

TOEPASSINGEN EN BEPERKINGEN BIJ KLINISCH OVERLEDEN PATIËNTEN

CT en biopten als postmortaal onderzoek

Dit promotieonderzoek richt zich op het verkennen van toepassingen en beperkingen bij het gebruik van CT-onderzoek en CT-geleide biopten als postmortaal onderzoek bij klinische patiënten. Verschillende bevindingen zijn beschreven, zoals het effect van implementatie op het aantal obducties, de aanvullende waarde voor het vaststellen van de doodsoorzaak, het rapporteren van nevenbevindingen en de diagnostische accuratesse voor het vaststellen van een pneumonie.



Max Mentink

Onder de verschillende methoden van postmortaal onderzoek is autopsie de meest bekende. Deze wordt in de huidige literatuur beschouwd als de gouden standaard. De autopsie dateert uit de oudheid, toen deze onderzoeken nog werden uitgevoerd om een basaal begrip van de normale anatomie en fysiologie te ontwikkelen. In de huidige tijd worden autopsies echter uitgevoerd om complexe en patiëntspecifieke vragen te beantwoorden.

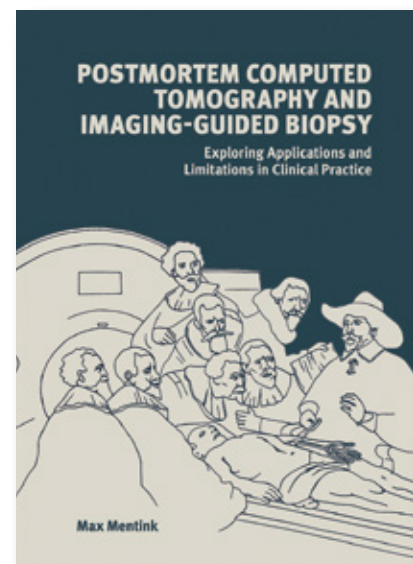
CT als postmortaal onderzoek

Postmortale onderzoeken zijn bijzonder belangrijk in gevallen met jonge overledenen, plotselinge sterfgevallen of bij verdenkingen op onnatuurlijk overlijden. Ze kunnen erfelijke ziekten opsporen die relevant zijn voor overlevende familieleden, de doodsoorzaak nauwkeurig bepalen en bewijs van strafbare feiten documenteren. Bovendien dragen

telijk een onmisbare rol gespeeld in het identificeren van de pathofysiologische mechanismen van SARS-CoV-2. Dit benadrukt de waarde van deze onderzoeken in het huidige tijdperk. In tegenstelling tot de verwachtingen daalt het aantal autopsies de afgelopen decennia wereldwijd aanzienlijk. Deze zorgwekkende trend heeft geleid tot het verkennen van beeldvormende modaliteiten als postmortaal onderzoek.

Niet-invasief onderzoek

Postmortem computed tomography (PMCT) biedt verschillende potentiële voordelen ten opzichte van conventionele autopsie. Zo is PMCT een niet-invasief onderzoek. Dit staat in sterk contrast met het invasieve karakter van een traditionele autopsie, en dat voor nabestaanden een veelvoorkomende reden is om af te zien van toestemming. Bovendien zijn de beelden digitaal op te slaan, zijn ze meerdere keren te interpreteren en is het ge-



histopathologische, microbiologische en genetische analyses kent. Als antwoord op deze beperkingen zijn er verschillende minimaal-invasieve methoden van postmortale weefselafname (PMS) onderzocht, zoals echogeleide of CT-geleide biopten.

Integratie van PMCT

In een implementatiestudie onderzochten we de impact van het integreren van PMCT (zonder toediening van contrastmiddel) en PMS (met CT-geleide biopten) naast conventionele autopsie. De frequentie van postmortale beeldvorming en autopsie is geëvalueerd over de perioden voor, tijdens en na implementatie van PMCT en PMS. De resultaten van deze implementatiestudie toonden een significante toename van het totale aantal postmortale onderzoeken ►

‘Het aantal obducties neemt de afgelopen decennia gestaag af. Het verlies van deze tool voor kwaliteitscontrole is een zorgwekkende wereldwijde ontwikkeling’

postmortale onderzoeken bij aan wetenschappelijk onderzoek, zijn ze te gebruiken voor educatieve doeleinden en maken ze kwaliteitscontrole mogelijk. Zo heeft postmortaal onderzoek recen-

makkelijk om ze te delen in het geval van second of expert opinion. PMCT is echter beperkt tot het opsporen van macroscopische pathologische veranderingen, terwijl conventionele autopsie uitgebreide

De promotiedag



Op woensdagmiddag 4 december 2024 heb ik mijn proefschrift *Postmortem computed tomography and imaging-guided biopsy: Exploring applications and limitations in clinical practice* verdedigd in de aula van de Universiteit Maastricht op de Minderbroedersberg. Dit prachtige universiteitsgebouw is mijns inziens een symbolische plek voor het afsluiten van het promotietraject. Gelegen boven aan een verrassend steil weggetje en imposanter naarmate je dichterbij komt. Derhalve een uitermate geschikte plek om met de promotiecommissie van gedachten te wisselen over mijn proefschrift, in bijzijn van familie, vrienden en collega's.

Meteorologisch was 4 december niet de mooiste dag, maar bij mij gaat deze dag de boeken in als een fantastische dag. De verdediging begon om 16.00 uur, hetgeen genoeg tijd bood voor de laatste voorbereidingen en ontspannen ontvangst op de Minderbroedersberg door mijn trouwe paranimfen.

Na een lekenpraatje van exact 15 minuten bood de promotiecommissie een breed palet aan vragen dat leidde tot een dynamische discussie. Na het afronden van de plechtigheden en laudatio proostten we in een nabijgelegen tapasbar. De beginnende winterkou maakte plaats voor warme gesprekken met vele aanwezigen, wier aanwezigheid me altijd bij zal blijven. Wat heb ik er enorm van genoten! Hartelijk dank aan iedereen die daaraan heeft bijgedragen.



(13,7%, $p < 0,001$) na implementatie. Bovendien bleef de hoeveelheid autopsies statistisch onveranderd, met een geringe afname van 18,8 naar 18,6% (-0,2%, $p = 0,956$). Opmerkelijk was dat het aantal autopsies verder afnam wanneer PMCT en PMS niet meer beschikbaar waren na de studieperiode.

De bevindingen van deze implementatiestudie suggereren dat de introductie van alternatieve postmortale onderzoeksmethoden het dalen van het aantal autopsies niet versnelt. Integendeel, het kan helpen om de internationaal waargenomen daling van het aantal autopsies van de afgelopen decennia te stabiliseren. Daarnaast bleek uit verschillende aspecten, waaronder de duur van het onderzoek, dat PMCT geschikt is voor routinematig gebruik.

Doodsoorzaak

Een van de hypothesen was dat PMCT van klinische patiënten een betere overeenstemming vertoont met conventionele autopsie over de doodsoorzaak (COD)

‘De introductie van PMCT en PMS heeft geen negatieve impact op de autopsieaantallen en leidt zelfs tot een toename van het totaal aantal postmortale onderzoeken’

dan alleen een klinische beoordeling, en dat de toevoeging van PMS deze overeenstemming verder verbetert. Patiënten van de intensive care en afdelingen van de interne geneeskunde zijn geïncordeerd. In deze prospectieve observationele studie ondergingen 144 overledenen een PMCT. Bij 81 van hen is ook een conventionele autopsie verricht. De overeenstemming over de doodsoorzaak was 51% tussen de klinische beoordeling en een conventionele autopsie, terwijl PMCT een hogere overeenstemming vertoonde van 65% ($p = 0,03$). In een subgroepenanalyse waarbij PMS is uitgevoerd, steeg de overeenstemming tot 74%, hetgeen niet

statistisch significant bleek ten opzichte van de PMCT ($p = 0,13$).

Opmerkelijk was de hogere prevalentie van betrokkenheid van het circulatoire systeem in de autopsiegroep vergeleken met de groep overledenen bij wie geen autopsie is verricht. Dit ging gecombineerd met een lagere prevalentie van longbetrokkenheid en een hogere prevalentie van perfusiestoornissen, als de voornaamste pathologie van de doodsoorzaak. Deze observaties kunnen worden toegeschreven aan twee belangrijke beperkingen van PMCT: de afwezigheid van jodiumhoudend contrastmiddel en de herverdeling van vocht, waar de longen bijzonder gevoelig voor zijn. Deze beperkingen maken het onmogelijk om perfusiestoornissen op te sporen en kunnen leiden tot een overschatting van longafwijkingen.

Nevenbevindingen

Naast de doodsoorzaak worden er vele bevindingen gerapporteerd, sommige relevant, sommige niet. Nevenbevindingen worden gedefinieerd als voorheen onbekende diagnoses gebaseerd op pathologische processen die gerelateerd kunnen zijn aan de doodsoorzaak, maar daar niet gelijk aan zijn. In een observationele studie zijn 120 PMCT-scans opnieuw beoordeeld op onverwachte bevindingen en gecorreleerd met de resultaten van de autopsie indien mogelijk (57 gevallen). De bevindingen zijn vervolgens geclassificeerd als klinisch relevant of irrelevant.

Van alle bevindingen is 29% een nevenbevinding. Klinisch relevante nevenbevindingen zijn gemeld bij 32% van alle overledenen. Opmerkelijk is dat 25% van deze nevenbevindingen niet in het autopsieverslag staat vermeld, inclusief 3 klinisch relevante bevindingen. Voorbeelden hiervan zijn een pneumothorax en een peri-prothetische fractuur. Deze resultaten roepen de vraag op of een postmortaal onderzoek dat uitsluitend bestaat uit een conventionele autopsie de referentiestandaard moet blijven.

De pneumonie

Zoals eerder beschreven ondervindt PMCT uitdagingen bij het beoordelen van het longparenchym vanwege twee inherente kenmerken van postmortale beeldvorming: de uitgeademde toestand van de longen en de aanwezigheid van postmortale veranderingen zoals de herverdeling van vocht. Deze factoren resulteren in pulmonaal oedeem in ver-

schillende gradaties van zwaartekrachtafhankelijke attenuatie, variërend van matglas tot volledige opaciteit. We analyseerden de impact van de ernst van de zwaartekrachtafhankelijke attenuatie en de lengte van het postmortale interval (tijd tussen overlijden en het maken van de PMCT) op de diagnostische nauwkeurigheid van PMCT voor het detecteren van een acute pneumonie.

In deze studie zijn de PMCT-scans en microscopische coupes van longweefsel van 53 patiënten opnieuw beoordeeld

eist een multidisciplinaire aanpak en kan uitdagend zijn. De introductie van PMCT en PMS heeft geen negatieve impact op de autopsieaantallen en leidt zelfs tot een toename van het totaal aantal postmortale onderzoeken. Hoewel PMCT en PMS niet zo nauwkeurig zijn als een autopsie, bieden ze meer zekerheid over de doodsoorzaak dan de klinische beoordeling.

De beperkingen van PMCT worden benadrukt door de resultaten die in mijn proefschrift worden gepresenteerd. Aan-

‘Deze resultaten roepen de vraag op of een postmortaal onderzoek dat uitsluitend bestaat uit een conventionele autopsie de referentiestandaard moet blijven’

door respectievelijk 2 radiologen en 2 pathologen. De bevindingen geven aan dat de ernst van pulmonaal oedeem in de loop van de tijd gering toeneemt. Dit benadrukt het belang van een kort tijdsinterval tot de PMCT. De diagnostische nauwkeurigheid van PMCT voor het detecteren van een acute pneumonie wordt negatief beïnvloed door zowel de ernst van de zwaartekrachtafhankelijke attenuatie als de lengte van het postmortale interval. PMCT kent een lage sensitiviteit (32%) voor de detectie van een acute pneumonie. Gezien een specificiteit van 85% en negatief voorspellende waarde van 80% is een PMCT beter geschikt om een pneumonie uit te sluiten dan aan te tonen. Toekomstig onderzoek kan de potentiële voordelen van mechanische ventilatie van de longen verkennen, gezien deze techniek het longoedeem kan minimaliseren met een verbeterde visualisatie van reële pathologie.

Conclusie

Samengevat verkent dit proefschrift verschillende aspecten van de klinische toepassing van PMCT en PMS. PMCT blijkt een praktisch uitvoerbaar onderzoek dat geschikt is voor routinematig gebruik in de kliniek. De implementatie ervan ver-

vullende technieken, zoals angiografie, ventilatie en weefselafname, kunnen helpen om het verschil in nauwkeurigheid tussen PMCT en autopsie te verkleinen. Ondanks deze beperkingen biedt PMCT verschillende voordelen ten opzichte van een autopsie, wat de waarde ervan als een aanvullende of alternatieve methode in postmortale diagnostiek benadrukt. De identificatie van klinisch relevante onverwachte bevindingen met PMCT ondersteunt het idee dat een gecombineerd postmortaal onderzoek, waarbij PMCT en autopsie worden geïntegreerd, kan dienen als een geldige referentiestandaard.

Maastricht, 4 december 2024

dr. Max G. Mentink

aio radiologie, Maastricht Universiteit Medisch centrum +, differentiant neuro- hoofdhals en mammariadiologie

Met veel dank aan mijn promotoren:

prof. dr. Paul A.M. Hofman, Universiteit Maastricht/Maastricht Universitair Medisch Centrum +
prof. dr. Roger J.M.W. Rennenberg, Universiteit Maastricht/Maastricht Universitair Medisch Centrum +



Het digitale proefschrift is beschikbaar op <https://cris.maastrichtuniversity.nl/en/publications/postmortem-computed-tomography-and-imaging-guided-biopsy-explorin-of-via-het-scannen-van-deze-QR-code>.