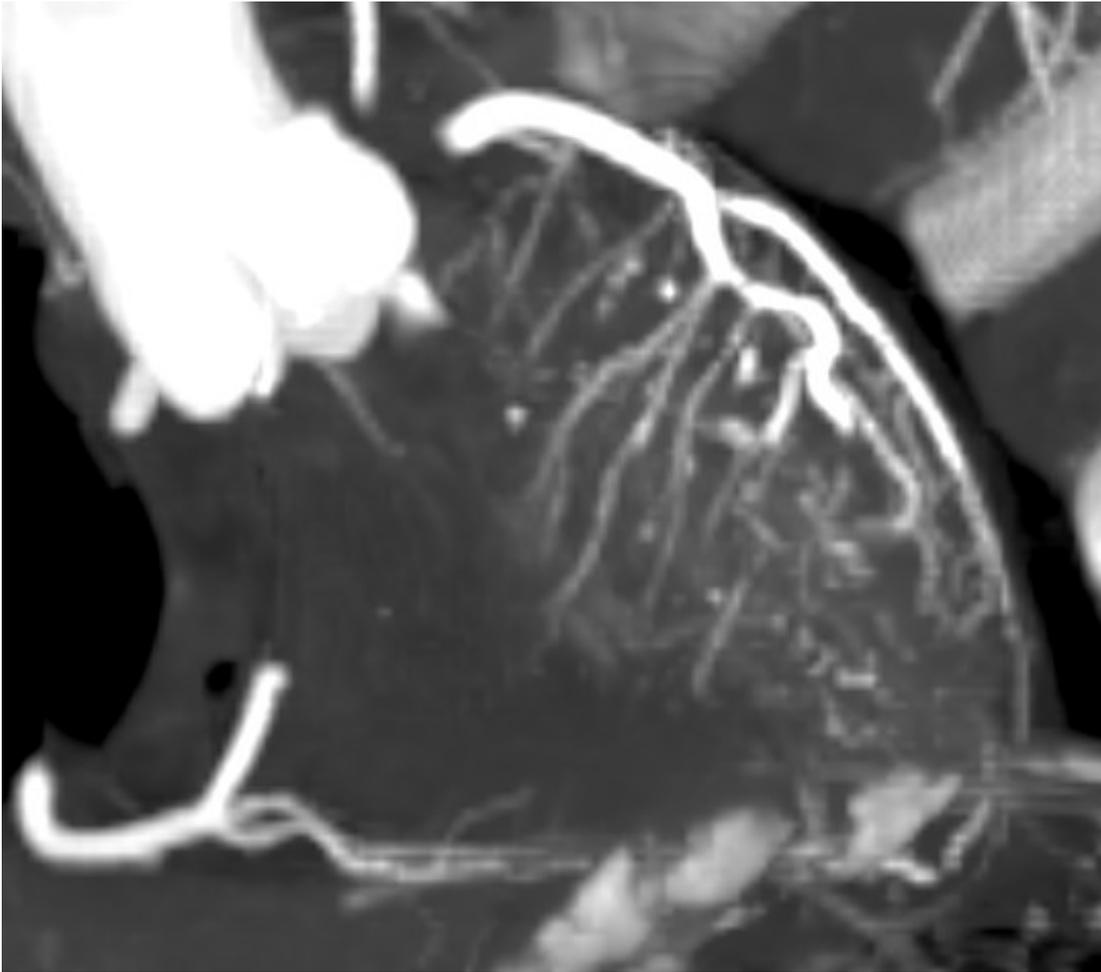


Abbildung 29 Maximum intensity projection des Herzens in coronarer Ansicht, Druckgesteuerte arterielle PMCTA, (80 mmHg, Volumen 950 ml) Darstellung der linken absteigenden Herzkranzschlagader (LAD) mit zahlreichen septalen Ästen

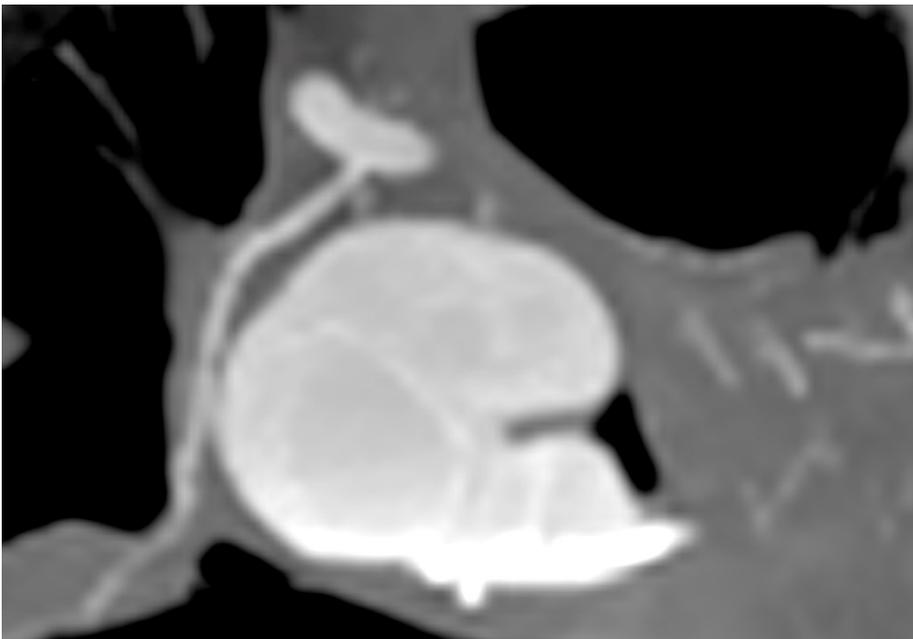


Abbildung 30 Wie Abbildung 29 in axialer Darstellung, Darstellung der Ramus sinoatrialis abgehend aus der rechten Koronarie

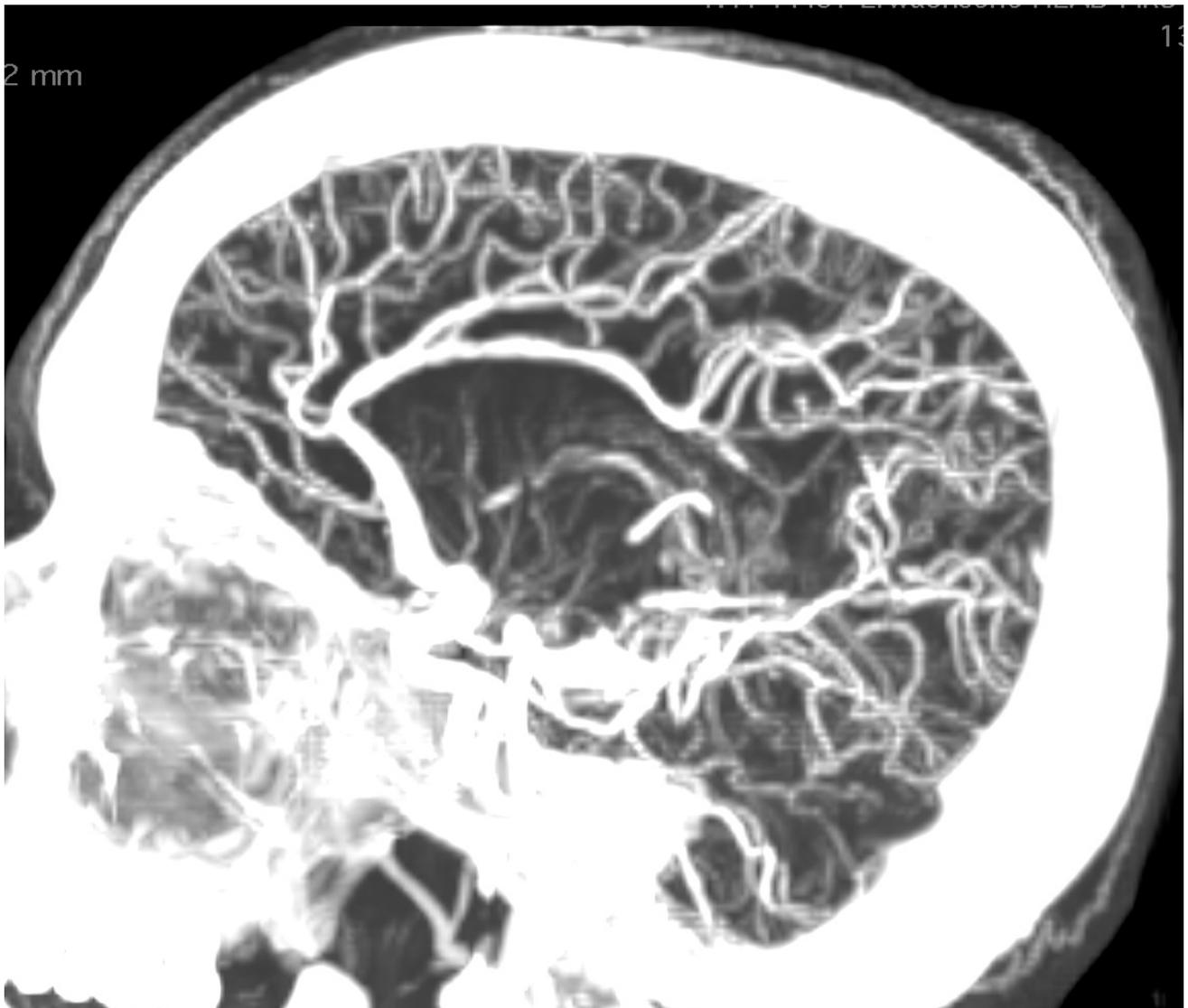


Abbildung 31 Maximum intensity projection, laterale Ansicht, druckgesteuerte arterielle PMCTA (80 mmHg, 950 ml), detaillierte Darstellung der cerebralen Gefäßversorgung

Druckkontrollierter Modus CAAD

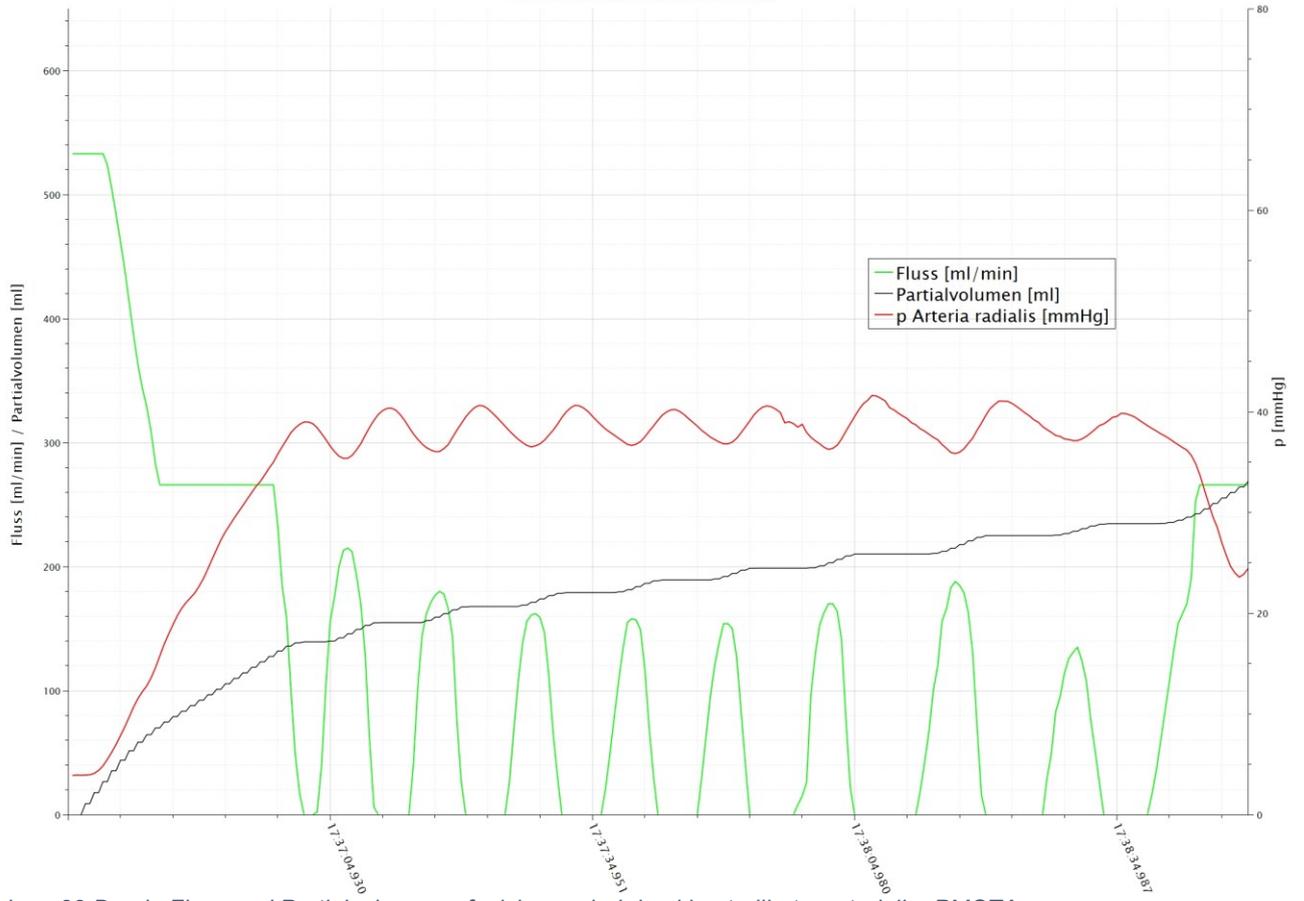


Abbildung 32 Druck, Fluss und Partialvolumenaufzeichnung bei druckkontrollierter arterieller PMCTA

5 Literatur

Anderson SD (2006) Practical light embalming technique for use in the surgical fresh tissue dissection laboratory. *Clinical Anatomy* 19:8–11. doi:10.1002/ca.20216

Bader H (1967) Dependence of wall stress in the human thoracic aorta on age and pressure. *Circulation Research* 20:354–361. doi:10.1161/01.res.20.3.354

Bae KT, Heiken JP, Brink JA (1998) Aortic and hepatic peak enhancement at CT: effect of contrast medium injection rate--pharmacokinetic analysis and experimental porcine model. *Radiology* 206:455–464. doi:10.1148/radiology.206.2.9457200

Bae KT (2010) Intravenous contrast medium administration and scan timing at CT: considerations and approaches. *Radiology* 256:32–61. doi:10.1148/radiol.10090908

Bae KT, Seeck BA, Hildebolt CF, Tao C, Zhu F, Kanematsu M, Woodard PK (2008) Contrast enhancement in cardiovascular MDCT: effect of body weight, height, body surface area, body mass index, and obesity. *American Journal of Roentgenology* 190:777–784. doi:10.2214/AJR.07.2765

Bartels K, Esper SA, Thiele RH (2016) Blood Pressure Monitoring for the Anesthesiologist: A Practical Review. *Anesthesia and analgesia* 122:1866–1879. doi:10.1213/ANE.0000000000001340

Baumgartner (Hrsg) (2011) A comparative study on extra-corporal circulation control

Berger N, Martinez R, Winklhofer S, Flach PM, Ross S, Ampanozi G, Gascho D, Thali MJ, Ruder TD (2013) Pitfalls in post-mortem CT-angiography--intravascular contrast induces post-mortem pericardial effusion. *Legal medicine (Tokyo, Japan)* 15:315–317. doi:10.1016/j.legalmed.2013.07.001

Berger D, Moller PW, Weber A, Bloch A, Bloechlinger S, Haenggi M, Sondergaard S, Jakob SM, Magder S, Takala J (2016) Effect of PEEP, blood volume, and inspiratory hold maneuvers on venous return. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 311:H794-806. doi:10.1152/ajpheart.00931.2015

Bobrow BJ, Clark LL, Ewy GA, Chikani V, Sanders AB, Berg RA, Richman PB, Kern KB (2008) Minimally interrupted cardiac resuscitation by emergency medical services for out-of-hospital cardiac arrest. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 299:1158–1165. doi:10.1001/jama.299.10.1158

- Brascho DJ (1963) A technique for postmortem coronary arteriography. *American Heart Journal* 66:375–380. doi:10.1016/0002-8703(63)90269-2
- Brinkmann B, Koops E, Wischhusen F, Kleiber M (1981) Halskompression und arterielle obstruktion. *Zeitschrift für Rechtsmedizin. Journal of legal medicine* 87:59–73
- Brogdon BG (2011) *Brogdon's forensic radiology*. CRC Press, Boca Raton
- Bruguier C, Mosimann PJ, Vaucher P, Uské A, Doenz F, Jackowski C, Mangin P, Grabherr S (2013) Multi-phase postmortem CT angiography: recognizing technique-related artefacts and pitfalls. *International journal of legal medicine* 127:639–652. doi:10.1007/s00414-013-0840-9
- Bruyne B de, Sarma J (2008) Fractional flow reserve: a review: invasive imaging. *Heart* 94:949–959. doi:10.1136/hrt.2007.122838
- Cademartiri F, van der Lugt A, Luccichenti G, Pavone P, Krestin GP (2002) Parameters affecting bolus geometry in CTA: a review. *Journal of computer assisted tomography* 26:598–607. doi:10.1097/00004728-200207000-00022
- Cademartiri F, Nieman K, van der Lugt A, Raaijmakers RH, Mollet N, Pattynama PMT, Feyter PJ de, Krestin GP (2004) Intravenous contrast material administration at 16-detector row helical CT coronary angiography: test bolus versus bolus-tracking technique. *Radiology* 233:817–823. doi:10.1148/radiol.2333030668
- Caroline Richmond (2004) Sir Godfrey Hounsfield. *BMJ* 329:687. doi:10.1136/bmj.329.7467.687
- Chugh SS, Reinier K, Teodorescu C, Evanado A, Kehr E, Al Samara M, Mariani R, Gunson K, Jui J (2008) Epidemiology of sudden cardiac death: clinical and research implications. *Progress in Cardiovascular Diseases* 51:213–228. doi:10.1016/j.pcad.2008.06.003
- Ciszek B, Cieśllicki K, Krajewski P, Piechnik SK (2013) Critical pressure for arterial wall rupture in major human cerebral arteries. *Stroke* 44:3226–3228. doi:10.1161/STROKEAHA.113.002370
- CODAN Medizinische Geräte GmbH & Co KG IBPM DPT-6000 (DPT-6003 & DPT-6009). https://www.codancompanies.com/downloadcenter/20_1013_02_Classic_Configurations.pdf
f. Zugriffen: 28. September 2022

- Cooley DA (1987) Development of the roller pump for use in the cardiopulmonary bypass circuit. *Texas Heart Institute Journal* 14:112–118
- Daly B, Abboud S, Ali Z, Sliker C, Fowler D (2013) Comparison of whole-body post mortem 3D CT and autopsy evaluation in accidental blunt force traumatic death using the abbreviated injury scale classification. *Forensic science international* 225:20–26. doi:10.1016/j.forsciint.2012.08.006
- DeMers D, Wachs D (Hrsg) (2022) *StatPearls* [Internet]. StatPearls Publishing
- Dirnhofer R, Jackowski C, Vock P, Potter K, Thali MJ (2006) VIRTOPSY: minimally invasive, imaging-guided virtual autopsy. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc* 26:1305–1333. doi:10.1148/rg.265065001
- Dobrin PB (1978) Mechanical properties of arteries. *Physiological Reviews* 58:397–460. doi:10.1152/physrev.1978.58.2.397
- Donchin Y, Rivkind AI, Bar-Ziv J, Hiss J, Almog J, Drescher M (1994) Utility of postmortem computed tomography in trauma victims. *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care* 37:552-5; discussion 555-6. doi:10.1097/00005373-199410000-00006
- Eriksson A, Gustafsson T, Höistad M, Hultcrantz M, Jacobson S, Mejare I, Persson A (2017) Diagnostic accuracy of postmortem imaging vs autopsy-A systematic review. *European journal of radiology* 89:249–269. doi:10.1016/j.ejrad.2016.08.003
- Ferrante B, Baroni CO, Torres L, Catão-Dias JL, Pinto A (2020) Nankeen ink model for histological distribution of solutions used in post mortem CT-angiography. *Forensic Imaging* 22:200387. doi:10.1016/j.fri.2020.200387
- Fischer F, Grimm J, Kirchhoff C, Reiser MF, Graw M, Kirchhoff S (2012) Postmortem 24-h interval computed tomography findings on intrahepatic gas development and changes of liver parenchyma radiopacity. *Forensic science international* 214:118–123. doi:10.1016/j.forsciint.2011.07.033
- Fischer F (2022) Post-mortem Changes. In: Dedouit F, Yen K, Heinze S (Hrsg) *Forensic Imaging*. Springer International Publishing, Cham, S 33–37
- Fischer FT, Schwerer M, Lochner S, Maxien D, Mück F, Bechstein L, Wirth S, Grimm J (2021) Post-mortem computed tomography is a useful tool for determining the pulmonary ventilation status in newborns. *Rechtsmedizin*. doi:10.1007/s00194-021-00536-y

- Frik W, Persch WF (1969) Der Einfluss des Kontrastmitteltyps auf das Arterienkaliber in der experimentellen Angiographie. *Fortschr Geb Rontgenstr Nuklearmed* 111:620–629
- Funk DJ, Jacobsohn E, Kumar A (2013) The role of venous return in critical illness and shock-part I: physiology. *Critical care medicine* 41:255–262.
doi:10.1097/CCM.0b013e3182772ab6
- Garcia AM, Krane M, Baumgartner B, Sprunk N, Schreiber U, Eichhorn S, Lange R, Knoll A (2014) Automation of a portable extracorporeal circulatory support system with adaptive fuzzy controllers. *Medical engineering & physics* 36:981–990
- Gardner RM (1996) Accuracy and reliability of disposable pressure transducers coupled with modern pressure monitors. *Critical care medicine* 24:879–882
- Ghekiere O, Nchimi A, Djekic J, El Hachemi M, Mancini I, Hansen D, Vanhoenacker P, Roos A de, Dendale P (2016) Coronary Computed Tomography Angiography: Patient-related factors determining image quality using a second-generation 320-slice CT scanner. *International journal of cardiology* 221:970–976. doi:10.1016/j.ijcard.2016.07.141
- Ghekiere O, Salgado R, Buls N, Leiner T, Mancini I, Vanhoenacker P, Dendale P, Nchimi A (2017) Image quality in coronary CT angiography: challenges and technical solutions. *The British journal of radiology* 90:20160567. doi:10.1259/bjr.20160567
- Gibbon JH (1937) Artificial maintenance of circulation during experimental occlusion of pulmonary artery. *Archives of Surgery* 34:1105.
doi:10.1001/archsurg.1937.01190120131008
- Gibbon JH (1970) The development of the heart-lung apparatus. *Review of surgery* 27:231–244
- Gleason WL, Braunwald E (1962) Studies on the first derivative of the ventricular pressure pulse in man. *J. Clin. Invest.* 41:80–91. doi:10.1172/jci104469
- Gómez Zapata M, Alcaraz M, Luna A (1989) Study of postmortem blood circulation. *Zeitschrift fur Rechtsmedizin. Journal of legal medicine* 103:27–32.
doi:10.1007/BF00203940
- 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. *American Journal of Roentgenology* 187:W515-23. doi:10.2214/AJR.05.1394

Grabherr S, Gyax E, Sollberger B, Ross S, Oesterhelweg L, Bolliger S, Christe A, Djonov V, Thali MJ, Dirnhofer R (2008) Two-step postmortem angiography with a modified heart-lung machine: preliminary results. *AJR. American journal of roentgenology* 190:345–351. doi:10.2214/AJR.07.2261

Grabherr S, Doenz F, Steger B, Dirnhofer R, Dominguez A, Sollberger B, Gyax E, Rizzo E, Chevallier C, Meuli R, Mangin P (2011) Multi-phase post-mortem CT angiography: development of a standardized protocol. *International journal of legal medicine* 125:791–802. doi:10.1007/s00414-010-0526-5

Grabherr S, Wittig H, Dedouit F, Wozniak K, Vogel H, Heinemann A, Fischer F, Moskala A, Guglielmi G, Mangin P, Grimm J (2015) Pitfalls in post-mortem CT-angiography--intravascular contrast induces post-mortem pericardial effusion. *Legal medicine (Tokyo, Japan)* 17:218–219. doi:10.1016/j.legalmed.2014.12.002

Grabherr S, Grimm JM, Heinemann A (Hrsg) (2016) *Atlas of Postmortem Angiography*. Springer International Publishing, Cham

Grabherr S, Grimm JM, Heinemann A (Hrsg) (2018a) *Atlas of Postmortem Angiography*. Springer International Publishing; Springer, Cham

Grabherr S, Heinemann A, Vogel H, Ruttly G, Morgan B, Woźniak K, Dedouit F, Fischer F, Lochner S, Wittig H, Guglielmi G, Eplinius F, Michaud K, Palmiere C, Chevallier C, Mangin P, Grimm JM (2018b) Postmortem CT Angiography Compared with Autopsy: A Forensic Multicenter Study. *Radiology* 288:270–276. doi:10.1148/radiol.2018170559

Graziani G, Tal S, Adelman A, Kugel C, Bdoiah-Abram T, Krispin A (2018) Usefulness of unenhanced post mortem computed tomography – Findings in postmortem non-contrast computed tomography of the head, neck and spine compared to traditional medicolegal autopsy. *Journal of Forensic and Legal Medicine* 55:105–111. doi:10.1016/j.jflm.2018.02.022

Grimm JM, Grabherr S, Heinemann A, Guglielmi G, Woźniak K, Eplinius F, Dedouit F, Fischer F, Ruttly GN, Morgan B, Wittig H, Mangin P, Dirnhofer R (2014) 3.8. Multiphase post-mortem computed tomography angiography – Preliminary results of a European Multicenter Validation Study. *Journal of Forensic Radiology and Imaging* 2:106. doi:10.1016/j.jofri.2014.02.035

- Grondin CM, Dyrda I, Pasternac A, Campeau L, Bourassa MG, Lespérance J (1974) Discrepancies between cineangiographic and postmortem findings in patients with coronary artery disease and recent myocardial revascularization. *Circulation* 49:703–708. doi:10.1161/01.CIR.49.4.703
- Guyton AC, Polizo D, Armstrong GG (1954) Mean circulatory filling pressure measured immediately after cessation of heart pumping. *American Journal of Physiology-Legacy Content* 179:261–267. doi:10.1152/ajplegacy.1954.179.2.261
- Heinze S, Dedouit F (2022) What Can the Clinical Radiologist Learn from Forensic Imaging? Analogies and Differences Between Forensic and Clinical Imaging. In: Dedouit F, Yen K, Heinze S (Hrsg) *Forensic Imaging*. Springer International Publishing, Cham, S 19–29
- Heusch G (2019) Myocardial ischemia: lack of coronary blood flow, myocardial oxygen supply-demand imbalance, or what? *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 316:H1439-H1446. doi:10.1152/ajpheart.00139.2019
- Hoffman JI, Spaan JA (1990) Pressure-flow relations in coronary circulation. *Physiological Reviews* 70:331–390. doi:10.1152/physrev.1990.70.2.331
- Hoppu S, Sainio M, Huhtala H, Eilevstjønn J, Tenhunen J, Olkkola KT (2011) Blood pressure during resuscitation in man--the effect of pause during rhythm analysis revisited. *Resuscitation* 82:1460–1463. doi:10.1016/j.resuscitation.2011.06.005
- Jackowski (2005) Virtopsy: postmortem minimally invasive angiography using cross section techniques-implementation and preliminary results. *J Forensic Sci* 5:1175
- Jackowski C, Wyss M, Persson A, Classens M, Thali MJ, Lussi A (2008a) Ultra-high-resolution dual-source CT for forensic dental visualization-discrimination of ceramic and composite fillings. *International journal of legal medicine* 122:301–307. doi:10.1007/s00414-008-0224-8
- Jackowski C, Persson A, Thali MJ (2008b) Whole body postmortem angiography with a high viscosity contrast agent solution using poly ethylene glycol as contrast agent dissolver. *J. Forensic Sci.* 53:465–468. doi:10.1111/j.1556-4029.2008.00673.x
- Jiang W-J, Wang Y-J, Du B, Wang S-X, Wang G-H, Jin M, Dai J-P (2004) Stenting of symptomatic M1 stenosis of middle cerebral artery: an initial experience of 40 patients. *Stroke* 35:1375–1380. doi:10.1161/01.STR.0000128018.57526.3a

Kaki A, Blank N, Alraies MC, Kajy M, Grines CL, Hasan R, Htun WW, Glazier J, Mohamad T, Elder M, Schreiber T (2018) Access and closure management of large bore femoral arterial access. *Journal of interventional cardiology* 31:969–977. doi:10.1111/joic.12571

Kalender WA (2011) *Computed Tomography; Fundamentals, System Technology, Image Quality, Applications*. PUBLICIS, Erlangen

Karhunen PJ, Männikkö A, Penttilä A, Liesto K (1989) Diagnostic angiography in postoperative autopsies. *The American journal of forensic medicine and pathology* 10:303–309. doi:10.1097/00000433-198912000-00006

Kim J, Kim DN, Lee SH, Yoo S-H, Lee S (2010) Correlation of fatty acid composition of vegetable oils with rheological behaviour and oil uptake. *Food Chemistry* 118:398–402. doi:10.1016/j.foodchem.2009.05.011

Kirchhoff S, Fischer F, Lindemaier G, Herzog P, Kirchhoff C, Becker C, Bark J, Reiser MF, Eisenmenger W (2008) Is post-mortem CT of the dentition adequate for correct forensic identification?: comparison of dental computed tomography and visual dental record. *International journal of legal medicine* 122:471–479. doi:10.1007/s00414-008-0274-y

Kneubuehl BP (2011) *Wound ballistics: basics and applications*. Springer Science & Business Media

Koivunen M, Tynkkynen J, Oksala N, Eskola M, Hernesniemi J (2023) Incidence of sudden cardiac arrest and sudden cardiac death after unstable angina pectoris and myocardial infarction. *American Heart Journal* 257:9–19. doi:10.1016/j.ahj.2022.11.009

Kügler C, Strunk M, Rudofsky G (2001) Venous pressure dynamics of the healthy human leg. Role of muscle activity, joint mobility and anthropometric factors. *Journal of vascular research* 38:20–29. doi:10.1159/000051026

Lurie KG, Nemergut EC, Yannopoulos D, Sweeney M (2016) *The Physiology of Cardiopulmonary Resuscitation*. *Anesthesia and analgesia* 122:767–783. doi:10.1213/ANE.0000000000000926

Magder S (1990) Starling resistor versus compliance. Which explains the zero-flow pressure of a dynamic arterial pressure-flow relation? *Circulation Research* 67:209–220. doi:10.1161/01.RES.67.1.209

Magder S (2011) Hemodynamic monitoring in the mechanically ventilated patient. *Current Opinion in Critical Care* 17:36–42. doi:10.1097/MCC.0b013e32834272c1

- Magder S (2016) Volume and its relationship to cardiac output and venous return. *Critical care* (London, England) 20:271. doi:10.1186/s13054-016-1438-7
- Magder S (2018) The meaning of blood pressure. *Critical care* (London, England) 22:257. doi:10.1186/s13054-018-2171-1
- Magid-Bernstein J, Girard R, Polster S, Srinath A, Romanos S, Awad IA, Sansing LH (2022) Cerebral Hemorrhage: Pathophysiology, Treatment, and Future Directions. *Circulation Research* 130:1204–1229. doi:10.1161/CIRCRESAHA.121.319949
- Mansouri M, Salamonsen RF, Lim E, Akmeliawati R, Lovell NH (2015) Preload-based starling-like control for rotary blood pumps: numerical comparison with pulsatility control and constant speed operation. *PloS one* 10:e0121413. doi:10.1371/journal.pone.0121413
- Maxeiner H (1997) Detection of ruptured cerebral bridging veins at autopsy. *Forensic science international* 89:103–110. doi:10.1016/S0379-0738(97)00124-2
- Mendoza Garcia (2010) Simulation of extracorporeal circulation for the design of a fuzzy controlled perfusion. *IASTED Biomed Eng* 1:2
- Mendoza Garcia A, M. R. Huizar, B. Baumgartner, U. Schreiber, A. Knoll (2011) Embedded platform for automation of medical devices 2011 *Computing in Cardiology*, S 829–832
- Mendoza García A, Krane M, Baumgartner B, Sprunk N, Schreiber U, Eichhorn S, Lange R, Knoll A (2014) Automation of a portable extracorporeal circulatory support system with adaptive fuzzy controllers. *Medical engineering & physics* 36:981–990. doi:10.1016/j.medengphy.2014.04.009
- Merillon JP, Motte G, Fruchaud J, Masquet C, Gourgon R (1978) Evaluation of the elasticity and characteristic impedance of the ascending aorta in man. *Cardiovascular Research* 12:401–406. doi:10.1093/cvr/12.7.401
- Michaud K, Grabherr S (2016) Cardiac Pathology. In: Grabherr S, Grimm JM, Heinemann A (Hrsg) *Atlas of Postmortem Angiography*. Springer International Publishing, Cham, S 253–273
- Michaud K, Grabherr S, Doenz F, Mangin P (2012) Evaluation of postmortem MDCT and MDCT-angiography for the investigation of sudden cardiac death related to atherosclerotic coronary artery disease. *The International Journal of Cardiovascular Imaging* 28:1807–1822. doi:10.1007/s10554-012-0012-x

Michaud K, Grabherr S, Jackowski C, Bollmann MD, Doenz F, Mangin P (2014) Postmortem imaging of sudden cardiac death. *Deutsche Zeitschrift für die Gesamte Gerichtliche Medizin* 128:127–137. doi:10.1007/s00414-013-0819-6

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. *Deutsche Zeitschrift für die Gesamte Gerichtliche Medizin* 129:1067–1077. doi:10.1007/s00414-015-1191-5

Michaud K, Jacobsen C, Basso C, Banner J, Blokker BM, Boer HH de, Dedouit F, O'Donnell C, Giordano C, Magnin V, Grabherr S, Suvarna SK, Wozniak K, Parsons S, van der Wal AC (2023) Application of postmortem imaging modalities in cases of sudden death due to cardiovascular diseases-current achievements and limitations from a pathology perspective : Endorsed by the Association for European Cardiovascular Pathology and by the International Society of Forensic Radiology and Imaging. *Virchows Archiv : an international journal of pathology* 482:385–406. doi:10.1007/s00428-022-03458-6

Miller BJ, Gibbon JH, Gibbon MH (1951) Recent advances in the development of a mechanical heart and lung apparatus. *Annals of surgery* 134:694–708. doi:10.1097/00000658-195113440-00016

Milnor WR (1990) *Cardiovascular physiology*. Oxford University Press, New York etc.!

Monos E, Lóránt M, Dörnyei G, Bérczi V, Nádasy G (2003) Long-term adaptation mechanisms in extremity veins supporting orthostatic tolerance. *News in physiological sciences : an international journal of physiology produced jointly by the International Union of Physiological Sciences and the American Physiological Society* 18:210–214. doi:10.1152/nips.01447.2003

Moran D, Epstein Y, Keren G, Laor A, Sherez J, Shapiro Y (1995) Calculation of mean arterial pressure during exercise as a function of heart rate. *Applied human science : journal of physiological anthropology* 14:293–295. doi:10.2114/ahs.14.293

Munir S, Guilcher A, Kamalesh T, Clapp B, Redwood S, Marber M, Chowienczyk P (2008) Peripheral augmentation index defines the relationship between central and peripheral pulse pressure. *Hypertension* 51:112–118. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.096016

Neumar RW, Otto CW, Link MS, Kronick SL, Shuster M, Callaway CW, Kudenchuk PJ, Ornato JP, McNally B, Silvers SM, Passman RS, White RD, Hess EP, Tang W, Davis D,

Sinz E, Morrison LJ (2010) Part 8: adult advanced cardiovascular life support: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* 122:S729-67.
doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.970988

Nichol J, Girling F, Jerrad W, Claxton EB, Burton AC (1951) Fundamental instability of the small blood vessels and critical closing pressures in vascular beds. *American Journal of Physiology-Legacy Content* 164:330–344. doi:10.1152/ajplegacy.1951.164.2.330

Nichols WW, Denardo SJ, Wilkinson IB, McEniery CM, Cockcroft J, O'Rourke MF (2008) Effects of arterial stiffness, pulse wave velocity, and wave reflections on the central aortic pressure waveform. *Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn.)* 10:295–303.
doi:10.1111/j.1751-7176.2008.04746.x

O'Donnell C (2013) When it goes wrong: Complications of post-mortem CT angiography (PMCTA) as performed at VIFM. *Journal of Forensic Radiology and Imaging* 1:84–85.
doi:10.1016/j.jofri.2013.03.017

Okumura K, Ohya Y, Maehara A, Wakugami K, Iseki K, Takishita S (2005) Effects of blood pressure levels on case fatality after acute stroke. *Journal of Hypertension* 23:1217–1223.
doi:10.1097/01.hjh.0000170385.76826.4a

Ortega R, Connor C, Kotova F, Deng W, Lacerra C (2017) Use of Pressure Transducers. *The New England journal of medicine* 376:e26. doi:10.1056/NEJMvcm1513613

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 science international* 222:33–39. doi:10.1016/j.forsciint.2012.04.031

Palmiere C, Lobrinus JA, Mangin P, Grabherr S (2013) Detection of coronary thrombosis after multi-phase postmortem CT-angiography. *Legal medicine (Tokyo, Japan)* 15:12–18.
doi:10.1016/j.legalmed.2012.08.005

Pape H-C, Kurtz A, Silbernagl S (2019) *Physiologie*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart

Persichini R, Lai C, Teboul J-L, Adda I, Guérin L, Monnet X (2022) Venous return and mean systemic filling pressure: physiology and clinical applications. *Critical care (London, England)* 26:150. doi:10.1186/s13054-022-04024-x

Petersdorff-Campen KV, Dupuch MA, Magkoutas K, Meboldt M, Hierold C, Schmid Daners M (2022) Pressure and Bernoulli-Based Flow Measurement via a Tapered Inflow VAD

Cannula. *IEEE transactions on bio-medical engineering* 69:1620–1629.

doi:10.1109/TBME.2021.3123983

Pfeifer K, Klein U, Chaussy C, Hammer C, Pielsticker K, Haendle H, Lissner J (1974)

Postmortale Nierenvergrößerungsangiographie mit fettlöslichem Kontrastmittel. *Fortschr Röntgenstr* 121:472–476. doi:10.1055/s-0029-1229960

Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, Falkner BE, Graves J, Hill MN, Jones DW, Kurtz T, Sheps SG, Roccella EJ (2005) Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals: Part 1: blood pressure measurement in humans: a statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. *Hypertension* 45:142–161. doi:10.1161/01.HYP.0000150859.47929.8e

Plattner T, Bolliger S, Zollinger U (2005) Forensic assessment of survived strangulation. *Forensic science international* 153:202–207. doi:10.1016/j.forsciint.2004.09.106

Proisy M, Marchand AJ, Loget P, Bouvet R, Roussey M, Pelé F, Rozel C, Treguier C, Darnault P, Bruneau B (2013) Whole-body post-mortem computed tomography compared with autopsy in the investigation of unexpected death in infants and children. *European radiology* 23:1711–1719. doi:10.1007/s00330-012-2738-1

Rae G, Husain M, McGoey R, Swartz W (2016) Postmortem Aortic Dissection: An Artifact of the Embalming Process. *J Forensic Sci* 61 Suppl 1:S246-9. doi:10.1111/1556-4029.12938

Raff GL, Abidov A, Achenbach S, Berman DS, Boxt LM, Budoff MJ, Cheng V, DeFrance T, Hellinger JC, Karlsberg RP (2009) SCCT guidelines for the interpretation and reporting of coronary computed tomographic angiography. *Journal of Cardiovascular Computed Tomography* 3:122–136. doi:10.1016/j.jcct.2009.01.001

Rodrigues JCL, Mathias H, Negus IS, Manghat NE, Hamilton MCK (2012) Intravenous contrast medium administration at 128 multidetector row CT pulmonary angiography: bolus tracking versus test bolus and the implications for diagnostic quality and effective dose. *Clinical Radiology* 67:1053–1060. doi:10.1016/j.crad.2012.02.010

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. *American Journal of Roentgenology* 190:1380–1389. doi:10.2214/AJR.07.3082

Rubin GD (2014) Computed tomography: revolutionizing the practice of medicine for 40 years. *Radiology* 273:S45-74. doi:10.1148/radiol.14141356

Rutty GN (2020) What has post-mortem computed tomography even done for forensic pathology? *Diagnostic Histopathology*. doi:10.1016/j.mpdhp.2020.05.005

Sahasrabudhe SN, Rodriguez-Martinez V, O'Meara M, Farkas BE (2017) Density, viscosity, and surface tension of five vegetable oils at elevated temperatures: Measurement and modeling. *International Journal of Food Properties*:1–17. doi:10.1080/10942912.2017.1360905

Saunders SL, Morgan B, Raj V, Robinson CE, Rutty GN (2011) Targeted post-mortem computed tomography cardiac angiography: proof of concept. *Deutsche Zeitschrift für die Gesamte Gerichtliche Medizin* 125:609–616. doi:10.1007/s00414-011-0559-4

Schlesinger (1957) New radiopaque mass for vascular injection. *Lab. Invest.* 6:1

Schlesinger MJ (1938) An injection plus dissection study of coronary artery occlusions and anastomoses. *American Heart Journal* 15:528–568. doi:10.1016/S0002-8703(38)90559-9

Scholing M, Saltzherr TP, Fung Kon Jin, P. H. P., Ponsen KJ, Reitsma JB, Lameris JS, Goslings JC (2009) The value of postmortem computed tomography as an alternative for autopsy in trauma victims: a systematic review. *Eur Radiol* 19:2333–2341. doi:10.1007/s00330-009-1440-4

Schreiber U, Eichhorn S, Mendoza A, Baumgartner B, Bauernschmitt R, Lange R, Knoll A, Krane M (2009) A new Fuzzy Controlled extracorporeal circulation system. first results of an in-vitro investigation 2009 36th Annual Computers in Cardiology Conference (CinC), S 497–500

Schroeder RA, Barbeito A, Bar-Yosef S, Mark JB (2010) Cardiovascular Monitoring. In: Miller RD*-* (Hrsg) *Miller's anesthesia*. Activate at expertconsult.com; searchable full text online. Elsevier Churchill Livingstone, Philadelphia, Pa., S 1267–1328

Seldinger SI (1953) Catheter replacement of the needle in percutaneous arteriography; a new technique. *Acta radiologica* 39:368–376. doi:10.3109/00016925309136722

Sesso HD, Stampfer MJ, Rosner B, Hennekens CH, Gaziano JM, Manson JE, Glynn RJ (2000) Systolic and diastolic blood pressure, pulse pressure, and mean arterial pressure as predictors of cardiovascular disease risk in Men. *Hypertension* 36:801–807. doi:10.1161/01.HYP.36.5.801

Sharman JE, LaGerche A (2015) Exercise blood pressure: clinical relevance and correct measurement. *J Hum Hypertens* 29:351–358. doi:10.1038/jhh.2014.84

Simon MA, Kliner DE, Girod JP, Moguillansky D, Villanueva FS, Pacella JJ (2010) Detection of elevated right atrial pressure using a simple bedside ultrasound measure. *American Heart Journal* 159:421–427. doi:10.1016/j.ahj.2010.01.004

Stone GW, Narula J (2013) The myth of the mild vulnerable plaques. *JACC. Cardiovascular imaging* 6:1124–1126. doi:10.1016/j.jcmg.2013.09.002

Takx RAP, Suchá D, Park J, Leiner T, Hoffmann U (2015) Sublingual Nitroglycerin Administration in Coronary Computed Tomography Angiography: a Systematic Review. *European radiology* 25:3536–3542. doi:10.1007/s00330-015-3791-3

Tansey EA, Montgomery LEA, Quinn JG, Roe SM, Johnson CD (2019) Understanding basic vein physiology and venous blood pressure through simple physical assessments. *Advances in physiology education* 43:423–429. doi:10.1152/advan.00182.2018

Taylor CA, Fonte TA, Min JK (2013) Computational fluid dynamics applied to cardiac computed tomography for noninvasive quantification of fractional flow reserve: scientific basis. *Journal of the American College of Cardiology* 61:2233–2241. doi:10.1016/j.jacc.2012.11.083

Thiel W (1992) Die Konservierung ganzer Leichen in natürlichen Farben. *Annals of Anatomy - Anatomischer Anzeiger* 174:185–195. doi:10.1016/S0940-9602(11)80346-8

Thompson C, Parsons S, O'Donnell C (2016) Artifactual aortic dissection as a result of post-mortem CT angiography. *Journal of Forensic Radiology and Imaging* 6:46–51. doi:10.1016/j.jofri.2016.01.005

Urbanek T, Wala A, Bursig H, Ziaja K, Kuczmik W. (2002) Assessment of the mechanical properties of human allogenic arteries after antibiotic sterilisation and cryopreservation. *Polish Surg* 4:117–124

Voss B, Krane M, Jung C, Brockmann G, Braun S, Günther T, Lange R, Bauernschmitt R (2010) Cardiopulmonary bypass with physiological flow and pressure curves: pulse is unnecessary! *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 37:223–232. doi:10.1016/j.ejcts.2009.05.050

Ward M, Langton JA (2007) Blood pressure measurement. *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain* 7:122–126. doi:10.1093/bjaceaccp/mkm022

- Webb B, Widek T, Neumayer B, Bruguier C, Scheicher S, Sprenger H, Grabherr S, Schwark T, Stollberger R (2017) Temperature dependence of viscosity, relaxation times (T1, T2) and simulated contrast for potential perfusates in post-mortem MR angiography (PMMRA). *Deutsche Zeitschrift für die Gesamte Gerichtliche Medizin* 131:739–749. doi:10.1007/s00414-016-1482-5
- Werner-Moller P, Heinisch PP, Hana A, Bachmann KF, Sondergaard S, Jakob SM, Takala J, Berger D (2022) Experimental validation of a mean systemic pressure analog against zero-flow measurements in porcine VA-ECMO. *Journal of Applied Physiology* 132:726–736. doi:10.1152/jappphysiol.00804.2021
- Westphal SE, Apitzsch JC, Penzkofer T, Kuhl CK, Mahnken AH, Knüchel R (2014) Contrast-enhanced postmortem computed tomography in clinical pathology: enhanced value of 20 clinical autopsies. *Human Pathology* 45:1813–1823. doi:10.1016/j.humpath.2014.05.007
- Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, DePalma SM, Gidding S, Jamerson KA, Jones DW, MacLaughlin EJ, Muntner P, Ovbiagele B, Smith SC, Spencer CC, Stafford RS, Taler SJ, Thomas RJ, Williams KA, Williamson JD, Wright JT (2018) 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology* 71:e127-e248. doi:10.1016/j.jacc.2017.11.006
- Wilson RF, Wyche K, Christensen BV, Zimmer S, Laxson DD (1990) Effects of adenosine on human coronary arterial circulation. *Circulation* 82:1595–1606. doi:10.1161/01.cir.82.5.1595
- Winchester DE, Wymer DC, Shifrin RY, Kraft SM, Hill JA (2010) Responsible use of computed tomography in the evaluation of coronary artery disease and chest pain. *Mayo Clinic Proceedings* 85:358–364. doi:10.4065/mcp.2009.0652
- Wittig H, Grünwald S, Gerlach K, Dussy F, Scheurer E (2017) Suizidale Drosselung mittels Kabelbinder. *Rechtsmedizin* 27:433–437. doi:10.1007/s00194-017-0196-4
- Zarins CK, Taylor CA, Min JK (2013) Computed fractional flow reserve (FFRCT) derived from coronary CT angiography. *J. of Cardiovasc. Trans. Res.* 6:708–714. doi:10.1007/s12265-013-9498-4

Zerlauth J-B, Doenz F, Dominguez A, Palmiere C, Uské A, Meuli R, Grabherr S (2013) Surgical interventions with fatal outcome: utility of multi-phase postmortem CT angiography. Forensic science international 225:32–41. doi:10.1016/j.forsciint.2012.05.013

Zimmer H-G (2003) The heart-lung machine was invented twice--the first time by Max von Frey. Clinical cardiology 26:443–445. doi:10.1002/clc.4960260914

6 Abkürzungsverzeichnis:

AD	Außendurchmesser
AG	Arbeitsgruppe
AV	Arteriovenös
BMI	Body mass index
CAAD	Contrast Agent Application Device
CSV	comma separated values
CT	Computertomographie
CCTA	Coronary CTA
CTA	Computertomographie-Angiographie
DP	diastolic pressure
dp	delta pressure / Druckunterschied
dt	delta time / Zeitdifferenz
ECMO	Extracorporeal membrane oxygenation
GUI	Graphical user interface (Bedienoberfläche)
HLM	Herz-Lungen-Maschine
HU	Hounsfield Units
ID	Innendurchmesser
KM	Kontrastmittel
LVAD	left ventricular assist device
LMU	Ludwig-Maximilians-Universität
MAP	mean arterial pressure
max	maximal
min	minimal
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MPMCTA	multi-phase-post mortem-computed-tomography-angiography
NaCl	Natriumchlorid
STEMI	ST-elevation myocardial infarction
NSTEMI	Non-ST-elevation myocardial infarction
P max art ap	maximaler arterieller Druck arterielle Phase
P max art dyn	maximaler arterieller Druck dynamische Phase
P max art vp	maximaler arterieller Druck venöse Phase
P max ven ap	maximaler venöser Druck arterielle Phase

P max ven dyn	maximaler venöser Druck dynamische Phase
P max ven vp	maximaler venöser Druck venöse Phase
PEG	Polyethylenglykol
PM	postmortal / post mortem
PMCTA	post mortem computed tomography-angiography
PMMR	Post mortem magnetic resonance
POM	Polyoxymethylen
PVC	Polyvinylchlorid
ROI	Region of interest
rpm	Rounds per minute
s	Sekunde
SP	systolic pressure
TWGPAM	The working group on post-mortem angiography methods
ZVD	Zentralvenöser Druck

7 Anhang:

7.1 Versuche zur Entwicklung und Adaptation der Technik

Tabelle 2 Übersicht über die Versuchsläufe:

Nr.	Ziel/Problem	Methode/Technik	Ergebnis	Änderung
1	„Mock-up“	Aufbau der elektronischen Geräte ohne dauerhafte Verbindungen / Funktionstest der Komponenten	Positiver technischer Funktionstest	-
2	Klemmentechnik / und -steuerung	Klemmen zur Ventilsteuerung/Probeläufe der automatisierten Klemmensteuerung	Elektromagnetische Ventile wartungsfreier als druckgesteuerte Ventile	Implementierung automatische Klemmensteuerung
3	Kalibration der Drucksensoren	Geschlossenes Schlauchsystem als Kreislaufersatz mit Druckkontrolle (Halstrup-Walcher KAL94)	Kalibration Drucksensoren	Anpassung der Software, Nullung direkt in der GUI implementiert, spezifisches Untermenü für Kalibration und Eichung mit Anzeige der gemessenen Spannung
4	Kalibration Rollerpumpe	Bestimmung Umrechnungsfaktor ml/Umdrehungen Pumpe mit geeichten Messzylindern	Umrechnungsfaktor 14,4 ml/Umdrehung	Anpassung des Kalibrationsfaktors der RPM

5	Kalibrationslauf ohne Leiche	Kalibration von Volumen/Strom mit Öl	Gleichwertige Kalibration	-
6	Testlauf Software ohne Leiche	Anpassung Ventilsteuerung / Benutzeroberfläche	Bessere Visualisierung des Ventilzustands für die Modi erforderlich	Anpassung der Farbdarstellung der aktiven Ventile, Automatisierung der Ventilsteuerung pro Modus
7	Testlauf Software und Pumpe ohne Leiche	Datenaufzeichnung	Zu früher Abbruch der Datenaufzeichnung, Druckänderungen während Perfusion hochdynamisch, lange Phase postperfusioneller Veränderungen	Separate Steuerung der Datenaufzeichnung
8	Leckage der Perfusionskatheter	Direkte Präparation analog zu (Grabherr 2006)	Scherenschnitt in Arteria femoralis bzw. Vena femoralis anfällig für Rupturen, Dissektionen, Leckagen	Modifizierte Seldinger-Technik in Kombination mit Dilatator, Einführung Checkliste vor Angiographie
9	Sichere /Leckagefreie Platzierung der Perfusionskatheter	Modifizierte Seldinger-Technik + Dilatator + zirkuläre Anschlingung	Suffiziente Platzierung der Perfusionskatheter, mangels Erfahrung Ruptur von Ästen der A. femoralis	-
10	Optimierung der Platzierung der Perfusionskatheter	Modifizierte Seldinger-Technik + Dilatator + zirkuläre Anschlingung	Atraumatische Platzierung, Leckagefrei in Arteria und Vena femoralis	-
11	Katheterisierung für Druckmessung	Arteria femoralis (kontralateral zur Perfusion)	Pulsatile Druckschwankungen durch Einfluss Kontrastmitteleinbringung (Rollen der Peristaltikpumpe) bis zu 10 mmHg	Wechsel auf Arteria radialis Katheter
12	Katheter A. radialis	Präparation Arteria radialis	Direkte Insertion nicht zuverlässig möglich	Präparation und modifizierte Seldinger-Technik, Etablierung der Fixierung durch Annaht
13	Katheter V. brachialis	Präparation V. brachialis	Zeitliche Latenz bis zu messbaren Druckanstiegen von bis 10s	Zentralere Messung erforderlich, Versuch Vena femoralis kontralateral zur Perfusion
14	Katheter Vena femoralis zur Druckmessung	Direkte Präparation	60 mm Katheter zu kurz, Druckmessung ohne Latenz	Wechsel auf 200 mm langen Katheter für Vena femoralis
15	Katheter A. radialis	Präparation und modifizierte Seldinger-Technik	Suffiziente Platzierung des A. radialis Katheters	Arteria radialis

16	Druckmessung	Erster Testlauf	Kalibrationsfenster 0-50 mmHg zu klein, Messkurven mit erheblichen Druckschwankungen, Vibrationsempfindlich	Dämpfung erhöht, Messwertmittelung erforderlich, Änderung Kalibrationsbereich
17	Druckmessung	Zweiter Testlauf	Sensitivität zu hoch, Dämpfung noch unzureichend, Messwertmittelung zu fein	Kalibration wiederholen, Dämpfung erhöht, Messwertmittelung auf 10 Werte
18	Druckmessung	Dritter Testlauf	Kalibrationsbereich arteriell 0-100 mmHg zu klein „leveling off“	Messbereich angepasst, Kalibration wiederholt, auf 0-150 mmHg arteriell/ 0-50 mmHg venös
19	Druckmessung	Vierter Testlauf	Messbereich zu klein, plötzliche Abbrüche der Messungen, Katheterspitzen verlegt	Spülung der Druckmessschläuche und Katheter auf 20 ml NaCl erhöht Kalibrationsfenster auf 0-200 mmHg arteriell, 0-100 mmHg venös
20	Erprobung manueller Modus	Manuelle Steuerung von Fluss und Dauer	erfolgreich	-
21	Erprobung der unterschiedlichen Phasen	Durchführung von arterieller, venöser und dynamischer Phase mit kontinuierlicher Messung.	Perfusion erfolgreich, Abbruch der Datenaufzeichnung mit Ende der Perfusion	Zeitfenster der Druckregistrierung anpassen, da wesentliche Änderungen erst nach der eigentlichen Perfusion
22	Versuch mit vollständiger Messung	MPMCTA mit kontinuierlicher arterieller und venöser Druckmessung	erfolgreich	-
23	Versuch mit vollständiger Messung	MPMCTA mit kontinuierlicher arterieller und venöser Druckmessung	Nur venöse Messung erfasst, Fehllage des A. radialis Katheters	-
24	Versuch mit vollständiger Messung	MPMCTA mit kontinuierlicher arterieller und venöser Druckmessung	erfolgreich	-
25	Versuch mit vollständiger Messung	MPMCTA mit kontinuierlicher arterieller und venöser Druckmessung	Keine valide arterielle Druckmessung, Patient mit rupturiertem Aortenaneurysma: Abbruch	-
26	Versuch mit vollständiger Messung	MPMCTA mit kontinuierlicher arterieller und venöser Druckmessung	erfolgreich	-

Tabelle 3 Übersicht Versuchsobjekte

Versuchsnr. [aus Tabelle 2]	Geschlecht [m,f,d]	Alter [a]	Größe [cm]	Gewicht [kg]	Postmortales Intervall [d]	Todesursache, autoptisch
8	m	71	168	66	3	Suizid durch Erhängen
9	m	93	168	65	2	Hämorrhagischer Insult
10	m	83	182	78	2	Ileus
11	f	49	174	62	1	V.a. Mischintoxikation
12	m	58	188	123	1	Unterkühlung bei Alkoholintoxikation
13	f	80	162	95	3	Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung
14	m	64	182	76	1	Lungenthrombembolie
15	m	57	170	82	3	Koronare Herzerkrankung
16	m	83	159	57	2	Cardiales Geschehen
17	m	84	178	86	3	Kohlenmonoxid- Intoxikation
18	m	81	166	74	3	Schädel-Hirn-Trauma
19	m	67	174	63	2	V.a. Unterkühlung
20	f	76	158	56	1	Unklar, v.a. cardiales Geschehen
21	m	60	178	98	3	V.a. plötzlichen Herztod
22	m	54	175	78	2	V.a. Drogentoxikation
23	f	68	164	56	3	Unklar, V.a. cardiales Geschehen
24	M	38	175	80	1	V.a. Drogenintoxikation
25	m	48	189	74	1	Perikardtamponade bei Ruptur Aneurysma Aorta ascendens
26	m	72	168	91	3	Koronarthrombose

7.2 Abbildungen:

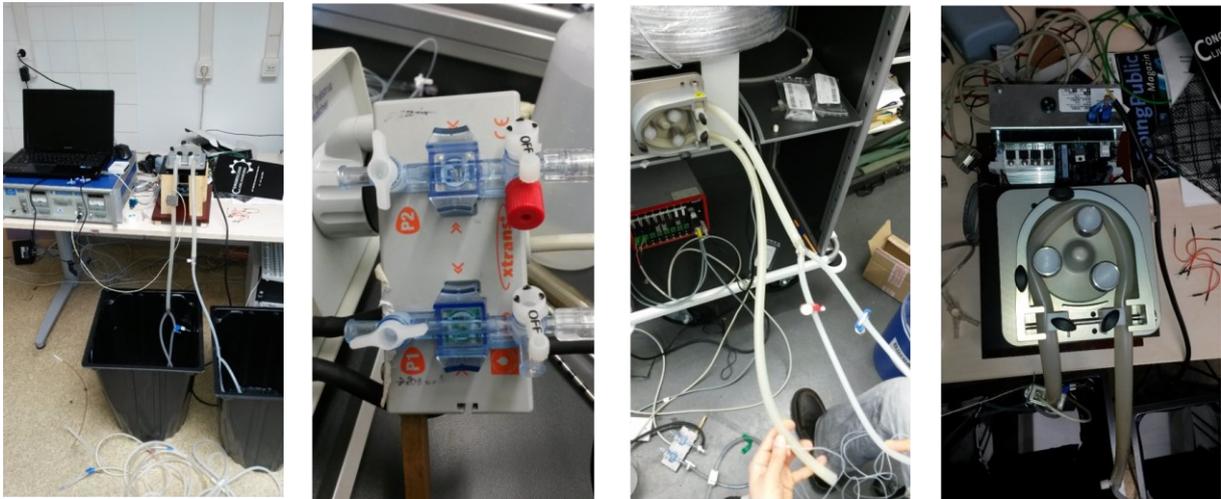


Abbildung 33 a-d Dokumentation erster Laborversuche zur Steuerung des Pumpenkopfes und der Implementation der Drucksensoren

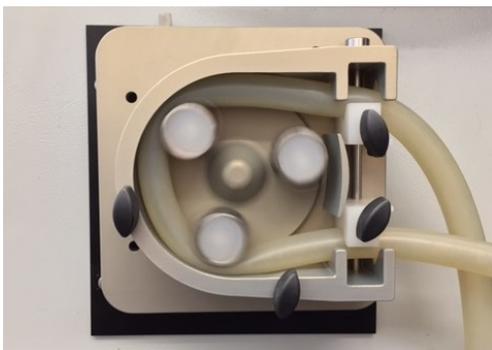
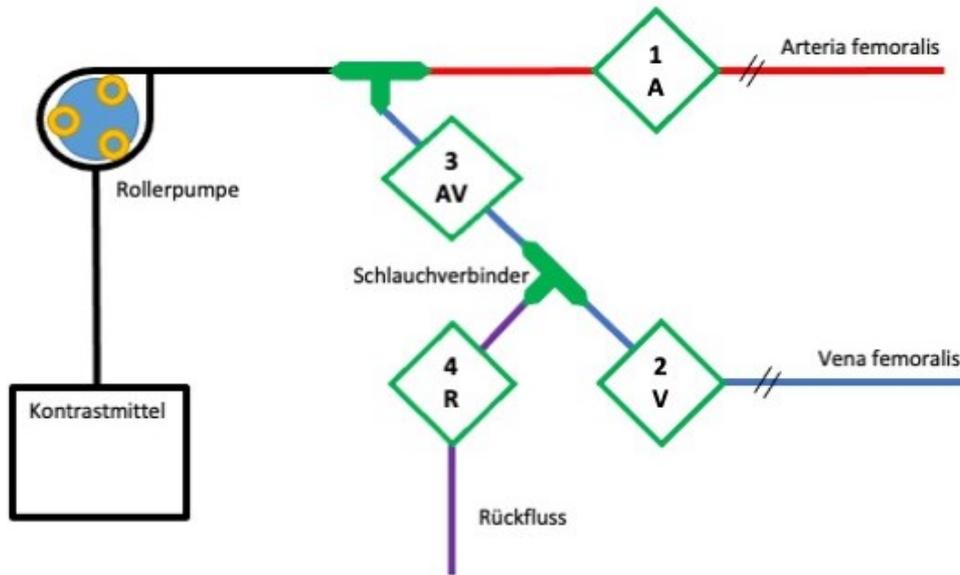


Abbildung 34 Pumpenkopf mit eingelegtem Schlauch



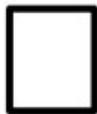
Abbildung 35 Pumpenkopf mit Magnetventilen



: Magnetventil mit Nummer, Bezeichnung der Steuerungsebenen (A =arteriell, AV=arteriovenös, V=venös, R=Rückfluss)



: Schläuche (rot = arterieller Zugang, blau = venöser Zugang, violett = Rückfluss,



: Vorratsbehälter



: Schlauchverbinder

Abbildung 36 Illustration Schlauchsystem, Pumpe, Magnetventile



Abbildung 37 Ventilstellungen in der Benutzeroberfläche

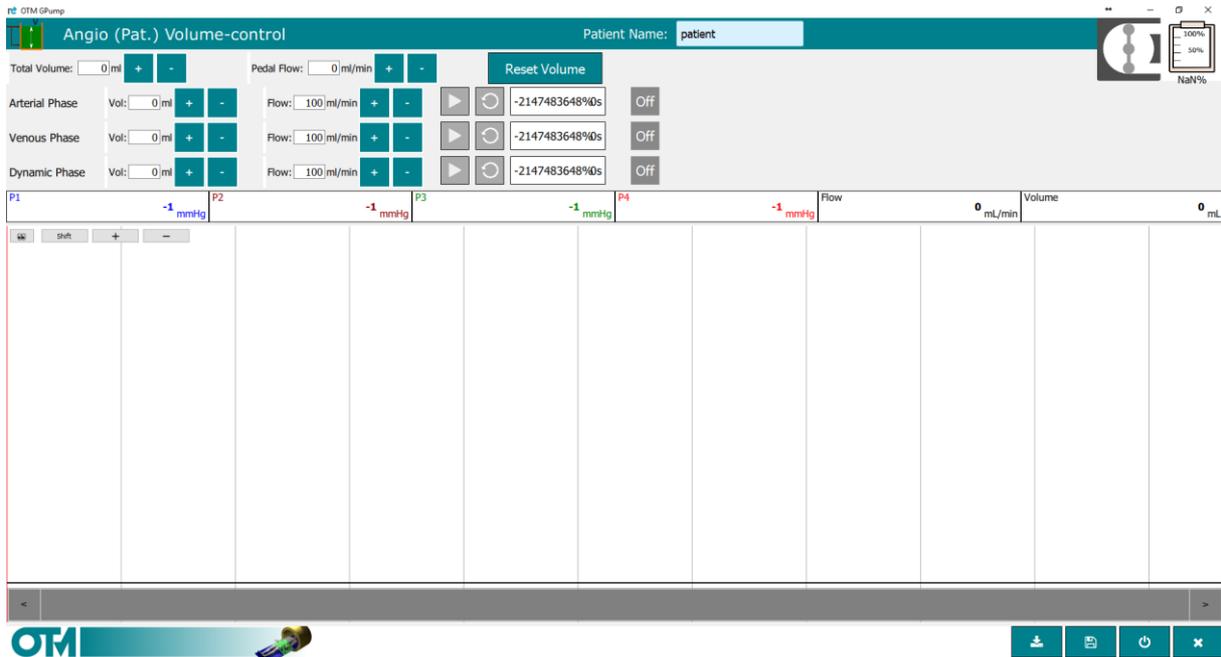


Abbildung 38 Bildschirm im Volumenkontrollierten-Modus: Anzeigen bzw. Einstellungen für gesamtes Volumen (Total Volume), Volumen pro Phase, Volumenstrom, Start der Phase („Play“-Pfeil), P1-P4 entsprechen den Echtzeit-Drücken der 4 Sensoren, Flow entspricht dem Volumenstrom. Im großen unteren Fenster erfolgt die Darstellung der Druckkurven in Echtzeit.



Abbildung 39 Bedienmodul des druckkontrollierten Modus im Betrieb mit einstellbaren Druckgrenzen, Zeiterfassung und aktiver Ventilstellung.

Zeit [s][X]	Uhrzeit[L]	D[Y]	M[Y]	Y[Y]	Stage[Y]	FlowmLmin	CurrentSpeedrpm[Y]	Fluss [ml/min][Y]	PartialVolumemL[Y]	TotalVolumemL[Y]	p Arteria radialis [mmHg][Y]	p Vena femoralis [mmHg][Y]
1	13:06:47	18	3	2.022	Dynamic	800	0	0	1.800,59	3.192,36	44,9	20,1
2	13:06:48	18	3	2.022	Dynamic	260	46	258	0,43	3.192,79	44,8	20,1
3	13:06:49	18	3	2.022	Dynamic	260	46	258	4,39	3.197,19	44,8	20,1
4	13:06:50	18	3	2.022	Dynamic	260	46	258	8,8	3.201,59	44,8	20,1
5	13:06:51	18	3	2.022	Dynamic	260	46	258	12,98	3.205,77	44,9	20,1
6	13:06:52	18	3	2.022	Dynamic	260	46	258	17,47	3.210,27	45,1	20,1
7	13:06:53	18	3	2.022	Dynamic	260	46	258	21,88	3.214,67	45,4	20,1
8	13:06:54	18	3	2.022	Dynamic	260	46	258	26,28	3.219,07	45,8	20,1

Abbildung 40 Erfasste Daten I

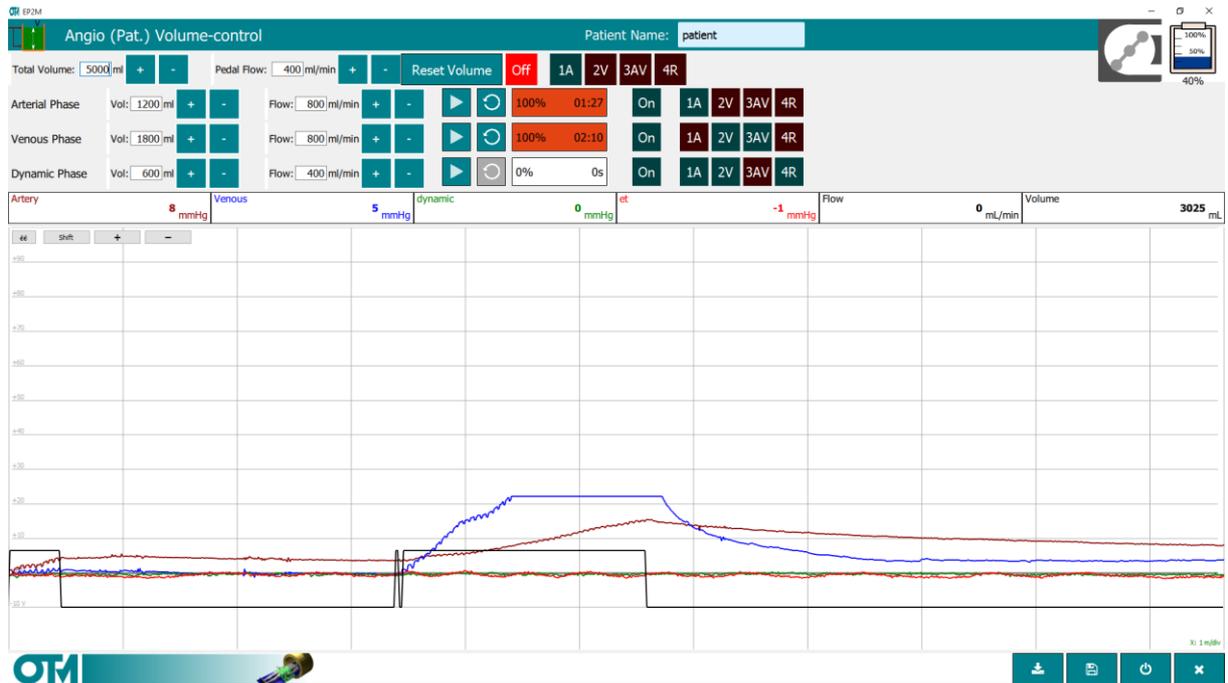


Abbildung 41 Benutzeroberfläche in Betrieb , grün hinterlegt offene Ventile , rotbraun geschlossene Ventile , oranges Feld: Zeit bzw. % des jeweiligen Volumens

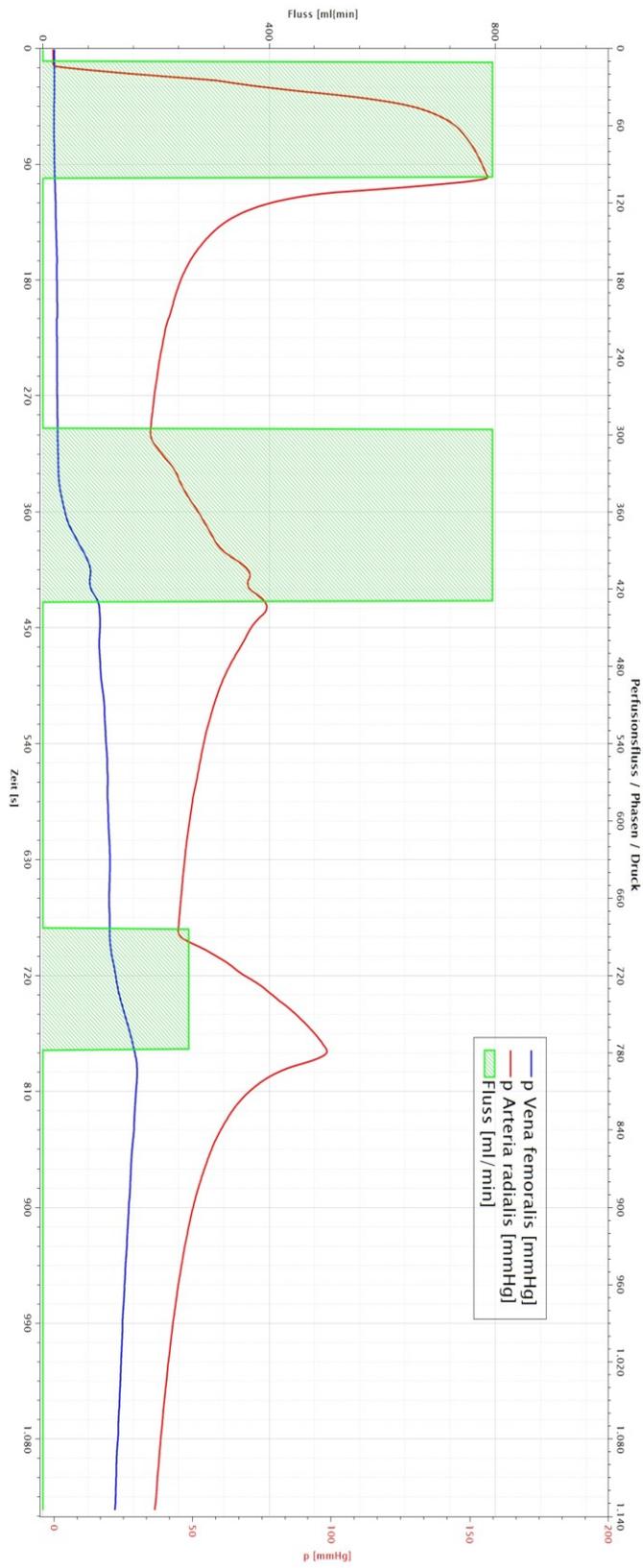


Abbildung 42 Druckverlauf MPMCTA Übersicht

CHECKLISTE und PROTOKOLL Angiographie

AUSRÜSTUNG

Kontrastmittel 6%	210 ml	
ÖL (Rapsöl)	3500 ml	
Kanister	2	
Schlauchsystem	1	
Katheter Perfusion	3	
Katheter Druckmessung ZVD / PAD (A. radialis)	3	
Reinigungslösung in Kanister	1	
Spritze (Druckleitungen spülen)	2	
Becher	1	
Abfall-Box für gebrauchtes Material (Schläuche, Katheter)	1	
Klemmen	4	
Pinzetten	2	
Dilatator / Seldinger	1	
Skalpell	2	
Nahtmaterial Perfusion	1 Bindfaden, 1 Nadel	
Schere	2	
Nahtmaterial Druckmessung	1 Nadelhalter, Faden	

PUMPE

Pumpe	1	
Drucksensoren	3	
Druckleitung	3	
Tablet + Ladegerät	1	
Verlängerungskabel 230V	1	
USB-STICK	1	

UNTERSUCHUNG

DATEN	ID-NUMMER [Ifd.NR./Jahr]	
PM-Intervall < 3d/ < 60a/ keine offenen Verletzungen		
Ggf. GS-Nr.		
ALTER		
GESCHLECHT		
Verstorben am		
Untersuchungsdatum / Zeit [Start Art.Phase]		
Größe		
Gewicht		

DURCHFÜHRUNG

Leiche	PM-Intervall < 3d	
	Lebensalter ~<60 (Zustand)	
	Keine offenen Verletzungen	
Perfusionskatheter ART legen		
Perfusionskatheter VEN legen		
ZVD legen		
PAD legen		
Druckmessung verkabeln		
PAD Druck kalibrieren		
ZVD Druck kalibrieren		
TABLET VERBUNDEN		
KM mischen		
SCHLAUCHSYSTEM konnektieren		
TISCH frei beweglich ?		
ART Phase		
VEN Phase		
DYN Phase		
DATEN gesichert		

Abbildung 43 Checkliste PMCTA mit Druckmessung

8 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt der AG Forensische Radiologie, Dr. dipl. ing. Ulrich Schreiber, Dr. dipl.inf. Alejandro Mendoza, Dr. med. Gina Bruch, Dr. med. Peter Hofer und Prof. Dr. Julia Herzen, für die stets gute und reibungslose Zusammenarbeit und Unterstützung. Nicht minder zu danken ist Herrn Prof. Dr. med. Graw für die Ermöglichung der Arbeit, sowie Herrn Prof. Dr. Stefan Wirth und Herrn Prof. Dr. Waschke für die Unterstützung des Projektes. „Last but not least“ ist für zahlreiche Ratschläge zu anästhesiologischen Aspekten und unschätzbare moralische Unterstützung Herrn Prof. Dr. med. Rudolf Hipp zu danken.

9 Versicherung an Eides statt

Hiermit erkläre ich,

- dass ich die vorliegende schriftliche Habilitationsleistung selbständig verfasst und die Herkunft des verwendeten oder zitierten Materials ordnungsgemäß kenntlich gemacht habe.
- dass ich außer dem derzeitigen kein weiteres Habilitationsgesuch für das Fach Rechtsmedizin oder ein anderes Fach an der LMU München oder an einer anderen Hochschule eingereicht habe und mir bisher kein akademischer Grad entzogen wurde. Weiterhin ist kein Verfahren gegen mich anhängig, das die Entziehung eines akademischen Grades zur Folge haben könnte.

München, den 20.4.2024

Dr.med. Florian Tobias Fischer