Hauptreferate: Hauptprogramm der DGP

Pathologie

https://doi.org/10.1007/s00292-022-01117-w Angenommen: 30. August 2022

© The Author(s), under exclusive licence to Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2022



Update zur kooperativen autopsiebasierten Forschung in der deutschen Pathologie, Neuropathologie und Gerichtsmedizin

Saskia von Stillfried¹ · Benita Freeborn¹ · Svenja Windeck¹ · Peter Boor^{1,2,3} für DeReaCOVID und NATON

- ¹ Institut für Pathologie, Universitätsklinik RWTH Aachen, Aachen, Deutschland
- ² Medizinische Klinik II (Nephrologie und Immunologie), Universitätsklinik RWTH Aachen, Aachen, Deutschland
- ³ Elektronenmikroskopische Einrichtung, Universitätsklinik RWTH Aachen, Aachen, Deutschland

Zusammenfassung

Hintergrund: Obduktionen sind ein wichtiges Instrument zum Verständnis von Krankheiten, einschließlich COVID-19.

Material und Methoden: Das im April 2020 eingerichtete und gestartete Deutsche Register für COVID-19-Obduktionen (DeRegCOVID) dient als elektronisches Rückgrat des Nationalen Obduktionsnetzwerks (NATON), das Anfang 2022 im Anschluss an DEFEAT PANDEMIcs gestartet worden ist.

Ergebnisse: Die vernetzte, kollaborative Obduktionsforschung des NATON-Konsortiums wird durch eine beispiellose Zusammenarbeit von 138 Personen an mehr als 35 universitären und nichtuniversitären Obduktionszentren ermöglicht, durch die Daten, einschließlich Daten zu Biomaterialien aus Pathologie, Neuropathologie und Rechtsmedizin, im DeRegCOVID gesammelt sowie gewebebasierte Forschung und Methodenentwicklung betrieben werden. Aus den teilnehmenden Obduktionszentren sind inzwischen mehr als 145 Publikationen hervorgegangen, die verschiedene grundlagenwissenschaftliche und klinische Aspekte von COVID-19 beleuchten, z.B. thromboembolische Ereignisse, Organtropismus, Nachweismethoden von SARS-CoV-2 oder die Infektiosität von SARS-CoV-2 bei der Obduktion.

Schlussfolgerungen: Die teilnehmenden Zentren haben den hohen Wert der Autopsie und der aus der Autopsie gewonnenen Daten und Biomaterialien für die moderne Medizin unter Beweis gestellt. Die geplante langfristige Fortführung und Weiterentwicklung des Registers und Netzwerks und die offene und partizipative Gestaltung ermöglichen es, alle interessierten Partner miteinzubeziehen.

Schlüsselwörter

Zentrales Register · Postmortem-Proben · PASC · Virale Varianten · SARS-CoV-2

Nationales Obduktionsnetzwerk (NATON): Beteiligte Zentren siehe Beitragsende.



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

Seit mehr als 160 Jahren dient die Obduktion der Untersuchung der Auswirkungen und der Pathogenese von Krankheiten an menschlichen Geweben. Der hohe Wert dieser Methode für die Erforschung neuer Krankheiten wurde im Zusammenhang mit der COVID-19-Pandemie deutlich. Seit mehr als zwei Jahren haben die deutsche Pathologie, Neuropathologie und Rechtsmedizin ein deutsches Register für COVID-19-Obduktionen (DeRegCOVID) aufgebaut und sich in einem Netzwerk, dem Deutschen Forschungsnetz für Obduktionen bei Pandemien (DEFEAT PANDEMIcs), fortgeführt im Nationalen Obduktionsnetzwerk (NATON), zusammengeschlossen, um die Auswirkungen von COVID-

19 multizentrisch und multidisziplinär zu untersuchen. Das Register und das Netzwerk, an dem bereits 138 Personen in 35 universitären und außeruniversitären Zentren beteiligt sind, stehen allen interessierten Zentren offen.

Bereits 1859 berichtete Rudolf Virchow von seiner Aufgabe, "die Sektionen in eine Hand zu bringen, geordnete Protokolle einzuführen und diese zu sammeln, um brauchbare Summen zu erhalten" und entwickelte eine standardisierte Obduktionstechnik und Befundberichterstattung [13]. Seit 1952 sind ständige Bemühungen der Pathologie und der Rechtsmedizin um eine einheitliche Erfassung der bei Obduktionen gewonnenen Daten und deren koordinierte Auswertung dokumentiert [5, 6, 9, 10]. In jüngster Zeit hat die COVID-19-Pandemie den Wert der Obduktion bei der Erforschung neuer Krankheiten und den großen Bedarf an der Analyse der durch Obduktionen gewonnenen Daten deutlich gemacht.

Deutsches Register für COVID-19-Obduktionen

Um möglichst viele COVID-19- und pandemieassoziierte Obduktionen zu erfassen, wurde am 15. April 2020 die erste Version des Deutschen Registers für COVID-19-Obduktionen (DeRegCOVID) gestartet. Über die Plattform "Libre-Clinica" (https://covidpat.ukaachen.de/ LibreClinica/pages/login/login) angeschlossene Obduktionszentren (universitäre oder außeruniversitäre Institute für Pathologie, Neuropathologie und Rechtsmedizin) obduktionsbezogene Daten wie Alter, Geschlecht, Vorerkrankungen, Todesursache sowie Anzahl und Art der lokal archivierten Proben in ein eCRF ("electronic case report form") eingeben. Dabei bleiben die Bioproben dezentral im Eigentum der jeweiligen Obduktionszentren ("dezentrales Biobanking"). Eine Nutzung der Daten für gemeinsame Analysen (und Publikationen) erfolgt nur nach Absprache und in Zusammenarbeit mit dem jeweiligen Zentrum. Zu den zentralen Aufgaben des Registers gehören: 1. das Sammeln der Daten, 2. die Unterstützung der Obduktionszentren bei der Dateneingabe und bei Fragen zur Durchführung

von COVID-19-Obduktionen, 3. die Übermittlung von Anfragen für Forschungsprojekte an die Obduktionszentren und 4. die Sichtung, Kuratierung und Analyse der Daten und deren Weitergabe an Fachgesellschaften, Gesundheitsbehörden und die Öffentlichkeit (Abb. 1; [12, 14]). Im Jahr 2022 soll das Register auf ein neues System (RedCap) umgestellt werden, das bei gleicher Funktionalität noch mehr Datensicherheit bieten wird. Formulare wie die bereits verfügbaren Empfehlungen und SOPs sowie ein Antragsformular für Forschungsprojekte sind auf der Website (www.DeRegCOVID. ukaachen.de) verfügbar. Für eine niedrigschwellige Kommunikation wurden Social-Media-Profile für DeRegCOVID geschaffen (Twitter: @DeRegCOVID, Instagram: @DeRegCOVID, LinkedIn: DeRegCOVID). Das Register ist modular aufgebaut und kann daher flexibel an spezifische Forschungsinteressen und Studien angepasst werden, z.B. Impfungen und virale Varianten, klinische Untersuchungen oder definierte Lokalisationen der gesammelten Proben. Aus dem Register konnte ein Bericht über die vorhandenen Daten aus COVID-19-Obduktionen und ein Bericht über die Prävalenz intrakranieller Blutungen bei COVID-19-Obduktionen von Patient:innen mit und ohne extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) generiert werden [15, 16]. In einem Leserbrief zu dem ersten Bericht aus dem DeRegCOVID wurde angemerkt: "Das Beispiel des deutschen Autopsieregisters sollte als Modell für Europa und den Rest der Welt betrachtet werden, da es nachweislich multizentrische autopsiebasierte Studien mit zentraler Datenerfassung, -analyse und -berichterstattung sowie technischer und wissenschaftlicher Unterstützung für die verschiedenen Autopsiezentren und Forscher auf lokaler Ebene erleichtert." [11].

Von DEFEAT PANDEMIcs zu NATON

Im September 2020 startete das kooperative Obduktionsnetzwerk DEFEAT PANDEMIcs mit mehr als drei Viertel aller universitären Obduktionszentren aus den Bereichen Rechtsmedizin, Pathologie und Neuropathologie. DeRegCOVID bildete das elektronische Rückgrat des Netzwerks zur Erfassung von Daten aus COVID-19-Obduktionen und standardisierten postmortalen Geweben und Körperflüssigkeiten.

Derzeit haben die an DEFEAT PAN-DEMIcs beteiligten Obduktionszentren mehr als 146 wissenschaftliche Artikel veröffentlicht [1, 2, 4, 12, 18-20]. In einem gemeinsamen Review hat das DEFEAT-PANDEMIcs-Konsortium die Expertise der teilnehmenden Obduktionszentren zu Auswirkungen von SARS-CoV-2 auf die verschiedenen Organsysteme zusammengefasst [7]. Die methodische und technische Entwicklung der Obduktion, z.B. die postmortale Bildgebung (Ultraschall, Computertomographie) in Kombination mit minimal-invasiven Techniken (MIA) oder Robotersystemen, extrem hochauflösende Bildgebungsverfahren an nassem und in Paraffin eingebettetem Material oder OMICs-Technologien wie Genomics, Transcriptomics, Proteomics und Metabolomics, die im Rahmen des DEFEAT-PANDEMIcs-Konsortiums begonnen wurde, werden in NATON (NATionales ObduktionsNetzwerk/National AuTOpsy Network), teilweise in Zusammenarbeit mit anderen NUM-Projekten, weiterentwickelt. Die klinische Relevanz von morphologischen und nukleinsäurebasierten Nachweismethoden von SARS-CoV-2 sowie Ausmaß und Infektiosität der Kontamination von Schutzkleidung bei der Obduktion wurden multizentrisch untersucht [3, 8, 14, 17].

Da viele lokale Labors den Nachweis von SARS-CoV-2-RNA aus Abstrichen oder Gewebeproben an die Kliniker:innen oder Obduzierenden zurückmelden, ohne Angaben zur Virusvariante zu machen, ist die genaue SARS-CoV-2-Variante in vielen Fällen nicht bestimmt worden. Da die genaue Variante aus wissenschaftlicher Sicht relevant sein kann, besteht für Zentren, die an NATON teilnehmen, die Möglichkeit, SARS-CoV-2-positive Gewebeproben aus Obduktionen zentral mittels Multiplex-PCR auf das Vorhandensein bekannter Mutationen analysieren und gegebenenfalls sequenzieren zu lassen.

Um die Obduktionsforschung über die Herausforderungen von Pandemien hinaus auf eine nachhaltige und vielseitige Basis zu stellen, wird die Expertise von universitären und außeruniversitären Spezialist:innen in Deutschland, die



Abb. 1 ◀ Prinzipi $en, Entwicklung\, und$ Zentren von DeReg-COVID

sich mit Obduktionen und der Analyse von Biomaterialien aus Obduktionen beschäftigen, innerhalb von NATON, und außeruniversitär, aber auch international zusammengeführt. Um dies zu ermöglichen, bietet NATON eine Plattform für die Vernetzung von Diensten, Expert:innen und Anwendenden in der obduktionsgetriebenen Forschung. Die wichtigsten strukturellen Ziele von NATON sind die Bereitstellung von:

- 1. einer langfristigen Infrastruktur für die Pandemie-Preparedness,
- 2. einer Keimzelle für kollaborative Obduktionsforschung, auch über Pandemien hinaus,
- 3. einer nachhaltigen NUM-Plattform mit breiten wissenschaftlichen Anwendungen,
- 4. der Integration von Fachwissen, Daten und Proben, die aus der Obduktion stammen, in NUM.

Die Anwendungsfälle in NATON im Jahr 2022 sind insbesondere die Pathophysiologie von COVID-19 in verschiedenen pathogenen SARS-CoV-2-Varianten, postakute Folgen von COVID-19 und Verstorbene nach einer SARS-CoV-2-Impfung. Langfristig bietet NATON eine ideale Plattform für die obduktionsgestützte Forschung, insbesondere von Multisystemerkrankungen, z.B. neben Infektionskrankheiten auch seltene Erkrankungen, Folgen von Intensivbehandlungen, metastasierende Tumorerkrankungen, aber auch die Gewinnung von Kontrolldaten und Geweben für die oben genannten Anwendungsfälle.

Durch die offene und partizipative Gestaltung der Governancestruktur und des Nutzerkonzepts von NATON können beliebige Partner einbezogen werden. Die standardisierten und zum Teil skalierbaren NATON-Dienste sind für alle Partner verfügbar. NATON wird flexibel und kontinuierlich an die jeweilige Situation angepasst und weiterentwickelt.

Das wissenschaftliche Ziel von NATON ist es, die COVID-19-Forschung als Schwerpunkt von NUM durch obduktionsgetriebene Forschung mit einzigartigen Daten und Geweben zu ergänzen. Die Rückkopplungsschleife zwischen Forschung, Patientenversorgung und Pandemiemanagement ermöglicht die Umsetzung von klinischen und Managementfragen in Forschungsansätze und umgekehrt von Forschungsergebnissen in die Patientenversorgung und das Krisenmanagement.

Schlussfolgerungen

Das Deutsche Register für COVID-19-Obduktionen (DeRegCOVID) und das Nationale Obduktionsnetzwerk (NATON) werden durch eine breite Beteiligung von Obduktionszentren aus Pathologie, Neuropathologie und Rechtsmedizin in ganz Deutschland ermöglicht. Die vielfältigen Kooperationen zwischen den Zentren haben den hohen Stellenwert der Obduktion als Instrument zur Bewältigung der COVID-19-Pandemie, zukünftiger Pandemien und auch anderer Anwendungsgebiete deutlich gemacht und die kooperative, vernetzte Obduktionsforschung ermöglicht. Die zukünftigen Bemühungen fokussieren sich auf die Etablierung von langfristigen Strukturen, die eine nachhaltige Entwicklung

der obduktionsgetriebenen Forschung ermöglichen.

Fazit für die Praxis

- Das Deutsche Register für COVID-19-Obduktionen (DeRegCOVID) und das Nationale Obduktionsnetzwerk (NATON) unterstützen obduktionsgetriebene multizentrische Forschung.
- Die teilnehmenden Zentren haben den hohen Wert der Obduktion und der aus der Obduktion gewonnenen Daten und Biomaterialien für die moderne Medizin unter Beweis gestellt.
- Der Zusatznutzen der Sammlung von durch Obduktionen gewonnenen Daten und Biomaterialien für die medizinische Forschung und die zukünftige Notwendigkeit einer vernetzten, multizentrischen (obduktionsgetriebenen) Forschung wurden erfolgreich unter Beweis gestellt.
- Die Infrastrukturen sind offen für alle interessierten Zentren.

Korrespondenzadresse



Univ.-Prof. Peter Boor, MD, PhD Medizinische Klinik II (Nephrologie und Immunologie), Universitätsklinik RWTH Aachen Pauwelsstr. 30, 52074 Aachen, Deutschland pboor@ukaachen.de

Danksagung. Diese Arbeit wurde unterstützt durch das BMG (Bundesministerium für Gesundheit, ZMVI1-2520COR201) und das BMBF (Bundesministerium für Bildung und Forschung) im Rahmen des Netzwerks Universitätsmedizin (NUM 1.0 DEFEAT PANDEMIcs, 01KX2021 und NUM 2.0 NATON, 01KX2121).

Mitglieder der DeRegCOVID und Nationales Obduktionsnetzwerk. Die an DeRegCOVID, DEFEAT PANDEMIcs und NATON beteiligten Personen sind: UK Aachen: S. Uhlig, J. Böcker, J. Schmidt, P. Tholen, R. Röhrig, R. Majeed, J. Wienströer, J. Bremer, J. Weis, R. Knüchel, A. Breitbach, R.D. Bülow, C. Cacchi, S. Wucherpfennig; UK Augsburg: B. Märkl, R. Claus, C. Dhillon, T. Schaller, E. Sipos, O. Spring, G. Braun, C. Römmele, E. Kling, T. Kröncke, M. Wittmann, K. Hirschbühl; Charité: F.L. Heppner, J. Meinhardt, H. Radbruch, S. Streit, D. Horst, S. Elezkurtaj; UK Köln: A. Quaas, H. Göbel, J. Friemann; UK OWL: T. Hansen,

Update on collaborative autopsy-based research in German pathology, neuropathology, and forensic medicine

Background: Autopsies are a valuable tool for understanding disease, including COVID-19.

Materials and methods: The German Registry of COVID-19 Autopsies (DeRegCOVID), established in April 2020, serves as the electronic backbone of the National Autopsy Network (NATON), launched in early 2022 following DEFEAT PANDEMIcs.

Results: The NATON consortium's interconnected, collaborative autopsy research is enabled by an unprecedented collaboration of 138 individuals at more than 35 German university and non-university autopsy centers through which pathology, neuropathology, and forensic medicine autopsy data including data on biomaterials are collected in DeRegCOVID and tissue-based research and methods development are conducted. More than 145 publications have now emerged from participating autopsy centers, highlighting various basic science and clinical aspects of COVID-19, such as thromboembolic events, organ tropism, SARS-CoV-2 detection methods, and infectivity of SARS-CoV-2 at autopsy.

Conclusions: Participating centers have demonstrated the high value of autopsy and autopsy-derived data and biomaterials to modern medicine. The planned long-term continuation and further development of the registry and network, as well as the open and participatory design, will allow the involvement of all interested partners.

Keywords

Central registry · Postmortem specimens · PASC · Viral variants · SARS-CoV-2

U. Titze: Klinikum Dortmund: I. Lorenzen, T. Reuter. J. Woloszyn; UK Dresden: G. Baretton, J. Hilsenbeck, M. Meinhardt, J. Pablik, L. Sommer; GP Pathologie Dresden: O. Holotiuk, M. Meinel; UK Düsseldorf: I. Esposito, G. Crudele, M. Seidl, N. Mahlke; UK Erlangen: A. Hartmann, F. Haller, P. Eichhorn, F. Lange, K.U. Amann, R. Coras; UK Essen: M. Ingenwerth, J. Rawitzer, K.W. Schmid, D. Theegarten; UK Frankfurt: E. Gradhand, K. Smith, P. Wild, C.G. Birngruber; UK Freiburg: O. Schilling, M. Werner; UK Giessen: T. Acker, S. Gattenlöhner; UK Göttingen: J. Franz, I. Metz, C. Stadelmann, L. Stork, C. Thomas, S. Zechel, P. Ströbel; UK Halle: C. Fathke, A. Harder, C. Wickenhauser; UK H-Eppendorf: M. Glatzel, J. Matschke, S. Krasemann, E. Dietz, C. Edler, A. Fitzek, D. Fröb, A. Heinemann, F. Heinrich, A Klein, I. Kniep, L. Lohner, D. Möbius, B Ondruschka, K. Püschel, J. Schädler, A.S. Schröder, J.P. Sperhake, M. Aepfelbacher, N. Fischer, M. Lütgehetmann, S. Pfefferle; MH Hannover: D. Jonigk, C. Werlein; UK Heidelberg; L.M. Domke, L. Hartmann, I. Klein, P. Schirmacher, C. Schwab; UK Kiel: C. Röcken; UK Magdeburg: D. Langer; UK Mainz: W. Roth, S. Strobl; LMU München: M. Rudelius; TU München: C. Delbridge, A. Kasajima, P.H. Kuhn, J. Slotta-Huspenina, W. Weichert, G. Weirich, K. Stock: UK Münster: P. Barth, A. Schnepper. E. Wardelmann; UK Regensburg: K. Evert, M. Evert; UK Rostock: A. Büttner, J. Manhart, S. Nigbur; UK Tübingen: H. Bösmüller, F. Fend, M. Granai, K. Klingel, V. Warm; BW-KH Ulm: K. Steinestel, V.G. Umathum; UK Würzburg: A. Rosenwald, N. Vogt, F. Kurz.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. S. von Stillfried, B. Freeborn, S. Windeck und P. Boor geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht. Für diesen Beitrag wurden von den Autor/-innen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

The supplement containing this article is not sponsored by industry.

Literatur

- Ameratunga R, Woon ST, Sheppard MN et al (2022) First identified case of fatal fulminant necrotizing eosinophilic myocarditis following the initial dose of the Pfizer-BioNTech mRNA COVID-19 Vaccine (BNT162b2, Comirnaty): an extremely rare idiosyncratic hypersensitivity reaction. J Clin Immunol 42:441–447
- Aschman T, Schneider J, Greuel S et al (2021) Association between SARS-CoV-2 infection and immune-mediated myopathy in patients who have died. JAMA Neurol 78:948–960
- Brandner JM, Boor P, Borcherding L et al (2022) Contamination of personal protective equipment during COVID-19 autopsies. Virchows Arch 480(3):519–528
- Brauninger H, Stoffers B, Fitzek ADE et al (2022) Cardiac SARS-CoV-2 infection is associated with pro-inflammatory transcriptomic alterations within the heart. Cardiovasc Res 118:542–555
- Conzelmann R, König HG, Mallach HJ (1977) Suggestions for supra-regional documentation in forensic medicine illustrated by a data collection on shootings. Beitr Gerichtl Med 35:289–310
- Einfalt WA (1955) Need and possibility of international statistics. Schweiz Z Pathol Bakteriol 18:046–050
- 7. Jonigk D, Werlein C, Acker T et al (2022) Organ manifestations of COVID-19: What have we learned

- so far (not only) from autopsies? Virchows Arch 481:139-159
- 8. Krasemann S, Dittmayer C, Von Stillfried S et al (2022) Assessing and improving the validity of COVID-19 autopsy studies—a multicentre approach to establish essential standards for immunohistochemical and ultrastructural analyses. eBioMedicine 83:104193
- 9. Maier RD, Althoff H (1990) Digital autopsy archive using the personal computer. Z Rechtsmed 103:499-506
- 10. Mattern R (1986) Forensic medicine autopsy register: current status, uses and future chances. Beitr Gerichtl Med 44:361-363
- 11. Pomara C, Salerno M, Miani A et al (2022) Autopsies in COVID-related deaths: the need for following the model of German COVID-19 autopsy registry. Lancet Reg Health Eur 17:100392
- 12. Schwabenland M, Salie H, Tanevski J et al (2021) Deep spatial profiling of human COVID-19 brains reveals neuroinflammation with distinct microanatomical microglia-T-cell interactions. Immunity 54:1594-1610.e11
- 13. Virchow R (1876) Die Sections-Technik im Leichenhause des Charité-Krankenhauses, mit besonderer Rücksicht auf gerichtsärztliche Praxis. Verlag von August Hirschwald, Berlin, S 109
- 14. Von Stillfried S, Boor P (2021) Detection methods for SARS-CoV-2 in tissue. Pathologe 42:81-88
- 15. Von Stillfried S, Bülow RD, Röhrig R et al (2022) First report from the German COVID-19 autopsy registry. Lancet Reg Health Eur 15:100330
- 16. Von Stillfried S, Bülow RD, Röhrig R et al (2022) Intracranial hemorrhage in COVID-19 patients during extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory failure: a nationwide register study report. Crit Care 26:83
- 17. Von Stillfried S, Villwock S, Bülow RD et al (2021) SARS-CoV-2 RNA screening in routine pathology specimens. Microb Biotechnol 14:1627–1641
- 18. Walsh CL, Tafforeau P, Wagner WL et al (2021) Imaging intact human organs with local resolution of cellular structures using hierarchical phase-contrast tomography. Nat Methods 18(12):1532-1541
- 19. Wanner N, Andrieux G, Badia IMP et al (2022) Molecular consequences of SARS-CoV-2 liver tropism. Nat Metab 4:310-319
- 20. Wenzel J, Lampe J, Müller-Fielitz H et al (2021) The SARS-CoV-2 main protease M(pro) causes microvascular brain pathology by cleaving NEMO in brain endothelial cells. Nat Neurosci 24:1522-1533