



Sachbericht

Deutsches Register für COVID-19 Obduktionen (DeRegCOVID)

Sachbericht
29.06.2023
Version: 1.0

Gefördert durch:



1 Titel und Verantwortliche

Titel des Projekts	Deutsches Register für COVID-19-Obduktionen (DeRegCOVID) - „Obduktionsregister“
Förderkennzeichen	ZMVI1-2520COR201
Leitung	Univ.-Prof. Dr. med. Peter Boor, Ph.D.
Projektmitarbeitende (Stand: 30.06.2023)	<p>Pathologie Univ.-Prof. Dr. med. Peter Boor, Ph.D. Univ.-Prof. Dr. med. Roman David Bülow Dr. med. Saskia von Stillfried und Rattonitz Svenja Windeck Jessica Wackernagel</p> <p>CTC-A Dr rer. nat. Jana Böcker</p> <p>Medizinische Informatik Univ.-Prof. Dr. med. Rainer Röhrig Dr. biol. hom. Raphael Majeed Jan Wienströer Lucas Triefenbach Dustin Thewes Julia Bley</p>
Kontaktdaten	<p>DeRegCOVID Universitätsklinikum Aachen Pauwelsstraße 30 52074 Aachen E-Mail: covid.pathologie@ukaachen.de</p>
Laufzeit	01.07.2020 – 31.12.2022
Fördersumme	923.250€

2 Inhaltsverzeichnis

1	Titel und Verantwortliche	2
2	Inhaltsverzeichnis	3
3	Zusammenfassung.....	1
4	Einleitung.....	2
5	Erhebungs- und Auswertungsmethodik.....	3
6	Durchführung, Arbeits- und Zeitplan	4
7	Ergebnisse	4
7.1	Zentrale Erfassung möglichst aller COVID-19 Obduktionen in Deutschland	4
7.2	Unterstützung der teilnehmenden Zentren und Forscher*innen.....	4
7.3	Zentrale Datenauswertung und Meldung	5
7.4	Etablierung als zentrale Vermittlungsstelle und Kommunikationshub	6
7.5	Weitere Ergebnisse	7
8	Gender Mainstreaming Aspekte.....	7
9	Diskussion der Ergebnisse, Gesamtbeurteilung	8
10	Verbreitung und Öffentlichkeitsarbeit der Projektergebnisse	8
11	Verwertung der Projektergebnisse (Nachhaltigkeit / Transferpotential).....	9
12	Publikationsverzeichnis.....	9

3 Zusammenfassung

Das Deutsche Register für COVID-19 Obduktionen (DeRegCOVID) ist eine wichtige Initiative zur Erfassung und Analyse von Obduktionsdaten im Zusammenhang mit COVID-19 in Deutschland. Das Register wurde im April 2020 am Uniklinikum RWTH Aachen ins Leben gerufen, um erste Erkenntnisse über das Sars-CoV-2 Virus und die Auswirkungen auf den Körper zu gewinnen und so die medizinische Forschung und die Behandlung von COVID-19-Patientinnen und -Patienten voranzutreiben.

Das Hauptziel von DeRegCOVID besteht darin, zentral systematisch Daten möglichst aller deutschen Obduktionen von COVID-19-Verstorbenen zu sammeln und zu analysieren und somit multizentrische, obduktionsgetriebene Forschung voranzutreiben. Diese Daten werden von mittlerweile 29 universitären sowie 5 nicht-universitären Zentren, die Obduktionen von COVID-19-Verstorbenen durchführen, beigesteuert. Befürwortet und unterstützt wird das Register durch alle fünf Fachbereiche: Bundesverband Deutscher Pathologen (BDP), Berufsverband Deutscher Rechtsmediziner (BDRM), Deutsche Gesellschaft für Neuropathologie und Neuroanatomie (DGNN), Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP) und die Deutsche Gesellschaft für Rechtsmedizin (DGRM). In der weiteren Fortführung des Registers ist 2023 nun auch bereits das erste internationale Zentrum beigetreten.

Durch die Untersuchung der Gewebeproben und Organe von COVID-19-Verstorbenen, können Pathologinnen und Pathologen sowie Forscherinnen und Forscher ein detailliertes Bild der Krankheit im Körper gewinnen. Dies kann dazu beitragen, die zugrunde liegenden Mechanismen der Krankheit zu verstehen, schwere Verläufe zu identifizieren und potenzielle Therapieansätze zu entwickeln, wie z.B. die Identifizierung von vermehrten (Mikro)Thromben in Obduktionen, die zur adaptierten Gerinnungstherapie am Anfange der Pandemie geführt hat.

Die Arbeit des DeRegCOVID hat zu vielen wichtigen Erkenntnissen geführt, beispielsweise, dass COVID-19 nicht nur die Lunge betrifft, sondern potenziell alle Organe beeinflussen kann. Es wurden verschiedene Krankheitsmuster identifiziert, von denen einige mit einem erhöhten Risiko für schwere Verläufe und Komplikationen verbunden sind. Diese Erkenntnisse haben direkte Auswirkungen auf die klinische Praxis und die Behandlung von COVID-19-Patientinnen und -Patienten.

Darüber hinaus hat das DeRegCOVID auch zur Entwicklung von Leitlinien und Empfehlungen für COVID-19-Obduktionen beigetragen. Durch das Register wurde das Infektionsschutzgesetz (§§ 25, 60 IfSG) angepasst, um eine Erhöhung der Rate von Obduktionen zu erwirken, die durch die Gesundheitsämter angeordnet werden. Während der Laufzeit des DeRegCOVID wurden 34 Publikationen in peer-reviewmedizinschen Fachjournals veröffentlicht, u.a. in den hochrangigsten Zeitschriften wie Cell, Cell Stem Cell, Nat Methods oder N Engl J Med). Darüber hinaus wurde das Register im Jahr 2022 in einem unabhängigen wissenschaftlichen Beitrag als „Beispiel für Europa und die Welt“ vorgeschlagen und honoriert (Pomara et al., 2022 *Lancet Regional Health*). Über 100 Beiträge in (inter)nationalen Radio-, TV-, Print- und Onlinemedien berichteten ferner über die Erfolge des Registers.

Nach Abschluss der Förderperiode soll die erfolgreiche Infrastruktur des Registers im Jahr 2023 auf das Nationale Obduktionsregister (NAREG) ausgeweitet werden, um die Obduktionsdaten und Proben für medizinische Forschung und Qualitätssicherung prinzipiell für alle Anwendungsfelder bereitzustellen. Abschließend lässt sich sagen, dass das Deutsche Register für COVID-19 Obduktionen (DeRegCOVID) eine entscheidende Rolle bei der Erforschung und Bekämpfung der COVID-19-Pandemie in Deutschland spielte.

4 Einleitung

Die Obduktion hat auch heute unverändert eine große Bedeutung für das Verständnis der Pathogenese von Krankheiten, dies gilt insbesondere, wenn die Erkrankung durch ein bisher unbekanntes Pathogen wie HIV (1980, weltweit), Marburg Virus (1967, Marburg), SARS-CoV (2002, weltweit), MERS-CoV (2012, Arabien), SARS-CoV-2 (2020, weltweit) ausgelöst wird bzw. wenn es zu Mutationen von bekannten Viren kommt, wie bei dem Influenza Virus H1N1 (2009, weltweit) und dem Influenza Virus H5N1 (2004, weltweit).

Zum Zeitpunkt des Auftretens ist über die Pathogenese der neuen Erkrankung wenig bekannt. Dies gilt sowohl für die Ausbreitung innerhalb des menschlichen Körpers als auch die Auswirkungen auf die jeweiligen Organe und Zellen. Es bleibt auch unklar, welche prädisponierenden, klinisch nicht manifesten pathologischen Veränderungen bzw. Grunderkrankungen für milde, schwere oder letale Verläufe verantwortlich sind.

Die Obduktionen von COVID-19-infizierten Verstorbenen ergeben eine einzigartige Möglichkeit zu helfen, die Pathophysiologie und die Verläufe der Erkrankung besser zu verstehen und damit verschiedene wichtige Fragen zu beantworten. Bestenfalls kann durch solche Erkenntnisse die Therapie der Patientinnen und Patienten verbessert werden. Das Ziel des DeRegCOVID-Registers ist es daher, möglichst alle Obduktionsfälle von COVID-19-Erkrankten deutschlandweit zu erfassen und anschließend als zentrale Vermittlungsstelle für Datenanalyse und Forschungsanfragen zu dienen um die multizentrische, obduktionsgetriebene Forschung zu revitalisieren und zu unterstützen.

Das Register wurde mit der Unterstützung des Bundesverbandes Deutscher Pathologen (BDP) und der Deutschen Gesellschaft für Pathologie (DGP) im April 2020 am Institut für Pathologie der Universitätsklinik der RWTH Aachen aufgebaut und seit Juli 2020 vom Bundesministerium für Gesundheit (BMG) initial gefördert. Es handelte sich um das erste zentralisierte nationale Register von COVID-19-Obduktionen weltweit, heute ist es weiterhin das einzige nationale Register dieser Art und zudem die größte multizentrische Obduktionsstudie weltweit. Die Datensammlung wurde an den WHO Empfehlungen und die S1-Leitlinie zur Durchführung der Obduktionen angelehnt und sollte zentralisiert, koordiniert und pseudonymisiert die Daten möglichst aller Obduktionen von COVID-19 Erkrankten und des verfügbaren Materials in Deutschland sammeln. Im Jahr 2021 wurde das Register der Deutschen Gesellschaft für Neuropathologie und Neuroanatomie (DGNN) CNS-COVID-19 in das DeRegCOVID integriert. Weiterhin wurde das Register von der Deutschen Gesellschaft für Rechtsmedizin (DGRM) und dem Berufsverband Deutscher Rechtsmediziner e. V. (BDRM) unterstützt. Somit erfolgte eine Unterstützung der Fachverbände aller drei Fachbereiche (Pathologie, Neuropathologie und Rechtsmedizin).

Seit September 2020 fungierte das DeRegCOVID als elektronisches Rückgrat von DEFEAT PANDEMIcs, einem Teilprojekt des Netzwerk Universitätsmedizin (NUM). Das DEFEAT PANDEMIcs Netzwerk wurde seit Januar 2022 weiterentwickelt in das Nationale Obduktionsnetzwerk (NATON). NATON bündelt die Kompetenzen der universitären und außer-universitären Spezialistinnen und Spezialisten in Deutschland, die sich mit Obduktionen und der Analyse von postmortalen Proben beschäftigen. Somit hat das Register eine wichtige Aufgabe der Integration mit anderen Infrastrukturen, nämlich der Projekte innerhalb von NUM, adressiert.

Die Bedeutung der Obduktionen und des DeRegCOVID-Registers geht über die aktuelle COVID-19-Pandemie hinaus. Die Erkenntnisse und Erfahrungen, die durch diese Initiative gewonnen werden, können in zukünftigen Epidemien oder Pandemien von unschätzbarem Wert sein. Sie können dazu beitragen, die Vorbereitung, Früherkennung und Reaktion auf neue infektiöse Krankheiten zu verbessern und die Auswirkungen auf die Gesundheit der Bevölkerung zu minimieren. Weitere potenzielle Projekte werden mit verschiedenen akademischen Zentren sowie mit dem RKI und PEI konzipiert. Mit dem RKI wird bereits seit 2021 eine Möglichkeit entwickelt, den Anwendungsfall der Borna-Virus Enzephalitis zu adressieren. Im Jahr 2023, nach Beendigung der Förderung durch das BMG, wird das DeRegCOVID in ein Nationales Obduktionsregister (NAREG) überführt, um weitere, bzw. potentiell alle Anwendungsfälle über COVID-19 hinaus zu adressieren.

Die organisatorische und technische Umsetzung erfolgt durch das Institut für Pathologie sowie das Center for Translational and Clinical Research Aachen (CTC-A) in enger Zusammenarbeit mit dem Institut für Medizinische Informatik (RWTH, Leitung Prof. Dr. Rainer Röhrig).

5 Erhebungs- und Auswertungsmethodik

Bei dem Deutschen Register für COVID-19-Obduktionen (DeRegCOVID) handelt es sich um ein deutschlandweites elektronisches Register, in dem spezifische Obduktionsdaten von Menschen erhoben werden, die an oder mit COVID-19 verstorben sind. Die beteiligten Obduktionszentren geben die entsprechenden medizinischen und wissenschaftlichen Daten zu den Obduktionen und Metadaten zu eventuell vorhandenen Bioproben manuell in das eCRF (Electronic Case Report Form) via LibreClinica ein. Die Obduktionsdaten und Obduktionsproben verbleiben dabei stets im Eigentum des meldenden Zentrums und die Proben werden dezentral asserviert (dezentrales Biobanking). Sowohl teilnehmende Zentren als auch externe Zentren oder Forscherinnen und Forscher können Forschungsanfragen mittels eines standardisierten Antragsformulars an das Register stellen. Sind zur Forschungsfrage passende Daten im Register vorhanden, leitet das DeRegCOVID-Team die Vermittlung zwischen den Zentren und Forscherinnen und Forschern ein: Zunächst wird mit allen Zentren Kontakt aufgenommen, um zu eruieren, ob ausreichend Material zur Verfügung steht und das Zentrum an einer Kooperation interessiert ist. Im zweiten Schritt wird der Kontakt zwischen beiden Partnern hergestellt. Das DeRegCOVID fungiert somit als Beratungs- und Vermittlungsstelle und steht während der gesamten Forschungszeit als Ansprechpartner zur Verfügung. Das ist insbesondere wichtig, weil wenige Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler Erfahrungen mit Obduktionsproben und -daten aufweisen.

Das DeRegCOVID-Team ist damit für die zentralisierte Aufbereitung, Analyse und Verwaltung der Daten zuständig und ermöglicht außerdem den Austausch mit dem öffentlichen Gesundheitswesen (z.B. BMG, RKI, PEI).

Die Auswertung der Daten obliegt den anfragenden Forscherinnen und Forschern. Außerdem erfolgt eine Auswertung der gesammelten Daten durch das Registerteam der Uniklinik RWTH Aachen. Solche Daten werden z.B. bei Anfragen an das BMG oder RKI kommuniziert, bei Kongressen der Fachcommunity präsentiert, in Fachzeitschriften publiziert oder aber für Rechtsgutachten bei Rechtsstreit bereitgestellt. In einem ersten publizierten Report (von Stillfried et al., 2022 *Lancet Regional Health*) des DeRegCOVID wurden N=1129 Obduktionsfälle mit 69.271 einzelnen Datenpunkten, die Informationen über 18674 verfügbare Bioproben aus 29 deutschen Standorten enthielten, ausgewertet.

6 Durchführung, Arbeits- und Zeitplan

Das Ziel des DeRegCOVID-Registers ist es, möglichst alle Obduktionsfälle von COVID-19-Erkrankten deutschlandweit zu erfassen und anschließend als zentrale Vermittlungsstelle für Datenanalyse und Forschungsanfragen zu dienen. Als Dauer des Betriebs wurde die Dauer der Pandemie-Situation und mindestens weitere 3 Jahre geplant, wobei die initiale Finanzierung von BMG nur 2,5 Jahre betraf.

Ein wichtiger Aspekt des Projekts war die Möglichkeit, flexibel auf die aktuellen Entwicklungen in der Pandemie reagieren zu können. Deswegen wurde das Register stets an die sich neu entwickelnden Situationen adaptiert und erweitert, z.B. mit der Ergänzung zum Impfstatus und um Daten zu den jeweils neu aufgetretenen und aktuell relevanten Virusvarianten.

Auch technisch wurde das Register weiterentwickelt. Im März 2021 ist das Register von der Plattform OpenClinica auf die Plattform LibreClinica umgezogen. In diesem Schritt wurde auch das Register der Deutschen Gesellschaft für Neuropathologie und Neuroanatomie CNS-COVID-19 in das DeRegCOVID integriert.

Um die Ergebnisse des Vorhabens im Anschluss zu evaluieren, wurden die folgenden vier Ziele vorab definiert:

1. Zentrale Erfassung möglichst aller COVID-19 Obduktionen in Deutschland
2. Unterstützung der teilnehmenden Zentren und Forscher*innen
3. Zentrale Datenauswertung und Meldung
4. Etablierung als zentrale Vermittlungsstelle und Kommunikationshub

7 Ergebnisse

Auf Basis der vorab definierten Ziele wurden im DeRegCOVID die folgenden Ziele erreicht:

7.1 Zentrale Erfassung möglichst aller COVID-19 Obduktionen in Deutschland

Zum Ende der Förderperiode verzeichnete das DeRegCOVID 29 universitäre sowie 5 nicht-universitäre teilnehmende Zentren. Damit bildet das DeRegCOVID nicht nur die erste, sondern auch die größte multizentrische Obduktionsstudie weltweit. Zu den nicht-universitären Zentren zählen Kliniken, ein Bundeswehrkrankenhaus sowie eine niedergelassene Gemeinschaftspraxis für Pathologie. Zusammen sammelten die 34 Zentren über 1.600 Datensätze und Informationen zu über 21.000 Bioproben. In der weiteren Entwicklung des Obduktionsregisters ist bereits erstes internationales Zentrum aus Österreich beigetreten, und mehrere sind im Prozess des Beitrittes.

7.2 Unterstützung der teilnehmenden Zentren und Forscher*innen

Wie in Kapitel 5 dargestellt, fungierte das DeRegCOVID von Beginn an als Vermittlungsstelle zwischen Zentren und Forscherinnen und Forschern. Alle Anfragen von Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler*innen gingen zentral beim Registerteam ein, welches im Anschluss Kontakt

zwischen Zentrum und Forscherin bzw. Forscher herstellte. Durch diese Aufgabe konnte das DeRegCOVID über 34 Publikationen in medizinischen Journals (mit peer review) unterstützen. Zu den wichtigsten, wissenschaftlichen Erkenntnissen zählen u. a., dass durch Obduktionen gezeigt werden konnte, welche entscheidende Rolle Gefäßveränderungen, wie Endothelialitis, Mikroangiopathie und aberrante Angiogenese u spielen (Ackermann et al., 2020 *NEJM*; Ackermann et al., *Am J Respir Crit Care Med* 2022; Ackermann et al., *Am J Obstet Gynecol* 2022; Werlein et al., *Angiogenesis* 2022). Auf zellulärer Ebene wurden vaskuläre neutrophile Inflammation und Immunothrombose und die T-Zell Dichte in kranialen Nerven in COVID-19 charakterisiert (Singh et al., *Int J Mol Sci* 2022; Bremer et al., *Acta Neuropathol Commun* 2023). Durch Untersuchungen an durch Obduktionen gewonnenen Geweben konnte bestätigt werden, dass zytotoxische T-Zellen sowie profibrotische Makrophagen bei schweren COVID-19 Verläufen vermehrt nachweisbar sind (Georg et al., *Cell* 2022; Wendisch et al., *Cell* 2021). Außerdem konnte nachdrücklich gezeigt werden, dass SARS-CoV-2 in allen Organen nachgewiesen werden konnte (Puelles et al., 2020 *NEJM*, Steenblock et al., *Nat Commun* 2021). Die wiederholt hochrangig publizierten Artikel waren gleichmäßig und kontinuierlich auf die 3 Jahre der Pandemie und Förderperiode verteilt (siehe Publikationsliste, Kapitel 12).

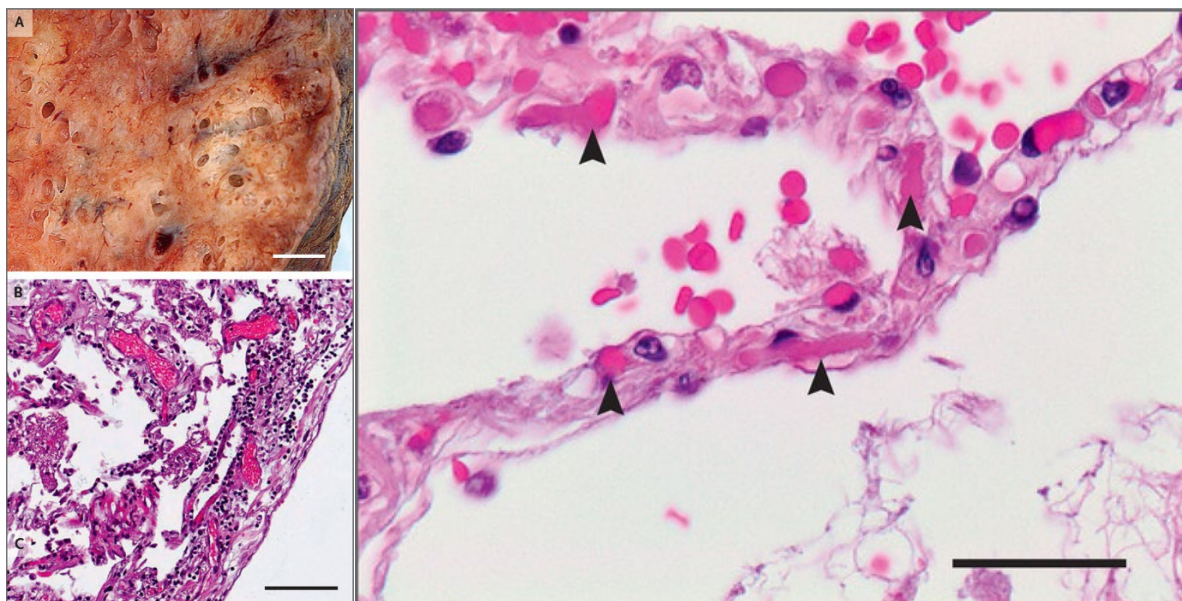


Abbildung 1: Lymphozytäre Entzündung und Mikrothromben in der COVID-19-Lunge (Ackermann et al., 2020 *NEJM*)
Als Unterstützung der Obduktionszentren hat zudem das Registerteam ganz am Anfang der Pandemie die erste Empfehlung zu Durchführung von infektiösen COVID-19 Autopsien ausgearbeitet und allen Zentren zur Verfügung gestellt (Boor et al., 2021 *Pathologe*).

7.3 Zentrale Datenauswertung und Meldung

Über die Unterstützung externer Forscherinnen und Forscher hinaus konnte das Register auch selbstständig Daten auswerten und melden. Im Februar 2022 wurde der erste Report des DeRegCOVID veröffentlicht (von Stillfried et al., 2022 *Lancet Regional Health*). Er zeigte, dass bei den bis Oktober 2021 in das Register eingetragenen Obduktionsfällen in 86 Prozent die zugrundeliegende Todesursache Covid-19 war und nur in 14 Prozent der Fälle Covid-19 eine

Begleiterkrankung war. Die am häufigsten ermittelten Todesursachen bei durch COVID-19 verursachten Todesfällen waren der sogenannte diffuse Alveolarschaden, das pathologische Korrelat des akuten Lungenversagens (englisch: Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)), gefolgt von Multiorganversagen. Einer der neusten Artikel (von Stillfried et al., 2022 *Crit Care*) konnte ferner zeigen, dass ECMO (Extracorporeal Membrane Oxygenation) – die bei schweren COVID-Verläufen eingesetzt wird – vor allem bei jüngeren männlichen Patienten angewendet wurde und Blutungsereignisse in ECMO-Fällen im Vergleich zu Nicht-ECMO-Fällen viel häufiger auftraten (56% bzw. 9%). Ähnlich wurde bei 21% der ECMO-Fälle eine intrakranielle Blutung (ICB) dokumentiert, während dies bei 3% der Nicht-ECMO-Fälle der Fall war. Bei 78% der ECMO-Fälle und 37% der Nicht-ECMO-Fälle wurde die ICB als unmittelbare oder zugrunde liegende Todesursache klassifiziert. Bei ECMO-Fällen waren die drei häufigsten unmittelbaren Todesursachen Multiorganversagen, ARDS und ICB, während es sich bei Nicht-ECMO-Fällen um ARDS, Multiorganversagen und pulmonale bakterielle ± Pilz-Superinfektion handelte, geordnet nach absteigender Häufigkeit.

In *Der Pathologe* erschien im März 2021 eine Sonderausgabe zu COVID-19, an der das DeRegCOVID maßgeblich als Mitherausgeber beteiligt war. Die veröffentlichten Artikel beinhalten u.a. praktische Aspekte von COVID-19 Obduktionen (Boor et al., 2021), das kooperatives Vorgehen der Pathologie und Neuropathologie in der COVID-19-Pandemie (von Stillfried et al., 2021), Nachweismethoden von SARS-CoV-2 in Gewebe (von Stillfried & Boor, 2021) sowie die Auswirkungen von COVID-19 auf die Niere (Amann et al., 2021), Herz und Lunge (Ackermann et al., 2021) sowie das zentrale und periphere Nervensystem (Ritschel et al., 2021).

In Folge der Veröffentlichung des ersten Reports wurde im *Lancet* ein unabhängiger Kommentar veröffentlicht, in dem das Register als „Beispiel für Europa und die Welt“ honoriert wurde (Pomara et al., 2022 *Lancet Regional Health*). Darin heißt es wie folgt:

„Das Beispiel des deutschen Autopsie-Registers sollte als Modell für Europa und den Rest der Welt betrachtet werden, da es sich als hilfreich für multizentrische, auf Autopsien basierende Studien mit zentralisierter Datensammlung, Analyse und Berichterstattung erwiesen hat. Es bietet technische und wissenschaftliche Unterstützung für die verschiedenen Autopsiezentren und Forscher auf lokaler Ebene.“

7.4 Etablierung als zentrale Vermittlungsstelle und Kommunikationshub

Seit Beginn der Pandemie fungierte das DeRegCOVID als zentrale Vermittlungsstelle für die Öffentlichkeit, die Politik sowie das Öffentliche Gesundheitswesen. 2021 konnte auf Grundlage des Registers das Infektionsschutzgesetz (§§ 25, 60 IfSG) zur Erhöhung der Rate von Obduktionen angeordnet durch die Gesundheitsämter angepasst werden. Ferner stand das DeRegCOVID sowohl Politik als auch RKI und BMG bei Fragen stets zur Verfügung und hat zum Teil in kürzester Zeit relevante Daten geliefert (z.B., Todesursachen bei Verstorbenen >5 Wochen nach COVID). Die Daten dienen weiterhin auch der Politik, z. B. dokumentiert durch die Publikation des Wissenschaftlichen Dienstes des Bundestages WD9 – 3000 - 010/22.

Um die breite Öffentlichkeit über die Entwicklungen des Registers zu informieren, lag der Fokus des DeRegCOVID-Teams auch auf angemessener Presse- und Öffentlichkeit. In Radio-, TV-, Print- und Onlinemedien wurden deswegen seit 2020 über 100 Beiträge und Artikel veröffentlicht. In diesen werden die Relevanz und die Ergebnisse obduktionsgestützter COVID-19 Forschung thematisiert.

Um darüber hinaus auch aus erster Hand zu berichten, stellt das Registerteam seit Sommer 2022 auf [Twitter](#), [Instagram](#) und [LinkedIn](#) die Arbeit, die Ergebnisse und die Relevanz obduktionsgetriebener Forschung vor. Die Inhalte sind angepasst an die jeweilige Zielgruppe: Die Fachcommunity (Twitter), das vorwiegende Laienpublikum (Instagram) und das Mischpublikum (LinkedIn).

7.5 Weitere Ergebnisse

Über die festgelegten Ziele hinaus verzeichnete das DeRegCOVID in der Förderperiode noch weitere Ergebnisse.

Es wurden Leitlinien entwickelt, um darzustellen, unter welchen rechtlichen Rahmenbedingungen und unter welchen Schutzmaßnahmen COVID-19-Obduktionen durchgeführt werden können (Boor et al., 2021 *Pathologe*).

Seit 2021 wird mit dem RKI und dem Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin ein Projekt im Bereich unklarer infektiöser Todesfälle sowie neuartiger viraler Zoonosen (Bornavirus bzw. BoDV-1 und VSBV-1, diagnostische und epidemiologische Untersuchungen zur menschlichen Enzephalitis durch das Borna Disease Virus (BoDV-1)) bearbeitet. Dies zeigt eindrücklich die Anwendbarkeit des Registers über COVID-19 hinaus.

Im August 2022 wurde zusammen mit dem Bundesverband Deutscher Pathologen (BDP) eine Kooperation gestartet, um einen Kerndatensatz für das Register zu entwickeln, damit neben COVID-19 in Zukunft auch weitere Anwendungsfelder abgedeckt werden können. Dies ist die erste konkrete Bemühung eine weiterführende Harmonisierung im Bereich der Obduktionsdaten auf nationaler Ebene mit Fachgesellschaften durchzuführen.

8 Gender Mainstreaming Aspekte

Retrospektiv zeigt sich, dass die Daten im Register gleichverteilt in Bezug auf das Geschlecht sind. Eine Vorauswahl nach Geschlecht ergab sich aus dem Forschungsgegenstand nicht, da Obduktionen zunächst unabhängig von Geschlecht durchgeführt wurden. Bei der Auswertung der Registerdaten wurden allerdings die Unterschiede zwischen den Geschlechtern, z.B. Todesursachen-Vergleich berücksichtigt. Sofern eine Unterschiedlichkeit in den Ergebnissen bei unterschiedlichem Geschlecht auftrat, wurde diese benannt, erläutert und in den Gesamtzusammenhang des Forschungsprojektes gestellt. Die Forschungsergebnisse wurden außerdem so aufbereitet, dass sie für alle Interessierten zugänglich und verständlich sind, unabhängig von Geschlecht oder anderen sozialen Merkmalen. Insgesamt

wurde bei der Durchführung der Forschung darauf geachtet, dass keine Geschlechterdiskriminierung stattfindet und alle Geschlechter gleichberechtigt berücksichtigt werden.

9 Diskussion der Ergebnisse, Gesamtbeurteilung

Wie die im Ergebnisteil berichteten Erfolge zeigen, wurden insgesamt aus unserer Sicht die ursprünglichen Ziele deutlich übertroffen.

Die im Rahmen des Projekts erhobenen Daten sind Gegenstand zahlreicher Analysen und Publikationen, die jeweils verschiedene Forschungsaspekte betrachten. Damit konnte das DeRegCOVID nicht nur erfolgreich als zentrale Vermittlungsstelle etabliert werden, sondern diente darüber hinaus auch als Kommunikations-Hub für verschiedene Stakeholder wie Politik und das Öffentliche Gesundheitswesen, aber auch die breite Öffentlichkeit.

Es wurden umfassende Daten zu den Auswirkungen der Pandemie in Deutschland gesammelt und analysiert. Natürlich stellte die Pandemie, wie alle im Rahmen dieser geführten Forschungsprojekte, das Projekt vor große Herausforderungen. Mit einer Veränderung der Pandemie- und Infektionslage, der Ausbreitung weiterer Virusvarianten sowie dem bundesweiten Impfstart veränderten sich auch die Bedingungen des Registers. Beispielsweise musste das aufgesetzte eCRF stets an die neuen Bedingungen angepasst und die teilnehmenden Zentren über Änderungen informiert werden. Zudem hatte das Registerteam mit häufigen Personalwechslern zu tun.

Eine weitere sehr wichtige Erkenntnis und Konsequenz aus dem Projekt ist die Notwendigkeit einer engen Zusammenarbeit und Kommunikation zwischen den verschiedenen Partnern und Stakeholdern, die auch über die Pandemie und das Projekt hinaus beibehalten werden sollte.

Die Erfolge und der Wert dieses Registers haben dazu geführt, dass wir im Jahr 2023 eine Überführung der etablierten Registerinfrastruktur in ein Nationales Obduktionsregister (NAREG) planen, um über COVID-19 hinaus weitere Anwendungsfälle adressieren zu können. Dies sollte eine langfristige Infrastruktur schaffen, die neben pandemic preparedness flexible multizentrische, obduktionsgetriebene Forschung in Deutschland vorantriebt.

10 Verbreitung und Öffentlichkeitsarbeit der Projektergebnisse

Neben den in Kapitel 12 dargestellten Publikationen (Open Access) wurde das Register auf verschiedenen Tagungen und Kongressen vorgestellt, darunter u. a. die Jahrestagungen der Deutschen Gesellschaft für Pathologie (DGP) in 2020, 2021 und 2022; der 32. Konferenz der European Society of Pathology (ESP) und dem 33. Internationalen Kongress der International Academy of Pathology (IAP) 2020; dem Berliner Tag der Hochschulmedizin 2021; dem Kongress des Bundesverbandes Deutscher Pathologen (BDP) 2021 sowie den TMF Registertagen 2022.

Seit September 2020 fungiert das DeRegCOVID als elektronisches Rückgrat von DEFEAT PANDEMIcs und seit Januar 2022 von dessen Nachfolgeprojekt NATON (Nationales Obduktionsnetzwerk). Im Rahmen dieses Projekts fand jeweils ein Meeting pro Quartal mit den Projektpartnern statt.

Im Oktober 2022 wurden die Ergebnisse aus dem DeRegCOVID in die "Statistiken und wissenschaftliche Veröffentlichungen zur Übersterblichkeit im Zusammenhang mit der COVID-19-Pandemie" des Deutschen Bundestags aufgenommen.

Darüber hinaus wurde über das Register in über 100 Beiträgen in Radio-, TV-, Print- und Online-Medien berichtet (siehe dazu Anlage 1: Pressemitteilungen).

11 Verwertung der Projektergebnisse (Nachhaltigkeit / Transferpotential)

Das Projekt konnte eindrucksvoll zeigen, welchen wichtigen Beitrag Obduktionen zum Verständnis der Pathogenese von COVID-19 leisten können. Die COVID-19-Pandemie hat die hohe Relevanz der Obduktion als integralen Bestandteil der modernen Medizin neu belebt und unterstrichen. Es ist erstmals gelungen, die Mehrheit der nationalen universitären pathologischen, neuro-pathologischen und rechtsmedizinischen Institute zu vernetzen. Hervorzuheben ist außerdem, dass mit den Ergebnissen umfangreiche Aufklärungsarbeit für die Gesellschaft und politische Entscheidungsträgerinnen und Entscheidungsträger geleistet wurde. Neben dem wissenschaftlichen Erkenntnisgewinn konnte durch intensive Öffentlichkeitsarbeit der Politik und der Presse die wesentliche Rolle der Obduktion im Pandemiemanagement vermittelt werden, was sogar zu Gesetzesänderungen im Infektionsschutzgesetz (§§25, 60 IfSG) durch das Bundesministerium für Gesundheit geführt hat, um den Einsatz von Obduktionen als wichtiges Instrument des Öffentlichen Gesundheitswesens zur Pandemiebekämpfung und zur Abklärung von potenziellen Impfwirkstoff-Nebenwirkungen zu stärken und zu erleichtern.

Darüber hinaus wurde durch das Projekt eindrucksvoll gezeigt, welches Potenzial für obduktionsgetriebene Forschung und die daraus möglichen Erkenntnisse besteht. Aus diesem Grund wird das DeRegCOVID in 2023 zum Nationalen Obduktionsregister (NAREG) ausgeweitet.

12 Publikationsverzeichnis

1. Ackermann M, Jonigk DD. Microvascular placental alterations in maternal COVID-19. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;226(1):135–6. doi:10.1016/j.ajog.2021.06.098.
2. Ackermann M, Tafforeau P, Wagner WL, Walsh CL, Werlein C, Kühnel MP, et al. The Bronchial Circulation in COVID-19 Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022;205(1):121–5. doi:10.1164/rccm.202103-0594IM.
3. Brandner JM, Boor P, Borcharding L, Edler C, Gerber S, Heinemann A, et al. Contamination of personal protective equipment during COVID-19 autopsies. *Virchows Arch.* 2022;480(3):519–28. doi:10.1007/s00428-021-03263-7.
4. Domke LM, Klein IM, Hartmann L, Schwab C, Marx A, Werner M, et al. Biobanking in times of crisis - The COVID-19 Autopsy and Biosample Registry Baden-Wuerttemberg. *Pathol Res Pract.* 2022;237:154011. doi:10.1016/j.prp.2022.154011.

5. Gagiannis D, Hackenbroch C, Czech A, Lindner A, Maag N, Bloch W, et al. Clinical, imaging, serological, and histopathological features of pulmonary post-acute sequelae after mild COVID-19 (PASC). medRxiv. 2022:2022.11.29.22282913. doi:10.1101/2022.11.29.22282913.
6. Gagiannis D, Umatham VG, Bloch W, Rother C, Stahl M, Witte HM, et al. Antemortem vs Post-mortem Histopathologic and Ultrastructural Findings in Paired Transbronchial Biopsy Specimens and Lung Autopsy Samples From Three Patients With Confirmed SARS-CoV-2. Am J Clin Pathol. 2022;157(1):54–63. doi:10.1093/ajcp/aqab087.
7. Georg P, Astaburuaga-García R, Bonaguro L, Brumhard S, Michalick L, Lippert LJ, et al. Complement activation induces excessive T cell cytotoxicity in severe COVID-19. Cell. 2022;185(3):493–512.e25. doi:10.1016/j.cell.2021.12.040.
8. Hirschbühl K, Schaller T, Märkl B, Claus R, Sipos E, Rentschler L, et al. High viral loads: what drives fatal cases of COVID-19 in vaccinees? - an autopsy study. Mod Pathol. 2022;35(8):1013–21. doi:10.1038/s41379-022-01069-9.
9. Jansen J, Reimer KC, Nagai JS, Varghese FS, Overheul GJ, Beer M de, et al. SARS-CoV-2 infects the human kidney and drives fibrosis in kidney organoids. Cell Stem Cell. 2022;29(2):217–231.e8. doi:10.1016/j.stem.2021.12.010.
10. Jonigk D, Werlein C, Acker T, Aepfelbacher M, Amann KU, Baretton G, et al. Organ manifestations of COVID-19: what have we learned so far (not only) from autopsies? Virchows Arch. 2022;481(2):139–59. doi:10.1007/s00428-022-03319-2.
11. Kamp JC, Neubert L, Ackermann M, Stark H, Werlein C, Fuge J, et al. Time-Dependent Molecular Motifs of Pulmonary Fibrogenesis in COVID-19. IJMS. 2022;23(3):1583. doi:10.3390/ijms23031583.
12. Krasemann S, Dittmayer C, v. Stillfried S, Meinhardt J, Heinrich F, Hartmann K, et al. Assessing and improving the validity of COVID-19 autopsy studies - a multicenter approach to establish essential standards for immunohistochemical and ultrastructural analyses; 2022.
13. Stillfried S von, Bülow RD, Röhrig R, Boor P, Böcker J, Schmidt J, et al. First report from the German COVID-19 autopsy registry. The Lancet Regional Health - Europe. 2022;15:100330. doi:10.1016/j.lanep.2022.100330.
14. Stillfried S von, Bülow RD, Röhrig R, Meybohm P, Boor P, Böcker J, et al. Intracranial hemorrhage in COVID-19 patients during extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory failure: a nationwide register study report. Crit Care 2022. doi:10.1186/s13054-022-03945-x.
15. Stillfried S von, Freeborn B, Windeck S, Boor P. Update zur kooperativen autopsiebasierten Forschung in der deutschen Pathologie, Neuropathologie und Gerichtsmedizin. Pathologie (Heidelb). 2022:1–5. doi:10.1007/s00292-022-01117-w.
16. Werlein C, Ackermann M, Stark H, Shah HR, Tzankov A, Haslbauer JD, et al. Inflammation and vascular remodeling in COVID-19 hearts. Angiogenesis. 2022:1–16. doi:10.1007/s10456-022-09860-7.
17. Ackermann M, Werlein C, Länger F, Kühnel MP, Jonigk DD. COVID-19: Auswirkungen auf Lunge und Herz. Pathologe. 2021;42(2):164–71. doi:10.1007/s00292-021-00918-9.
18. Amann K, Boor P, Wiech T, Singh J, Vonbrunn E, Knöll A, et al. COVID-19-Auswirkungen auf die Niere. Pathologe. 2021;42(2):183–7. doi:10.1007/s00292-020-00899-1.
19. Boor P, Eichhorn P, Hartmann A, Lax SF, Märkl B, Menter T, et al. Praktische Aspekte von COVID-19-Obduktionen. Pathologe. 2021;42(2):197–207. doi:10.1007/s00292-021-00925-w.

20. Evert K, Dienemann T, Brochhausen C, Lunz D, Lubnow M, Ritzka M, et al. Autopsy findings after long-term treatment of COVID-19 patients with microbiological correlation. *Virchows Arch.* 2021;479(1):97–108. doi:10.1007/s00428-020-03014-0.
21. Fuest M, Boor P, Knuechel R, Walter P, Salla S. Postmortem conjunctival and nasopharyngeal swabs in SARS-CoV-2 infected and uninfected patients. *Acta Ophthalmol* 2021. doi:10.1111/aos.14559.
22. Nicolai L, Leunig A, Brambs S, Kaiser R, Joppich M, Hoffknecht M-L, et al. Vascular neutrophilic inflammation and immunothrombosis distinguish severe COVID-19 from influenza pneumonia. *J. Thromb. Haemost.* 2021;19(2):574–81. doi:10.1111/jth.15179.
23. Steenblock C, Richter S, Berger I, Barovic M, Schmid J, Schubert U, et al. Viral infiltration of pancreatic islets in patients with COVID-19. *Nat Commun.* 2021;12(1):3534. doi:10.1038/s41467-021-23886-3.
24. Stillfried S von, Acker T, Aepfelbacher M, Baretton G, Bülow RD, Bürrig K-F, et al. Kooperatives Vorgehen der Pathologie und Neuropathologie in der COVID-19-Pandemie. *Pathologe.* 2021;42(2):216–23. doi:10.1007/s00292-020-00891-9.
25. Stillfried S von, Boor P. Entwicklung eines kooperativen Obduktionsnetzwerks aus Pathologie, Neuropathologie und Rechtsmedizin. *Pathologe.* 2021;42(Suppl 2):129–34. doi:10.1007/s00292-021-01004-w.
26. Stillfried S von, Boor P. Nachweismethoden von SARS-CoV-2 in Gewebe. *Pathologe.* 2021;42(2):208–15. doi:10.1007/s00292-021-00919-8.
27. Stillfried S von, Villwock S, Bülow RD, Djudjaj S, Buhl EM, Maurer A, et al. SARS-CoV-2 RNA screening in routine pathology specimens. *Microb. Biotechnol.* 2021;14(4):1627–41. doi:10.1111/1751-7915.13828.
28. Walsh C, Tafforeau P, Wagner WL, Jafree DJ, Bellier A, Werlein C, et al. Multiscale three-dimensional imaging of intact human organs down to the cellular scale using hierarchical phase-contrast tomography. *bioRxiv* 2021. doi:10.1101/2021.02.03.429481.
29. Walsh CL, Tafforeau P, Wagner WL, Jafree DJ, Bellier A, Werlein C, et al. Imaging intact human organs with local resolution of cellular structures using hierarchical phase-contrast tomography. *Nat Methods.* 2021;18(12):1532–41. doi:10.1038/s41592-021-01317-x.
30. Wendisch D, Dietrich O, Mari T, Stillfried S von, Ibarra IL, Mittermaier M, et al. SARS-CoV-2 infection triggers profibrotic macrophage responses and lung fibrosis. *Cell.* 2021;184(26):6243-6261.e27. doi:10.1016/j.cell.2021.11.033.
31. Wong DWL, Klinkhammer BM, Djudjaj S, Villwock S, Timm MC, Buhl EM, et al. Multisystemic Cellular Tropism of SARS-CoV-2 in Autopsies of COVID-19 Patients. *Cells.* 2021;10(8):1900. doi:10.3390/cells10081900.
32. Boor P, Hartmann A. Bericht zur Late-Breaking Session Pathologie und COVID-19. *Pathologe.* 2020;41(S2):96–8. doi:10.1007/s00292-020-00882-w.
33. Gagiannis D, Steinestel J, Hackenbroch C, Schreiner B, Hannemann M, Bloch W, et al. Clinical, Serological, and Histopathological Similarities Between Severe COVID-19 and Acute Exacerbation of Connective Tissue Disease-Associated Interstitial Lung Disease (CTD-ILD). *Front. Immunol.* 2020. doi:10.3389/fimmu.2020.587517.
34. Stillfried S, Bülow RD, Röhrig R, Knüchel-Clarke R, Boor P, Tholen P, et al. Autopsy registry can facilitate COVID -19 research. *EMBO Mol Med* 2020. doi:10.15252/emmm.202012885.

