Kardiologe 2021 · 15:176–193
https://doi.org/10.1007/s12181-020-00438-5
Angenommen: 16. November 2020
Online publiziert: 24. Februar 2021
© Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. Published by Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature - all rights reserved 2020

**Eric Schulze-Bahr[1,2] für Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e. V. (DGK) · Reinhard B. Dettmeyer[3] für Deutsche Gesellschaft für Rechtsmedizin e. V. (DGRM) · Karin Klingel[4] für Deutsche Gesellschaft für Pathologie e. V. (DGP) · Silke Kauferstein[5] für Deutsche Gesellschaft für Rechtsmedizin e. V. (DGRM) · Cordula Wolf[6,7,8] für Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie und Angeborene Herzfehler e. V. (DGPK) · Hideo A. Baba[9] für Deutsche Gesellschaft für Pathologie e. V. (DGP) · Rainer M. Bohle[10] für Deutsche Gesellschaft für Pathologie e. V. (DGP) · Roman Gebauer[11] für Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie und Angeborene Herzfehler e. V. (DGPK) · Hendrik Milting[12] für Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e. V. (DGK) · Uwe Schmidt[13] für Deutsche Gesellschaft für Rechtsmedizin e. V. (DGRM) · Benjamin Meder[14] für Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e. V. (DGK) · Olaf Rieß[15] für Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e. V. (GfH) · Thomas Paul[16] für Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie und Angeborene Herzfehler e. V. (DGPK) · Thomas Bajanowski[17] für Deutsche Gesellschaft für Rechtsmedizin e. V. (DGRM) · Heribert Schunkert[7,8,18] für Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e. V. (DGK)**

# Postmortale molekulargenetische Untersuchungen (molekulare Autopsie) bei kardiovaskulären und bei ungeklärten Todesfällen

## Konsensuspapier der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK), Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie (DGPK), Deutschen Gesellschaft für Humangenetik (GfH), Deutschen Gesellschaft für Pathologie (DGP), Deutschen Gesellschaft für Rechtsmedizin (DGRM)

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit und Verständlichkeit der Texte wird in Springer-Publikationen in der Regel das generische Maskulinum als geschlechtsneutrale Form verwendet. Diese Form impliziert immer alle Geschlechter.

Weitere Informationen zu den Affiliations der Autoren befinden sich auf der letzten Artikelseite.

### Inhalt

0. Präambel
1. Einleitung
2. Empfehlungen
3. Hintergrund
3.1. Inzidenz verschiedener Formen des plötzlichen Herztodes
3.2. Plötzlicher Herztod und Familienanamnese
3.3. Plötzlicher Herztod und Molekulare Autopsie
4. Rahmenbedingungen für eine postmortale molekulargenetische Untersuchungen (Molekulare Autopsie)

## Zusatzmaterial online

Die Online-Version dieses Beitrags (https://doi.org/10.1007/s12181-020-00438-5) enthält zusätzliche Tabellen. Beitrag und Zusatzmaterial stehen Ihnen auf www.springermedizin.de zur Verfügung. Bitte geben Sie dort den Beitragstitel in die Suche ein, das Zusatzmaterial finden Sie beim Beitrag unter „Ergänzende Inhalte".


4.1. Rechtliche Rahmenbedingungen und Gendiagnostik-Gesetz (GenDG)
4.2. Asservierung und Anforderungen an das Probenmaterial
4.3. Kardiopathologische Untersuchungen
5. Begriffe
Literatur


## 0. Präambel

Obduktionen (Sektionen oder Leichenöffnung) dienen der definitiven Klärung der Todesursache bzw. der Erkennung einer Erkrankung eines Verstorbenen. Im Fall eines plötzlichen Herztodes werden sie zumeist im Rahmen einer klinischen oder forensischen Sektion durchgeführt. Ein relevanter Anteil an plötzlichen Todesfällen bleibt allerdings ungelöst bzw. ohne eine endgültige Diagnose, weil entweder medizinische Berichte nicht umfänglich zugänglich waren, keine Autopsie durchgeführt wurde oder die Todesursache nicht aufgeklärt werden konnte, was in ca. 5–10 % aller forensischen Obduktionen der Fall sein kann („*mors sine materia*").

Unter molekularer Autopsie (angloamerikanisch weit verbreitet: „molecular autopsy") versteht man die postmortale, molekulargenetische Untersuchung von Erbmaterial (meist DNA [Desoxyribonukleinsäure]) aus Blut oder Gewebe auf das Vorliegen von krankheitsspezifischen Genmutationen. Ziel ist die postmortale Aufklärung der Todesursache aufgrund der molekularen Identifizierung bzw. Bestätigung einer erblichen kardiovaskulären Erkrankung. Die Kenntnis einer genetischen Ursache ist oft auch von unmittelbarer Relevanz für biologisch verwandte Familienmitglieder.

In dem vorliegenden Konsensuspapier werden Expertenempfehlungen zur Notwendigkeit, Indikation und Durchführung einer molekularen Autopsie im Rahmen einer Todesursachenklärung formuliert, insbesondere bei unklaren Todesfällen im Alter <40 Jahren. Darüber hinaus werden die derzeitigen Rahmenbedingungen für eine solche Untersuchung und Empfehlungen zur systematischen Untersuchung von Familienmitgliedern eines frühzeitig Verstorbenen genannt.

## Infobox 1

Im Fall des Todes eines Neugeborenen, Kindes, Jugendlichen oder Erwachsenen vor dem 40. Lebensjahr wird grundsätzlich aus medizinischer Sicht empfohlen, eine Obduktion mit entsprechender Materialasservierung durchzuführen, wenn keine hinreichende Erklärung bzw. Todesursache (z. B. chronische oder maligne Erkrankung) bekannt wurde. Diese kann als klinische oder rechtsmedizinische Obduktion, je nach Todesumstand, erfolgen.

## 1. Einleitung

Bei einem plötzlichen, unklaren oder vorzeitigen Todesfall ist die definitive Ursachenklärung aus forensischen, aber auch medizinischen Gründen (z. B. bei erblichen Ursachen) wichtig. In Deutschland gibt es bislang keine detaillierten Handlungsempfehlungen, wie im Rahmen einer klinischen oder forensischen Sektion vorgegangen werden kann, wenn (a) eine definitive Feststellung der Ursache des Todesfalles nicht gelingt oder (b) eine erbliche Erkrankung identifiziert wird. Bei beiden Szenarien ist eine molekulare und damit *post mortem* identifizierbare Ursache denkbar, deren Information potenziell für biologisch verwandte Familienmitglieder relevant ist. Die an diesem Konsensuspapier beteiligten Fachgesellschaften haben daher Fachvertreter benannt, um Handlungsempfehlungen für eine molekulare Autopsie nach plötzlichen, kardiovaskulären Todesfällen zu formulieren. Diese ergänzen dabei die aktuelle S1-Leitlinie der DGP und sind primär auf die molekulare Autopsie fokussiert, da hier insbesondere erbliche, arrhythmogene oder strukturelle Herzerkrankungen postmortal diagnostizierbar bzw. ätiologisch aufklärbar sind.

Eine **Obduktion (auch: Sektion, Leichenöffnung, innere Leichenschau)** dient der definitiven Abklärung der Todesursache(n), der Diagnose von Grund- und Nebenerkrankungen des Verstorbenen (sog. *Obduktionsdiagnosen*) und der Feststellung des Krankheitsverlaufs bzw. des Sterbevorganges. Die Vorgehensweise ist im Detail in einer aktuellen Leitlinie beschrieben (S1-Leitlinie zur Durchführung von Obduktionen in der Pathologie, 2017; herausgegeben vom Bundesverband Deutscher Pathologen e. V. und der Deutschen Gesellschaft für Pathologie e. V.; siehe: https://www.pathologie.de/fachinfos/nachschlagewerke-handbuchreihe/handbuch-leitlinien-pathologie/). Obduktionen sind insbesondere hilfreich, wenn eine sichere Angabe einer Todesursache schwerfällt, z. B. weil der Patient nicht in ärztlicher Behandlung war, lebensbedrohliche Vorerkrankungen oder die Anamnese nicht bekannt waren oder der Tod plötzlich und unerwartet eintrat.

Die **Sektionshäufigkeit in Deutschland** ist insgesamt relativ niedrig (klinisch-pathologische Sektionen in ca. 1 % [= 8000 Fälle/Jahr], rechtsmedizinische Sektionen in ca. 2 % aller Sterbefälle), wohingegen diese in anderen europäischen Ländern 10–35 % und in den USA >10 % beträgt. Diese niedrige Sektionshäufigkeit hat neben der Tatsache, dass Todesursachen im Einzelnen unbekannt bleiben, auch Auswirkungen auf die Qualitätssicherung der klinischen Medizin und auf die Genauigkeit der amtlichen Todesursachenstatistik (s. ◘ **Infobox 1**).

Im Jahr 2017 wurde daher die „Vereinbarung zu klinischen Sektionen gemäß § 9 Abs. 1a Nr. 3 KHEntgG (sog. Obduktionsvereinbarung)" beschlossen, wobei in der Indikationsliste (Anlage 1) zur Auswahl der zu obduzierenden Todesfälle (d. h. die Voraussetzung für eine zuschlagsfähige Durchführung von Obduktionen) u. a. aufgeführt sind:

## Zusammenfassung · Abstract

Kardiologe 2021 · 15:176–193 https://doi.org/10.1007/s12181-020-00438-5
© Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. Published by Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature - all rights reserved 2020

**E. Schulze-Bahr für Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e. V. (DGK) · R. B. Dettmeyer für Deutsche Gesellschaft für Rechtsmedizin e. V. (DGRM) · K. Klingel für Deutsche Gesellschaft für Pathologie e. V. (DGP) · S. Kauferstein für Deutsche Gesellschaft für Rechtsmedizin e. V. (DGRM) · C. Wolf für Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie und Angeborene Herzfehler e. V. (DGPK) · H. A. Baba für Deutsche Gesellschaft für Pathologie e. V. (DGP) · R. M. Bohle für Deutsche Gesellschaft für Pathologie e. V. (DGP) · R. Gebauer für Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie und Angeborene Herzfehler e. V. (DGPK) · H. Milting für Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e. V. (DGK) · U. Schmidt für Deutsche Gesellschaft für Rechtsmedizin e. V. (DGRM) · B. Meder für Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e. V. (DGK) · O. Rieß für Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e. V. (GfH) · T. Paul für Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie und Angeborene Herzfehler e. V. (DGPK) · T. Bajanowski für Deutsche Gesellschaft für Rechtsmedizin e. V. (DGRM) · H. Schunkert für Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e. V. (DGK)**

# Postmortale molekulargenetische Untersuchungen (molekulare Autopsie) bei kardiovaskulären und bei ungeklärten Todesfällen. Konsensuspapier der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK), Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie (DGPK), Deutschen Gesellschaft für Humangenetik (GfH), Deutschen Gesellschaft für Pathologie (DGP), Deutschen Gesellschaft für Rechtsmedizin (DGRM)

### Zusammenfassung

Obduktionen (Sektionen oder Leichenöffnungen) aus klinischer oder forensischer Indikation bei unklaren, frühzeitigen (in der Regel <40. Lebensjahr, im Einzelfall auch später) oder kardiovaskulären Todesfällen dienen neben der definitiven Ursachenklärung auch der Erkennung bzw. der Abgrenzung von genetischen Ursachen. Diese sind besonders in präventiver Hinsicht für biologisch verwandte Familienmitglieder relevant, v. a. nach umfänglichen Obduktionen ohne Feststellung der Todesursache („*mors sine materia*"). Eine molekulare Autopsie zielt auf eine postmortale Aufklärung der Todesursache durch die Identifizierung bzw. Bestätigung einer erblichen kardiovaskulären Erkrankung. In dem vorliegenden Konsensuspapier werden Expertenempfehlungen zur derzeitigen Notwendigkeit, Indikation und Durchführung einer molekularen Autopsie formuliert. Zusätzlich sollte bei dem Verdacht auf eine genetisch bedingte kardiovaskuläre Erkrankung eine systematische klinische (und ggf. genetische) Untersuchung von Familienmitgliedern durchgeführt werden.

### Schlüsselwörter

Molekulare Autopsie · Mutation · Plötzlicher Herztod · Kardiomyopathien · Arrhythmien

# Postmortem genetic analysis (molecular autopsy) in cardiovascular and unexplained deaths. Consensus paper of the German Cardiac Society (DGK), the German Society for Pediatric Cardiology and Congenital Defects (DGPK), the German Society of Human Genetics (GfH), the German Society of Pathology (DGP) and the German Society of Legal Medicine (DGRM)

### Abstract

Autopsies (dissections or cadaver dissections) from clinical or forensic indications in cases of unclear, premature (usually <40 years of age, in individual cases also later) or cardiovascular deaths serve, in addition to the definitive clarification of the cause, to identify or distinguish between genetic causes. These are particularly relevant in preventive terms for biologically related family members, especially after extensive autopsies without determination of the cause of death (*mors sine materia*). A molecular autopsy aims at a postmortem clarification of the cause of death by identifying or confirming a hereditary cardiovascular disease. In this consensus paper, expert recommendations on the current necessity, indications and performance of a molecular autopsy are formulated. In addition, if a genetic cardiovascular disease is suspected, a systematic clinical (and possibly genetic) examination of family members should be performed.

### Keywords

Molecular autopsy · Mutation · Sudden cardiac death · Cardiomyopathy · Arrhythmia

- Totgeburten, Todesfälle von Säuglingen, Kindern, Jugendlichen (bis 16 Jahre),
- Todesfälle bei seltener, besonders klärungsbedürftiger bzw. berichtenswerter Erkrankung oder Ausprägung,
- Todesfälle, bei denen die Obduktion zur Klärung relevanter, ungeklärter klinischer Fragen beitragen kann.

Gemäß einer aktuellen Untersuchung [91] waren unter 10.000 Todesbescheinigungen in einem Zeitraum von 3 Jahren nur <5 % fehlerfrei und ca. 30 % mit zum Teil schweren Fehlern behaftet, was auf immanente Defizite bei der ärztlichen Leichenschau und auf die Notwendigkeit einer entsprechenden Qualifikation hierfür hinweist.

Die sog. **klinische Obduktion bzw. klinische Sektion** ist die letzte ärztliche Handlung im Rahmen einer medizinischen Behandlung eines Patienten. Sie beinhaltet u. a. auch die sog. *Verwaltungssektion im Auftrag einer Behörde*, die im Rahmen von Todesfällen, die sich plötzlich und unerwartet oder unter unklaren Bedingungen ereignet haben, durchgeführt wird. Meist stellt der zuletzt behandelnde Arzt den Antrag auf Obduktion der verstorbenen Person. Sie dient primär der Qualitätssicherung und Über-

prüfung des vorherigen ärztlichen und pflegerischen Handelns im Hinblick auf Diagnose, Therapie und Todesursache, aber auch der Lehre und Ausbildung, der Epidemiologie sowie der medizinischen Forschung.

Voraussetzungen für eine klinische Obduktion sind, dass die nächsten Angehörigen (sog. Totensorgeberechtigten) ihr Einverständnis gegeben haben (bzw. kein Widerspruch des Verstorbenen bekannt ist) und auf dem Totenschein als Todesursache eine „natürliche (= medizinische) Ursache" (z. B. Herzinfarkt, Herz-Kreislauf-Versagen, Krebs etc.) und eine natürliche Todesart dokumentiert sind. Ist die Todesursache nicht zweifelsfrei einer natürlichen Todesart zuzuordnen, so ist dies entsprechend zu formulieren, z. B. „unbekannt", um im Weiteren die Todesart als nicht-natürlich bzw. ungeklärt (unklar) zu qualifizieren.

Eine klinische Obduktion kann zudem für Angehörige eine Antwort auf die Todesursache, insbesondere bei einem unvermuteten, nicht vorhersehbaren Todesfall, geben und so persönlich entlastend wirken. Sollten im Rahmen einer Obduktion Hinweise auf eine Erbkrankheit und/oder familiäre Risikofaktoren erkennbar sein, so hat dieses aufgrund der möglichen Vererbbarkeit für biologisch verwandte Familienangehörige (z. B. Nachkommen, Eltern und Geschwister) Relevanz, weil dann eine erhöhte Wahrscheinlichkeit besteht, dass die vererbbare, genetische Ursache (Mutation) bei anderen Familienmitgliedern vorliegt.

Die **anatomische Sektion** hingegen findet primär zum Zwecke von Lehre und Forschung statt und ist ebenfalls, wie gutachterliche Obduktionen für die Berufsgenossenschaften und Privatsektionen, Teil klinischer Obduktionen. Vereinzelt gibt es noch Sektionen nach dem Infektionsschutzgesetz (IfSG §§ 1, 25 und 26), nach den Landesgesetzen zur Feuerbestattung sowie nach dem Unfallversicherungsrecht (Sozialgesetzbuch [SGB] VII, § 63 (2)).

Die **rechtsmedizinische (forensische) Obduktion bzw. forensische Sektion** ist hingegen in der Strafprozessordnung geregelt und erfolgt im behördlichen Auftrag (s. auch AWMF-Leitlinie „Die rechtsmedizinische Leichenöffnung", 2017, herausgegeben von der Deutschen Gesellschaft für Rechtsmedizin). Sie dient der Klärung von „nichtnatürlichen Todesursachen" (= Todesfall, der auf ein von außen verursachtes, ausgelöstes oder beeinflusstes Geschehen zurückzuführen ist; selbst- oder fremdverschuldet) und der Frage, ob ein Verschulden Dritter in Betracht kommt, sowie zur Sicherung von Beweisen für einen eventuellen Strafprozess (s. §§ 87 ff. StPO). Ist die Todesart auf dem Totenschein im Rahmen der Leichenschau als „ungeklärt" gekennzeichnet, erfolgt oft ebenfalls eine gerichtlich angeordnete Sektion.

Obduktionen im Fall eines plötzlichen Herztodes werden typischerweise in der Pathologie oder Rechtsmedizin durchgeführt. Wenn ein natürlicher Tod vorliegt bzw. die Staatsanwaltschaft einen Leichnam freigibt, nachdem zuvor kein Anhalt für eine nicht-natürliche Todesursache bestand, kann diese auch als privat beauftragte Obduktion durchgeführt werden.

Ein relevanter Anteil an plötzlichen Todesfällen, definiert als ein unerwarteter, natürlicher Tod bei scheinbar gesunden Personen (während der ersten Stunde nach dem Auftreten von Symptomen; s. Abschn. 3 Methodik und Begriffe) bleibt oft ungelöst bzw. ohne eine endgültige Diagnose [30]. Dieses ist u. a. darauf zurückzuführen, dass medizinische Berichte nicht in allen Fällen zugänglich waren oder keine Autopsie durchgeführt wurde oder die Todesursache nach der Autopsie nicht spezifisch war [4]. Eine Übereinstimmung zwischen der Leichenschau- und Obduktionsdiagnose und der klinischen Todesursachendiagnostik liegt nur bei ca. 50–60 % vor [42]. Erschwerend kommt hinzu, dass in vielen europäischen Ländern wie in der Schweiz die Autopsieraten bei plötzlichen Todesfällen unbekannt oder gar niedrig sind [17, 85], obgleich internationale und zum Teil auch nationale Empfehlungen zur Durchführung vorliegen [11, 18, 85]. Lediglich in England wird in den meisten Fällen eine Autopsie gefordert und durchgeführt, in den Niederlanden liegt die Rate bei plötzlichen Todesfällen im Alter von 1 bis 44 Jahren bei 43–85 % [78, 83].

Eine **Autopsie** gilt als **negativ**, wenn alle Untersuchungen die Todesursache nicht haben offenbaren können [12]. Etwa 5–10 % aller forensischen Obduktionen sind nach vollständiger Autopsie negativ, d. h. makroskopische (äußere/innere Leichenschau) und mikroskopische Untersuchungen, Laboruntersuchungen einschließlich toxikologischer Analyse sind ohne ursächlichen Befund („*mors sine materia*") [26].

Unter **molekularer Autopsie** versteht man die postmortale, molekulargenetische Untersuchung von Erbmaterial (meist DNA [Desoxyribonukleinsäure]) aus Blut oder Gewebe eines Verstorbenen auf das Vorliegen von krankheitsspezifischen Genmutationen [11, 13, 57, 85]. Ziel der molekularen Autopsie ist die postmortale Aufklärung der Todesursache aufgrund der molekularen Identifizierung bzw. Bestätigung einer erblichen kardiovaskulären Erkrankung. Es handelt sich demnach um eine Zusatzuntersuchung im Rahmen einer postmortalen Stufendiagnostik; in einem relevanten Anteil an Autopsie-negativen Fällen kann mithilfe der molekularen Autopsie eine definitive Todesursache festgestellt oder bestätigt werden.

Ziel des vorliegenden Konsensuspapiers ist es, Empfehlungen zu formulieren, die neben der Todesursachenklärung im verstorbenen Indexfall durch eine frühzeitige und präventive Diagnostik weitere fatale Ereignisse bei biologisch verwandten Familienmitgliedern aufgrund der Kenntnis einer spezifischen und vererbbaren kardiovaskulären Erkrankung vermeiden helfen.

## 2. Empfehlungen

Die Empfehlungen des vorliegenden Konsensuspapiers sind durch eine systematische Aufarbeitung, Zusammenstellung und Bewertung der besten verfügbaren wissenschaftlichen Evidenz unter Berücksichtigung publizierter Richtlinien zum Zeitpunkt der Erstellung des Manuskriptes gekennzeichnet.

Die Bewertung einer Maßnahme durch einen Empfehlungsgrad und eine

| Empfehlungsgrad | Definition | Formulierung |
|---|---|---|
| I | **Evidenz und/oder allgemeine Übereinkunft, dass eine Therapieform oder eine diagnostische Maßnahme effektiv, nützlich oder heilsam ist** | wird empfohlen / ist indiziert |
| II | **Widersprüchliche Evidenz und/oder unterschiedliche Meinungen über den Nutzen/die Effektivität einer Therapieform oder einer diagnostischen Maßnahme** | |
| IIa | Evidenzen/Meinungen favorisieren den Nutzen bzw. die Effektivität einer Maßnahme | sollte erwogen werden |
| IIb | Nutzen/Effektivität einer Maßnahme ist weniger gut durch Evidenzen/Meinungen belegt | kann erwogen werden |
| III | **Evidenz und/oder allgemeine Übereinkunft, dass eine Therapieform oder eine diagnostische Maßnahme nicht effektiv, nicht nützlich oder nicht heilsam ist und im Einzelfall schädlich sein kann** | wird nicht empfohlen |

**Abb. 1** ▲ Empfehlungsgrade (I–III)

Evidenzstufe erfolgt in Anlehnung an die Klassifizierung der European Society of Cardiology (ESC) für die Erstellung von Leitlinien. In ◘ **Abb. 1** sind die angewendeten Empfehlungsgrade (I–III) zu finden.

Die Graduierung der Evidenzstufe ist primär eine sog. interdisziplinäre Konsensusmeinung von Experten verschiedener Fachgesellschaften auf der Basis von Studien und/oder klinischer Erfahrung (**Evidenzstufe C**).

## Materialasservierung für eine postmortale molekulargenetische Untersuchung (molekulare Autopsie)

***Klasse-IC-Empfehlung.*** *Im Fall eines ungeklärten plötzlichen Todes („sudden death" [SD]) bei einem Patienten unter 40 Jahren werden eine* ***Obduktion*** *und die* ***Asservierung von Blut und/oder geeignetem Gewebe (zur späteren DNA-Gewinnung)*** *empfohlen.*

*Eine Blut- oder Gewebeasservierung kann dabei unmittelbar durch den todesfeststellenden Arzt (extra- oder intrahospital; z. B. Hausarzt, Notarzt, Klinikarzt) erfolgen.*

*Das Material sollte nach vorheriger Einwilligung durch Angehörige bzw. biologisch Verwandte (sog. Totensorgeberechtigte) zur Asservierung an eine Referenzinstitution für postmortale molekulargenetische Untersuchungen weitergeleitet werden.*

Referenzen: [5, 61, 66].

## Retrospektive Evaluation eines ungeklärten Todesfalles unter 40 Jahren

***Klasse-IC-Empfehlungen.*** *Im Fall eines ungeklärten oder kardiovaskulären Todes (SD; „sudden cardiac death" [SCD]) bei einem Patienten unter 40 Jahren wird neben der postmortalen Stufendiagnostik im Rahmen einer Obduktion immer eine* ***umfassende Anamneseerhebung*** *(s. zusätzliche Tab. 2 in Online-Zusatzmaterial) unter Einbindung der behandelnden Ärzte empfohlen.*

*Ist der Verstorbene* ***Träger eines kardialen Implantates*** *mit der Möglichkeit einer Herzrhythmusabfrage (z. B. ICD, Schrittmacher, Event-Recorder, LZ-EKG), wird empfohlen, die Daten zum Todeszeitpunkt durch einen ausgebildeten Facharzt auszulesen.*

Referenzen: [5, 61, 66].

## Evaluation von Familienmitgliedern (Eltern, Geschwister, Nachkommen; sog. biologisch Verwandte) bei einem ungeklärten Todesfall unter 40 Jahren

***Klasse-IC-Empfehlungen.*** *Im Fall eines ungeklärten Todes bei einem Patienten unter 40 Jahren (****„Autopsie-negativ"****; SADS [„sudden arrhythmic death syndrome"]; SIDS [„sudden infant death syndrome"] [plötzlicher Kindstod im 1. Lebensjahr]; SUDS [„sudden unexpected death syndrome"]; SCD [„sudden cardiac death"]; SUNDS [„sudden unexpected nocturnal death syndrome"]) wird die kardiologische/kinderkardiologische Untersuchung von Familienangehörigen (Eltern, Geschwister, Nachkommen; sog. biologisch Verwandte; sog. Kaskadenuntersuchung) bezüglich einer kardialen Erkrankung mit Prädisposition zum plötzlichen Herztod empfohlen.*

*Im Fall eines aufgeklärten Herztodes (SCD) bei einem Patienten unter 40 Jahren (****„Autopsie-positiv"****) wird die gezielte kardiologische/kinderkardiologische Untersuchung von biologisch Verwandten bezüglich der identifizierten kardialen Erkrankung empfohlen. Ist für diese Erkrankung eine altersabhängige Penetranz bekannt, sollte bei biologisch Verwandten ohne Krankheitsmanifestation oder Symptomen eine klinische Reevaluation erfolgen, wenn eine ursächliche Genmutation nicht bekannt ist.*

*Biologisch verwandten Familienmitglieder eines (möglicherweise) an einer kardiovaskulären Erbkrankheit Verstorbenen wird empfohlen, sich im Rahmen der molekularen Autopsie humangenetisch beraten lassen.*

*Im Fall eines molekulargenetisch aufgeklärten Herztodes (SCD) bei einem Patienten unter 40 Jahren (****„molekulare***

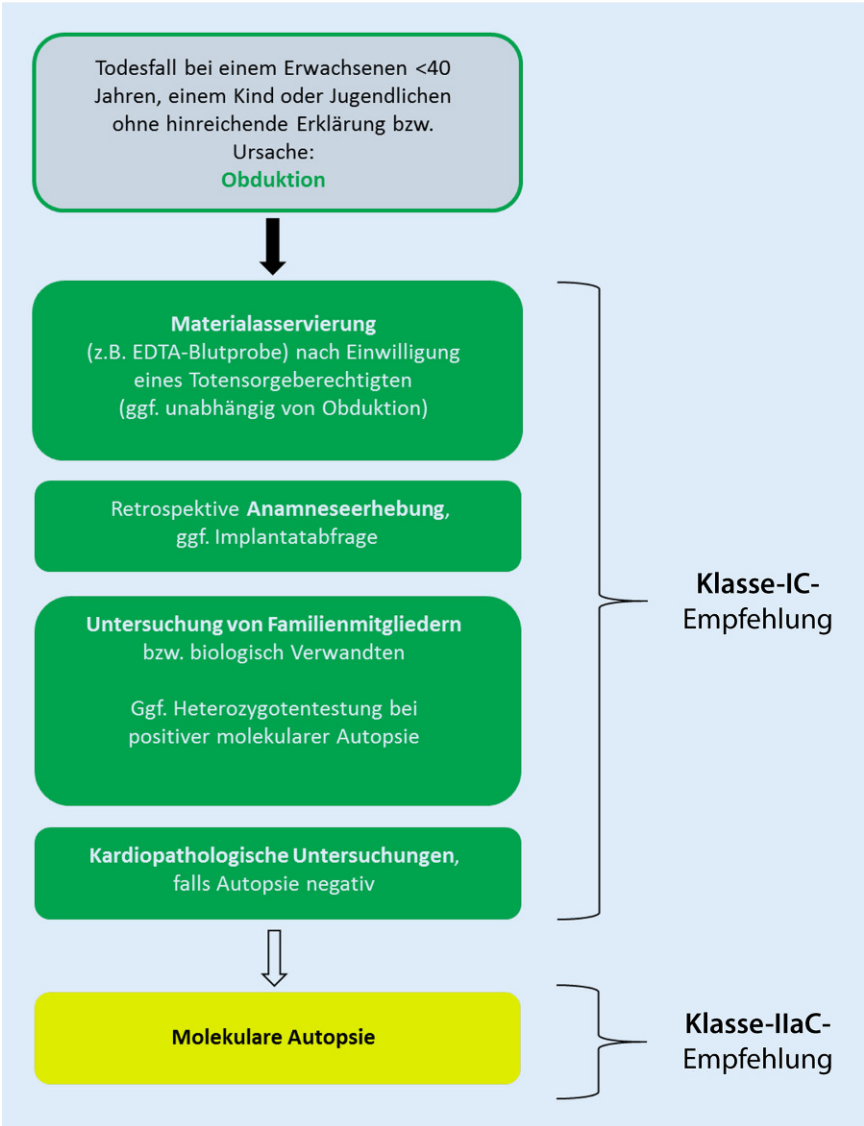


**Abb. 2** ▲ Allgemeine Empfehlungen zu postmortalen Untersuchungen bei einem Todesfall unter 40 Jahren und zur postmortalen molekulargenetischen Untersuchung (molekulare Autopsie)

***Autopsie positiv"****) wird die gezielte kardiologische/kinderkardiologische Untersuchung und eine* ***Heterozygotentestung*** *(Untersuchung auf identifizierte Mutation[en] des verstorbenen Indexfalles) bei biologisch Verwandten empfohlen. Letzteres sollte entsprechend dem Gendiagnostikgesetz im Rahmen einer humangenetischen Beratung erfolgen.*

Referenzen: [5, 61, 66].

### Kardiopathologische Untersuchungen

***Klasse-IC-Empfehlung.*** *Im Fall eines ungeklärten Todes (SD) bei einem Patienten unter 40 Jahren wird im Rahmen der Obduktion bzw. postmortalen Stufendiagnostik eine* ***kardiopathologische Untersuchung*** *empfohlen, wenn zuvor keine Todesursache identifiziert worden ist oder spezifische Hinweise auf eine kardiale Erkrankung (SCD) bestehen.*

Referenzen: [11].

### Postmortale molekulargenetische Untersuchung (molekulare Autopsie)

***Klasse-IIa (C)-Empfehlungen.*** *Im Fall eines* ***ungeklärten Todes*** *(SD, SCD) bei einem Patienten unter 40 Jahren sollte im Rahmen der Obduktion bzw. postmortalen Stufendiagnostik eine postmortale molekulargenetische Untersuchung (****molekulare Autopsie****) erwogen werden, wenn zuvor alle durchgeführten Untersuchungen der Stufendiagnostik einschließlich der kardiopathologischen Untersuchungen keinen Hinweis auf die Ursache des Todes ergeben haben.*

*Im Fall eines* ***aufgeklärten Herztodesfalles*** *bei einem Patienten unter 40 Jahren sollte im Rahmen der Obduktion bzw. postmortalen Stufendiagnostik eine gezielte (indikationsbezogene)* ***molekulare Autopsie*** *zur weiteren Ursachenklärung erwogen werden, wenn eine erbliche kardiovaskuläre Erkrankung (z. B. Kardiomyopathie oder primär elektrische Herzerkrankung) wahrscheinlich ist.*

Referenzen: [5, 61].

Die Indikation bzw. Empfehlung zur Durchführung einer postmortalen molekulargenetischen Untersuchung (**molekulare Autopsie**) wird dabei im Rahmen einer klinischen oder rechtsmedizinischen Obduktion durch den jeweiligen Obduzenten oder ggf. durch den bis zum Tode behandelnden Arzt (intra-/extrahospital) gegeben.

In ◘ **Abb. 2** sind die Abfolge an postmortalen Untersuchungen bis hin zur molekularen Autopsie und die Empfehlungen des Konsensuspapiers dargestellt.

Vor der molekularen Autopsie ist die Einwilligung eines Totensorgeberechtigten erforderlich; bei rechtsmedizinischen Obduktionen muss ggf. die staatsanwaltliche Freigabe des Leichnams erfolgt sein.

## 3. Hintergrund

### 3.1 Inzidenz verschiedener Formen des plötzlichen Herztodes

Der plötzliche Herztod eines scheinbar gesunden Kindes oder jungen Erwachsenen ist ein seltenes und tragisches Ereignis. Der plötzliche Herztod („sudden cardiac death" [SCD]) wird definiert als ein beobachteter unerwarteter natürlicher Tod aufgrund einer kardialen Ursache mit Versterben nach plötzlichem Bewusstseinsverlust innerhalb 1 h (s. Abschn. 5, Methodik und Begriffe). Dies trifft ebenso für einen unbeobachteten und unerwarteten plötzlichen Tod eines Menschen zu, bei dem in den letzten 24 h vor dem Ereignis ein stabiler

Gesundheitszustand vorlag und keine Hinweise auf eine nichtkardiale Ursache bestehen. Pathophysiologisch kommt es bei einem plötzlichen Herztod zu einem plötzlichen Verlust der organisierten elektrischen Aktivität des Herzens mit hämodynamischem Kollaps [61].

Die Ursachen des plötzlichen Herztodes ändern sich mit dem Alter des Verstorbenen. Während die koronare Herzkrankheit die häufigste Todesursache bei älteren Menschen darstellt, sind in der Altersgruppe 1 bis 40 Jahre hauptsächlich strukturelle Herzerkrankungen (hypertrophe Kardiomyopathie [HCM], dilatative Kardiomyopathie [DCM], arrhythmogene rechtsventrikuläre Dysplasie [ARVC]), angeborene Herzfehler und Koronaranomalien, Infektionen (Myokarditis) oder genetische Arrhythmiesyndrome wie Long-QT-Syndrom (LQTS), katecholaminerge polymorphe Kammertachykardie (CPVT), Brugada-Syndrom und Short-QT-Syndrom (SQTS) ursächlich. Bei Kindern, welche innerhalb des ersten Lebensjahres versterben, ist die Ursache meistens multifaktoriell; sie kann sowohl intrinsische als auch extrinsische Faktoren umfassen. Lediglich bei einem Teil dieser Kinder liegen genetische Arrhythmiesyndrome vor [67]. Der ungeklärte plötzliche Tod bei einem Kind im Alter <1 Jahr wird als SIDS („sudden infant death syndrome") bezeichnet [38].

Der ungeklärte plötzliche Herztod bei jungen Erwachsenen und Kindern >1 Jahr wird als SUDS („sudden unexplained death syndrome"; s. Abschn. 5, Methodik und Begriffe) bezeichnet. Bei einem SUDS-Fall mit negativer pathologischer und toxikologischer Untersuchung sowie strukturell normalem Herzen und/oder Hinweis auf eine zugrunde liegende Rhythmusstörung wird der Ausdruck SADS („sudden arrhythmic death syndrome"; s. Abschn. 5, Methodik und Begriffe) benutzt.

Die Inzidenz des plötzlichen Herztodes variiert in den publizierten Studien abhängig vom durchschnittlichen Alter der Betroffenen in der untersuchten Kohorte [67]. In einer dänischen retrospektiven Studie zu einer nicht selektierten Population im Alter von 1 bis 35 Jahren lag die Inzidenz des plötzlichen Herztodes bei 2,8 per 100.000 Personenjahre und in der selektierten Gruppe von obduzierten Personen bei 1,9 pro 100.000 Personenjahre [87]. Eine prospektive Studie aus Australien und Neuseeland zeigte in der Population von 1 bis 35 Jahren eine Inzidenz des plötzlichen Herztodes von 1,3 pro 100.000 Personen und Jahr, die höchste Inzidenz von 3,2 pro 100.000 Personen und Jahr wurde in dieser Studie in der Altersgruppe von 31 bis 35 Jahren beobachtet [10]. Die Inzidenz des plötzlichen Herztodes bei Kindern <1 Jahr (SIDS) ist möglicherweise höher im Vergleich zu älteren Kindern und jungen Erwachsenen und liegt heutzutage bei etwa 50 bis 60 Fällen pro 100.000 Kindern [46, 77]. Die Inzidenz der SIDS-Fälle lag in der Vergangenheit noch erheblich höher. Nach Identifizierung möglicher SIDS-Risikofaktoren und der Einführung von präventiven Maßnahmen (z. B. Lagerung beim Schlafen und rauchfreie Umgebung) konnte in den letzten Jahren die Inzidenz für den Säuglingstod deutlich reduziert werden [45, 49].

Bezüglich der Inzidenz des SCD beim Sport gibt es verschiedene Angaben, die aufgrund von Demografie und Umfang, aber auch in Bezug auf die erfassten Sportarten (Leistungssport vs. Freizeitsport) der untersuchten Population variieren. Als sportbedingt werden alle plötzlichen und unerwarteten Herzstillstände bzw. Herztodesfälle eingestuft, die sich während einer sportlichen Betätigung oder unmittelbar hiernach (<1 h, zum Teil auch bis zu 24 h definiert) ereignen [40, 53] (sportbedingter plötzlicher Herztod [SPHT]). Die Inzidenz eines plötzlichen Herztodes liegt in der altersadjustierten Allgemeinbevölkerung bei ca. 1 bis 6,4 Fälle/100.000 pro Jahr [1], bei Wettkampfsportlern ist diese 5-fach niedriger mit 0,76 plötzlichen Herzstillständen bei 100.000 Wettkampfsportlern pro Jahr bei 2,1 Mio. verfolgten Sportlerjahren [40]. Andere Studien schätzen die Inzidenz bei 1 bis 2 Fälle bezogen auf 100.000 Athleten pro Jahr (Alter: 12 bis 35 Jahre) [8, 27, 35, 44]. Die Inzidenz eines SCD beim Sport in der allgemeinen Bevölkerung liegt bei ca. 0,46 Fällen pro 100.000 Personen und Jahr [43] und ist damit möglicherweise niedriger als bei Leistungssportlern. In der zusätzlichen Tab. 1 (s. Online-Zusatzmaterial) sind Ursachen des plötzlichen Todes beim Sport aufgeführt.

Trotz detaillierter Obduktion sowie toxikologischer und histologischer Untersuchungen blieb bisher die Ursache bei ca. einem Drittel der plötzlichen Todesfälle ungeklärt [67, 79]. In der Altersgruppe <19 Jahre betrug dieser Anteil sogar bis zu 50 % [60, 89]. Diese ungeklärten plötzlichen Herztode sind häufig assoziiert mit genetischen Arrhythmiesyndromen. Das Herz ist bei diesen Patienten makroskopisch und mikroskopisch bzw. histologisch unauffällig, sodass eine Obduktion oft nicht wegweisend oder informativ ist.

Durch eine molekulargenetische Diagnostik können jedoch krankheitsverursachende Mutationen für kardiovaskuläre Erkrankungen in einem signifikanten Anteil identifiziert werden (**Tab. 1**). Die Erweiterung der Obduktion um eine postmortale molekulargenetische Untersuchung (molekulare Autopsie) hat daher in der Vergangenheit zu einer signifikanten Verbesserung der Todesursachenaufklärung geführt. Durch postmortale molekulargenetische Untersuchungen der Hauptgene für das angeborene Long-QT-Syndrom (*KCNQ1, KCNH2, SCN5A*) und für die katecholaminerge, polymorphe ventrikuläre Tachykardie (CPVT; Gen: *RYR2*) konnte bei ca. einem Drittel der obduktionsnegativen Personen (= ungeklärter, plötzlicher Herztod) ein seltenes Arrhythmiesyndrom als ursächlich *posthum* gefunden werden [74, 75]. Die Effektivität der genetischen Untersuchungen ist jedoch u. U. bei einem populationsbasierten, nichtselektiven Einsatz deutlich niedriger, wie für das Long-QT-Syndrom zuvor gezeigt [69, 88]. Insgesamt ist es jedoch zunehmend sinnvoll, eine postmortale molekulargenetische Untersuchung nach einer zuvor negativen (= nicht wegweisenden) Obduktion sowie negativen toxikologischen und (kardio)pathologischen Untersuchungen durchzuführen.

Bisher gibt es in Deutschland keine regionale oder zentrale (Register-)Erfassung und systematische Aufarbeitung von SIDS/SUDS/SADS-Fällen. Histologische Proben des Herzmuskels werden oft nicht systematisch gewonnen und un-

**Tab. 1** Mutationsdetektionsraten (Sensitivität) bei erblichen, kardiovaskulären Erkrankungen ([52, 70], Stand: 2020)

| Erkrankung | Anzahl publizierter Gene/Loci | Sensitivität (Mutationsdetektionsrate) (in %) | Hauptgene (Sensitivität >10 %) |
|---|---|---|---|
| Langes QT-Syndrom (LQTS) | >15 | 70 | *KCNQ1, KCNH2, SCN5A* |
| Katecholaminerge, polymorphe Kammertachykardien (CPVT) | >6 | 60 | *RYR2* |
| Brugada-Syndrom (BRGDA) | >15 | 20–30 | *SCN5A* |
| Kurzes QT-Syndrom (SQTS) | >6 | Unbekannt | |
| Frühe Repolarisationsstörung (ERS) | >6 | Unbekannt | |
| Idiopathisches Kammerflimmern (IVF) | >15 | 3–9 | – |
| Medikamenteninduziertes LQTS | >3 | 30 | *KCNH2* |
| Hypertrophe (obstruktive) Kardiomyopathie (HCM, HOCM) | >30 | 50–60 | *MYBPC3, MYH7* |
| Dilatative Kardiomyopathie (DCM) | >40 | 30–35 | *TTN, LMNA, MYH7, MYBPC3* |
| Linksventrikuläre „non-compaction" Kardiomyopathie (LVNC) | >10 | 20–30 | *MYH7* |
| Arrhythmogene, rechtsventrikuläre Kardiomyopathie (ARVC) | >12 | 40–50 | *PKP2, DSG2, DSC2* |
| Restriktive Kardiomyopathie (RCM) | >12 | 50–60 | (*MYH7, DES, FLNC*) |
| Endokardfibroelastose (EFE) | >4 | Unbekannt | |

tersucht, und Gewebe- und Blutproben der verstorbenen Patienten zur weiteren molekulargenetischen Diagnostik werden bislang nicht routinemäßig aufbewahrt. Zuvor wurde diesbezüglich bereits die Einrichtung eines *nationalen Mortalitätsregisters* vorgeschlagen (Empfehlung des Rates für Sozial- und Wirtschaftsdaten [16]).

## 3.2 Plötzlicher Herztod und Familienanamnese

Die klinische und genetische Analyse von Angehörigen eines plötzlich bzw. unklar verstorbenen Familienmitgliedes (sog. Kaskadenuntersuchung; „cascade screening") ist von entscheidender Bedeutung, um weitere Verwandte zu identifizieren, bei denen die Erkrankung des Indextodesfalles unerkannt („nicht diagnostiziert") ist, aber dennoch ein Risiko für SCD besteht, welches primärpräventiv behandelt werden könnte. Prinzipiell sollte die klinisch-genetische Untersuchung von den Angehörigen in einem multidisziplinären Team erfolgen, in dem Kardiologen, Kinderkardiologen, Genetiker, Psychologen oder Rechtsmediziner bzw. Pathologen sein können. Bei Ursachenaufklärung des unklaren Todesfalles (Begriffsdefinitionen bzw. Kategorien: s. Abschn. 3) sollten bei biologisch verwandten Familienmitgliedern immer eine gezielte klinische (zumeist kardiologische) und eine gezielte genetische Untersuchung (sog. Heterozygotendiagnostik) durchgeführt werden, falls eine Genmutation im Indexfall identifiziert werden konnte.

Die sachkundige Erstellung eines (mitunter umfangreichen und standardisierten) Familienstammbaumes und die detaillierte Familienanamnese (s. zusätzliche Tab. 3 in Online-Zusatzmaterial) sind u. a. bei genetischen Arrhythmiesyndromen und Kardiomyopathien als relevante Ursachen des plötzlichen Herztodes von fundamentaler Bedeutung [7, 21, 41, 47, 73]. Diese werden meist durch autosomal-dominante, seltener durch rezessive oder De-novo-Erbgänge (= beide Eltern sind nicht erkrankt) verursacht. Der Mehrgenerationenstammbaum lässt somit Rückschlüsse auf den Erbgang zu und ermöglicht anhand der Verwandtschaftsbezüge auf einfache Weise die Identifizierung von weiteren, möglicherweise Betroffenen in der Familie [63, 82]. Falls klinische Informationen über weitere Familienmitglieder vorhanden sind bzw. anhand eines standardisierten Fragebogens erkannt worden sind, gibt der Stammbaum unter Berücksichtigung der klinischen Informationen zudem Hinweise auf die Penetranz der Erkrankung, z. B. einen altersabhängigen Ausprägungs- bzw. Manifestationsgrad [54].

Im Rahmen der Stufendiagnostik bei einer detaillierten Autopsie sollte immer neben der eigentlichen Anamnese (z. B. in Bezug auf Vorerkrankungen und Symptome, Zeugenberichte im Umfeld des Todes, körperliche Betätigung und Ort bei Ereignis, Todeszeitpunkt, mögliche auslösende Faktoren, medikamentöse Dauertherapie, Einnahme von Drogen oder Alkohol, etc.; s. zusätzliche Tab. 2 in Online-Zusatzmaterial) eine ausführliche Familienanamnese (z. B. spezifische Erkrankungen, Synkopen, plötzliche Herztode oder Krampfanfälle, ungeklärte Unfälle; s. zusätzliche Tab. 3 in Online-Zusatzmaterial) erfolgen. Eine hinreichende Familienanamnese wird derzeit jedoch nur bei einem geringen Teil aller Autopsieberichte erhoben [86].

Für eine molekulargenetische Untersuchung bei Verdacht auf das Vorliegen eines genetischen Arrhythmiesyndroms oder einer Kardiomyopathie können eine genaue Erfragung der Todesumstände, vorausgegangener Symptome und die

ausführliche Familienanamnese Hinweise auf bestimmte erbliche Krankheiten geben, sodass eine gezielte molekulargenetische Diagnostik beim verstorbenen Indexpatienten durchgeführt werden kann. Dies erhöht die Wahrscheinlichkeit, eine pathogene Variante (Mutation) schnell und effektiv zu diagnostizieren.

Daher hat die Familienevaluation bei einem plötzlichen Todesfall in jungem Alter aus verschiedenen Gesichtspunkten einen besonderen Stellenwert und ist als Klasse-I-Empfehlung der deutschen [66], europäischen [61] und nordamerikanischen Leitlinien [2] verankert; die klinische und ggf. molekulargenetische Evaluation der Familienmitglieder kann retrospektiv auch eine wahrscheinliche Diagnose beim Verstorbenen ermöglichen [62, 73].

Die überwiegende Mehrheit der kardialen genetischen Erkrankungen wird autosomal-dominant vererbt. Entsprechend haben die biologisch verwandten Familienmitglieder ersten Grades ein 50 %iges Risiko, dass die Erkrankung bzw. die kausale Genveränderung vorliegt [24, 67, 84]. Die molekulargenetische Untersuchung der Eltern kann dabei auch klären, ob die krankheitsverursachende Mutation vererbt wurde oder de novo aufgetreten ist, um dann ggf. weitere Familienmitglieder im Rahmen eines sog. Kaskadenscreenings klinisch und genetisch zu untersuchen. Hierbei werden zunächst die unmittelbaren Verwandten (1. Grades) untersucht und im zweiten Schritt entsprechend der Vererbungslinie die entfernteren Verwandten [3, 66]. Die sog. Heterozygotendiagnostik auf das Vorliegen der Genmutation erlaubt die Früherkennung bzw. mit hoher Sensitivität und Spezifität den Ausschluss der Erkrankung. Die Untersuchungen bei Familienmitgliedern können entweder prädiktiv oder diagnostisch sein und sollten entsprechend dem GenDG von einer humangenetischen Beratung begleitet werden [66].

In etwa einem Drittel bis ca. 50 % der Fälle des plötzlichen Herztodes unbekannter Ursache kann eine systematische kardiologische Untersuchung von Verwandten 1. Grades zur Identifizierung einer erblichen Herzrhythmusstörung oder Kardiomyopathie als mögliche Ursache des Todes führen [21, 37, 47]. Es wird geschätzt, dass derzeit nur 40 % der Familienmitglieder eines vorzeitig am Herztod Verstorbenen systematisch untersucht werden, was u. a. an organisatorischen, infrastrukturellen oder intrafamiliären Gründen liegen kann. In jedem unklaren Fall („Autopsie-negativ“) oder bei Verdacht auf eine erbliche Herzerkrankung sollten Verwandte 1. Grades in spezialisierten Einrichtungen fachkardiologisch untersucht und umfassend beraten werden [25, 66]. Die Beratung, Diagnostik, Risikoeinschätzung und Therapie der spezifischen Erkrankungen sollten innerhalb einer Familie interdisziplinär in enger Zusammenarbeit zwischen Kardiologen und Kinderkardiologen erfolgen. Da bei der Familienevaluation oft auch die molekulargenetische Diagnostik involviert ist, muss eine zusätzliche fachärztliche Qualifikation bzw. Weiterbildung oder eine Zusatzbezeichnung „Fachgebundene humangenetische Beratung“ vorliegen (s. auch Gendiagnostikgesetz, https://www.gesetze-im-internet.de/gendg). Zusätzlich ist oft eine psychologische Begleitung der betroffenen Familien mit plötzlichem Herztod unabdingbar. Daher sollte auch auf die Möglichkeit einer psychologischen (Trauma-)Begleitung hingewiesen werden.

## 3.3 Plötzlicher Herztod und molekulare Autopsie

Der plötzliche Herztod (SCD) kann aus vielen Ursachen heraus resultieren. Bei Personen im Kindes- und jungen Erwachsenenalter kommen neben einer Myokarditis oder der koronaren Herzerkrankung, die ab dem 40. Lebensjahr als Todesursache dominiert, wesentlich häufiger erbliche strukturelle Veränderungen am Herzen wie z. B. Kardiomyopathieformen oder erbliche kardiale Arrhythmieformen hinzu (**Tab. 1**). In 30–40 % der Fälle eines plötzlichen Herztodes lässt sich bei jungen Menschen durch eine Obduktion inklusive aller Anschlussuntersuchungen (Histologie, Toxikologie, ggf. forensische Bildgebung) keine eindeutige Todesursache feststellen. Sie werden letztlich als „sudden arrhythmic death syndrome“ (SADS) oder „sudden infant death syndrome“ (SIDS) klassifiziert ([10, 15, 67]; **Tab. 1**).

In derartigen Fällen ist eine postmortale Gendiagnostik, die molekulare Autopsie, zum Nachweis von Sequenzveränderungen, die entweder selbst die Todesursache oder eine Prädisposition für den Tod unter kritischer Belastung darstellen können, von Bedeutung. Durch den Einsatz einer hoch-parallelen DNA-Untersuchungsmethode, des sog. „next-generation sequencing“ (NGS), und der damit verbundenen Möglichkeiten, die Anzahl der untersuchten Gene (von einigen hundert bis hin zum gesamten Genom, ca. 20.000 Genen) beträchtlich zu erhöhen, ist neben der erhöhten Aufklärungsrate jedoch ebenfalls die Detektionsrate an Varianten mit unklarer Signifikanz (VUS) deutlich gestiegen [9, 51]. Im Fall eines auffälligen Testergebnisses muss daher stets die Plausibilität überprüft werden, da eine nachgewiesene Veränderung in der Gensequenz ggf. nicht oder nicht allein für die Erkrankung ursächlich sein muss. Standards zur Bewertung der Pathogenität von Sequenzvarianten finden sich in den Richtlinien des American College of Medical Genetics (ACMG; [64]).

Grundsätzlich erreicht die Sensitivität, d. h. der Anteil der positiven genetischen Testergebnisse bei Vorliegen einer hereditären, kardiovaskulären Krankheit nicht 100 % (**Tab. 1**), was zum Teil methodisch bedingt ist (z. B. fehlende CNV-Analyse oder keine Analyse von genregulatorischen Bereichen); der fehlende Nachweis einer Genmutation schließt daher das Vorliegen einer Erkrankung nicht aus. Abhängig von der gewählten Variantenklassifizierung und der Anzahl untersuchter Gene variiert die Sensitivität der genetischen Untersuchung bei SADS-Fällen zwischen 13 und 32 % [3, 24, 39] und bei SIDS-Fällen zwischen 10 und 20 % [81]. Der Anteil genetisch bedingter Todesursachen ist besonders in Fällen junger plötzlich Verstorbener hoch, aber auch bei bis zu 60-jährigen Personen relevant [80].

**Tab. 2** Molekulare Autopsie – Ergebnisse molekulargenetischer, postmortaler Untersuchungen bei verschiedenen Formen des plötzlichen Herztodes [70]

| Erkrankung | Sensitivität (Mutationsdetektionsrate) (in %) | Untersuchte bzw. ursächliche Gene | Referenz |
|---|---|---|---|
| SIDS | 13–34 | Kardiomyopathie- und Arrhythmiegene | [22, 34, 36, 55, 76] |
| SADS | 25–29 | Kardiomyopathie- und Arrhythmiegene Erhöhung der Aufklärungsrate (bis 42 %) durch systematische Familienaufarbeitung [6] | [22, 23, 56, 59] |
| SUDS/SCD | 34–72 | 40 % Kardiomyopathiegene, 60 % Arrhythmiegene | [25, 68, 72] |
| | 5–10 | Alter <5 Jahre | [29] |
| SUNDS | 5 | 80 Gene insgesamt (40 % Kardiomyopathiegene, 60 % Arrhythmiegene) | [92] |

*SIDS* „sudden infant death syndrome" (plötzlicher Kindstod, <1. Lebensjahr), *SADS* „sudden arrhythmic death syndrome", *SUDS* „sudden unexpected death syndrome", *SCD* „sudden cardiac death", *SUNDS* „sudden unexpected nocturnal death syndrome"

## 4. Rahmenbedingungen für eine postmortale molekulargenetische Untersuchung (molekulare Autopsie)

Die molekulare Autopsie stellt im Rahmen einer Autopsie bei plötzlichem Herztod (SCD) die letzte Untersuchungsmethode einer postmortalen Stufendiagnostik dar ([26, 32, 57]; ◘ **Abb. 2**).

Prinzipiell ist es denkbar, dass im Rahmen der makroskopischen und/oder mikroskopischen kardiopathologischen Untersuchungen bereits sichere Hinweise auf eine kardiovaskuläre Genese des plötzlichen (Herz-)Todesfalles zu finden sind und dass die Diagnostik bereits in diesem Autopsiestadium eine Erbkrankheit (z. B. thorakale Aortendissektion oder Kardiomyopathieform) zutage bringt oder ausschließt. Für nichtverstorbene Indexpatienten (± überlebtem, plötzlichem Herztod) gibt es bereits internationale und nationale Empfehlungen zur Genotypisierung [2, 61, 66], die neben der Relevanz eines Genotypbefundes für Familienmitglieder auch die Mutationsdetektionsrate (sog. Sensitivität) der jeweiligen Erkrankung bzw. des genetischen Untertyps berücksichtigen (◘ **Tab. 1**).

Findet sich im Rahmen der postmortalen Stufendiagnostik und insbesondere nach kardiopathologischer und infektionspathologischer Untersuchung kein Hinweis auf strukturelle oder inflammatorische Herz- oder Gefäßerkrankungen, so werden je nach Entität in der Literatur verschiedene Begriffe für den unklaren Herztod nuanciert („SADS, SIDS, SUDI, SUNDS, SUD[S]", s. Abschn. 5, Methodik und Begriffe). Bei ca. einem Drittel aller SCD-Fälle liegt makroskopisch kein nachweisbarer Befund vor; jedoch können in mehr als der Hälfte der Fälle umschriebene, mikroskopische Befunde nachgewiesen werden [13]. In den mikroskopisch unauffälligen Fällen handelt es sich meist um sog. primär elektrische Herzerkrankungen (verschiedene genetisch bedingte Arrhythmieformen, z. B. LQTS, CPVT) oder um eine primär arrhythmogene Form einer Kardiomyopathie mit geringer phänotypischer Ausprägung (◘ **Tab. 2**). Liegen keine weiteren klinischen Informationen (z. B. EKG-Befunde) des Verstorbenen quoad vitam vor, so kann eine postmortale DNA-Untersuchung bei einem unklaren Herztodesfall zielführend sein [39], da die Mutationsdetektionsraten für solche Erkrankungen mitunter hoch sind (◘ **Tab. 2**), wenn ein eindeutiger pathogener DNA-Befund (= Varianten der Klasse ACMG 4 [wahrscheinlich pathogen] oder 5 [pathogen]) [64] erhoben wird.

### 4.1 Rechtliche Grundlagen und Gendiagnostik-Gesetz (GenDG)

Rechtliche Grundlagen zur Klärung einer Todesursache haben grundsätzlich fortwirkende allgemeine Persönlichkeitsrechte zu beachten; dieses gilt daher analog auch für postmortale molekulargenetische Untersuchungen (**molekulare Autopsie**).

Der Einwilligung zur Asservierung einer Blut- und/oder Gewebeprobe und der Einwilligung zur Aufarbeitung für eine postmortale DNA-Untersuchung seitens der Angehörigen bzw. biologisch Verwandten (sog. Totensorgeberechtigte) und deren Aufklärung über die Bedeutung der Untersuchungen kommt dabei besondere Bedeutung zu. Gegebenenfalls ist auch der mutmaßliche Wille des Verstorbenen mit zu berücksichtigen.

Rechtliche Voraussetzungen für die Durchführung von postmortalen molekulargenetischen Untersuchungen im Rahmen einer klinischen Obduktion sind:

- es liegt ein natürlicher Tod vor, und dieser ist als solcher im Totenschein dokumentiert, bzw. der Leichnam ist von der Staatsanwaltschaft für eine klinische Obduktion freigegeben worden,
- von der verstorbenen Person liegt keine Willenserklärung gegen eine molekulare Autopsie/molekulargenetische Untersuchung vor,
- seitens der Angehörigen bzw. biologisch Verwandten (sog. Totensorgeberechtigte) liegen eine Einwilligung zur Asservierung einer Blut- und/oder Gewebeprobe und eine Einwilligung zur Aufarbeitung für eine postmortale DNA-Untersuchung vor,
- die zum Zwecke genetischer Untersuchungen bei der Obduktion entnommenen Blut- und Gewebeproben werden ausschließlich zu dem genannten Zweck (postmortale Todesursachenabklärung) in Anlehnung an § 13 GenDG verwendet.

Die rechtlichen Voraussetzungen für eine privat veranlasste molekulare Autopsie (z. B. durch Totensorgeberechtigte) im Nachgang zu einer Obduktion sind ähnlich denen im Rahmen einer klinischen Obduktion, wobei etwaige Kosten für diese Leistungserbringung a priori zu berücksichtigen sind.

Rechtliche Voraussetzungen für die Durchführung einer molekularen Au-

**Tab. 3** Probenmaterial für postmortale DNA-Gewinnung und Analyse bei plötzlichem Herztod. (Mod. nach [11])

| Probenart | Probenmenge | Versand | Lagerung der Probe vor DNA-Isolierung (in °C) |
|---|---|---|---|
| Blut (Arteriell/venös) | 5–10 ml Blut in EDTA-Röhrchen oder auf entsprechenden Filterpapierkarten | Raumtemperatur mgl., besser gekühlt mit Trockeneis/Eis | –80 |
| Gewebe (Z. B. Herz, Leber, Niere, Milz, Muskel, extrahierter Zahn) | 50 mg bis 2 g tiefgefrorenes Gewebe, z. B. Herz, Niere, Milz oder Muskel | Trockeneis, Eis | –80 |
| Isolierte DNA | 10 µg hochmolekularer DNA | Raumtemperatur mgl., besser gekühlt mit Trockeneis/Eis | –20 oder –80 |
| Formalin-fixierte, Paraffin-eingebettete (FFPE) Gewebsprobe | Gewebsblock | Raumtemperatur | Raumtemperatur |

topsie im Rahmen einer rechtsmedizinischen (forensischen) Obduktion sind:

- die Staatsanwaltschaft muss den zuvor beschlagnahmten Leichnam freigegeben haben und nach Abschluss der Obduktion auf eine Beauftragung genetischer Untersuchungen zur Todesursachenklärung verzichtet haben,
- die Staatsanwaltschaft erteilt einen Auftrag für eine molekulare Autopsie,
- die bei der Obduktion entnommenen Blut- oder Gewebeproben („Rückstellproben") müssen durch die beteiligte Staatsanwaltschaft zur weiteren Verwendung freigegeben worden sein,
- von der verstorbenen Person liegt keine Willenserklärung gegen eine molekulare Autopsie/molekulargenetische Untersuchung vor,
- seitens der Angehörigen bzw. biologisch Verwandten (sog. Totensorgeberechtigte) liegen eine Einwilligung zur Asservierung einer Blut- und/oder Gewebeprobe und eine Einwilligung zur Aufarbeitung für eine postmortale DNA-Untersuchung vor; ggf. sind spezifische, regional unterschiedliche Rahmenbedingungen zu beachten,
- die zum Zwecke genetischer Untersuchungen bei der Obduktion entnommenen Blut- und Gewebeproben werden primär zu dem genannten Zweck (postmortale Todesursachenabklärung) in Anlehnung an § 13 GenDG verwendet.

Obgleich postmortale molekulargenetische Untersuchungen nicht unter den Anwendungsbereich des Gendiagnostik-Gesetzes (GenDG, § 2 Abs. 1 und Abs. 2) fallen, erscheint es dennoch plausibel, die Vorgaben des GenDG auch auf eine postmortale, genetische Untersuchung zu übertragen, da es sich um eine genetische Untersuchung bzw. genetische Analyse nach GenDG § 3 Abs. (1) und (2) handelt.

Jegliche genetische Untersuchungen im Rahmen der Todesursachenklärung werden zu einem (postmortal) diagnostischen Zweck (analog zu GenDG § 3 Abs. 7) initiiert, sodass ein Arztvorbehalt (GenDG § 7) sinnvoll erscheint, d. h. eine molekulare Autopsie sollte nur durch eine verantwortliche ärztliche Person (§ 3 Abs. 5) eingeleitet werden.

Obgleich die Abschnitte § 8 (Aufklärung), § 9 (Einwilligung) und § 10 (Genetische Beratung) des GenDG keine Anwendung finden können, sollten sie unter Einbeziehung betroffener Angehöriger, insbesondere biologisch Verwandter der verstorbenen Person (Eltern, Kinder, Enkel, Geschwister), analog durchgeführt werden. Da die molekulare Autopsie in aller Regel am Ende einer postmortalen Stufendiagnostik (bildgebende, radiologische Diagnostik > klassische makroskopische Autopsie > mikroskopische Histologie und Immunhistochemie, chemisch-toxikologische Analyse) im Nachgang zu einer Obduktion stattfindet, sollte aus dem genannten Personenkreis ebenfalls immer eine Einwilligung zur molekularen Autopsie gesondert vorliegen.

Nach erfolgter postmortaler genetischer Untersuchung sollte in Anlehnung an GenDG § 11 das Untersuchungsergebnis nur dem oben genannten Personenkreis, der zuvor in die Untersuchungen zur weiteren Todesursachenklärung eingewilligt hatte, durch die verantwortliche ärztliche Person mitgeteilt werden, falls der Vertreter ausdrücklich über das Ergebnis der genetischen Untersuchungen des Verstorbenen informiert werden will. Sofern die Angehörigen zustimmen, sollten die Ergebnisse ebenso den die Familie betreuenden Ärzten mitgeteilt werden, um eine fachgerechte Beratung zu gewährleisten.

Ungeachtet der Zielrichtung der molekularen Autopsie, in Analogie mit den anderen Methoden der postmortalen Stufendiagnostik eine Todesursachenklärung zu erbringen, haben genetische Untersuchungen wie auch die makroskopische und/oder mikroskopische Identifizierung einer (kardiovaskulären) Erbkrankheit insoweit eine andere Qualität, weil im Falle eines Nachweises einer Genmutation beim Verstorbenen das Krankheitsrisiko eines unmittelbar Verwandten erhöht ist. Dies gilt jedoch auch prinzipiell im Fall einer makroskopisch bzw. histologisch erkennbaren Erbkrankheit des Herzens oder von Gefäßen (z. B. Kardiomyopathie oder Aortendissektion) auch ohne Nachweis einer Genmutation bzw. ohne durchgeführte molekulare Autopsie. Der Mutationsnachweis ist jedoch anzustreben, da er die Testung von verwandten Risikopersonen ermöglicht.

Natürlich gelten im Hinblick auf Verwandte oder Familienmitglieder der verstorbenen Person weitere zu beachtende Rechte, u. a. auch das Recht auf ein mögliches Nicht-Wissen der Todesursache der verstorbenen Person. In der Regel besteht jedoch gerade bei den Totensorgeberechtigten oder den Familienmitgliedern ein erhöhtes Bedürfnis nach Todesursachenklärung.

Die Empfehlungen und ihre Empfehlungsstärke, biologische Nachkommen

oder unmittelbare Verwandte auf das Vorliegen einer ursächlichen Erbkrankheit (und/oder ursächlichen Genmutation) dann im Weiteren zu untersuchen, sollten bereits bei der Aufklärung und Einwilligung zur molekularen Autopsie verdeutlicht werden und orientieren sich an bestehenden internationalen Empfehlungen zur Untersuchung von biologisch verwandten Familienmitgliedern eines Indexpatienten mit einer erblichen Herz- und Gefäßerkrankung [2, 61, 66].

## 4.2 Asservierung und Anforderungen an das Probenmaterial

Die frühzeitige Asservierung von geeignetem Material (z. B. unmittelbar postmortal abgenommene EDTA-Blutprobe oder Entnahme von nichtautolytischem Gewebe; ◘ **Tab. 3**) im Umfeld einer Todesfeststellung ist essenziell, um eine spätere molekulare Autopsie durchführen zu können. Prinzipiell kann eine Materialentnahme auch unabhängig von einer Obduktion bzw. quoad vitam erfolgt sein.

Ist der Todesfall im Krankenhaus aufgetreten (z. B. überlebter Herzstillstand mit nachfolgendem Tod), so kommt den behandelnden (und todesfeststellenden) Ärzten eine unmittelbare Bedeutung zur Veranlassung einer klinischen Obduktion zu. Bei dieser, aber auch bei rechtsmedizinischen Obduktionen, kann bei Einwilligung der Totensorgeberechtigten weiteres Gewebe für eine mögliche molekulare Autopsie gewonnen werden. Findet keine Obduktion statt, so ist bei der Materialasservierung der todesfeststellende Arzt (z. B. Hausarzt, Notarzt) wichtig.

Sowohl die Gewinnung und als auch die postmortale Untersuchung von genetischem Material (meist genomische DNA, seltener mitochondriale DNA oder RNA) erfordern von den beteiligten Institutionen (Klinik einer Fachrichtung, Pathologie oder Rechtsmedizin) eine hinreichende Expertise in der Materialgewinnung und in der späteren Einordnung der Befunde auf der Grundlage der angewandten genetischen Analysemethoden. Die routinemäßige Entnahme von Geweberückstellproben, z. B. im Rahmen eines standardisierten Protokolls im Todesfall für eine etwaige spätere molekulare Autopsie, ist derzeit oft nicht bei den involvierten Einrichtungen und Institutionen etabliert [65]. Zusätzlich sind fundierte Kenntnisse der rechtlichen, finanziellen und ethischen Rahmenbedingungen sowie die fachspezifische Bewertung von genetischen Veränderungen im Kontext vorhandener klinischer Daten aus Anamnese und Obduktion erforderlich.

Die initiierende Institution sollte daher über ausgebildete Personen mit diesen Kenntnissen verfügen, um einen möglichst standardisierten Ablauf der Probengewinnung, der Logistik (probengerechter Versand zu einem molekulargenetischen Labor), Selektion der richtigen Analysemethode und Interpretation der genetischen Ergebnisse zu gewährleisten. In der Regel erfordert die Indikationsstellung bzw. Veranlassung einer molekularen Autopsie eine multi- und interdisziplinäre Zusammenarbeit verschiedener Fachdisziplinen (z. B. Kinderkardiologie/Kardiologie z. B. als initiierende Institution einer klinischen Obduktion, Pathologen/Rechtsmedizin als durchführende Institution der Obduktion, Herzgenetiker/Humangenetiker, Juristen und Ethiker) und die Zustimmung der engen Verwandten bzw. Familienmitglieder (angeheiratet/biologisch verwandt) und ggf. auch der Kostenträger. Eine umfassende Erhebung von anamnestischen Daten des Verstorbenen und Familienanamnese sind für die weitere Beurteilung und Einordnung erhobener postmortaler DNA-Befunde bezüglich einer Kausalität im Todesfall essenziell.

Die Anforderungen an das postmortal zu gewinnende Probenmaterial sind je nach späterer DNA-Analysemethode unterschiedlich. Das Material zur DNA-Gewinnung sollte nach Möglichkeit möglichst wenig autolytisch sein. Mittlerweile sind zunehmend Protokolle etabliert, die an unterschiedlichem Probenmaterial eine Multi-Gen-Panel-Sequenzierung erlauben [14]. Nach Möglichkeit sollte intaktes frisches bzw. kryokonserviertes Gewebe (Blut, Leber, Milz, Herz) für die Extraktion hochmolekularer DNA zur Anwendung kommen. Autolytisches Material schränkt insbesondere den Nachweis von sog. „Copy Number Variations" (CNVs), also von größeren Deletionen oder Duplikationen, ein. Dabei ist die Asservierung einer Gesamtmenge an DNA von mindestens 10 µg DNA wünschenswert, für eine Analyse sind 500 ng isolierte DNA ausreichend. Es sind im Sonderfall auch aussagekräftige DNA-Analysen sogar bei einer Menge von ca. 50–100 ng möglich.

Bei Verdacht auf Mitochondriopathien, die häufig zu schweren Verläufen im kindlichen Alter führen, ist neben der Analyse von chromosomal kodierten Mitochondriengenen eine Analyse der mtDNA aus Herzgewebe sinnvoll, da der Grad der Heteroplasmie gewebeabhängig stark variieren kann.

Da bei Formalin-fixierten Paraffineingebetteten (FFPE) Proben die DNA durch die Probenaufbereitung und Langzeitlagerung degradiert und beschädigt wird, lässt sich in manchen Fällen keine DNA von ausreichender Qualität für eine Sequenzanalyse gewinnen. Im Vergleich zu Blutproben ist die Fehlerrate und Sequenzabdeckung (sog. Coverage) bei isolierter DNA aus FFPE-Proben schlechter. Hier ist eine Panel-basierte Diagnostik (NGS) die Methode der Wahl, da eine DNA-Sequenzierung in Sanger-Technik bzw. MLPA in der Regel nicht Erfolg versprechend sind [14]. FFPE-Proben mit einem Alter >10 Jahre sollten nicht mehr verwendet werden.

## 4.3 Kardiopathologische Untersuchungen

Eine vollständige Autopsie bei plötzlichem Herztod umfasst eine postmortale Stufendiagnostik: radiologische Diagnostik > klassische makroskopische Autopsie > mikroskopische Histologie und Immunhistochemie, chemisch-toxikologische und infektionspathologische Analysen [11, 26, 58].

Die klinische Obduktion adressiert immer sowohl nichtkardiale als auch kardiale Ursachen des plötzlichen Todes. Dabei werden die Empfehlungen der Association for European Cardiovascular Pathology (AECVP) [11, 12, 71] im Rahmen der makroskopischen und mikroskopischen Untersuchung des Herzens berücksichtigt. Ein natürlicher plötzlicher Herztod kann angenommen werden, wenn nichtkardiale (auch: „ex-

**Tab. 4** Erläuterung der Begriffe (bzw. Abkürzungen) des Konsensuspapieres

| Abkürzung | Definition | Erläuterung |
|---|---|---|
| ABA | „Aborted cardiac arrest“ | Plötzlicher (überlebter) Herzstillstand |
| GenDG | Gendiagnostik-Gesetz | *Gesetz über genetische Untersuchungen bei Menschen (seit 01.02.2010 gültig)*<br>Bestimmt die Voraussetzungen für genetische Untersuchungen und im Rahmen genetischer Untersuchungen durchgeführte genetische Analysen sowie die Verwendung genetischer Proben und Daten<br>Verhindert die Benachteiligung aufgrund genetischer Eigenschaften, um die staatliche Verpflichtung zur Achtung und zum Schutz der Würde des Menschen und des Rechts auf informationelle Selbstbestimmung zu wahren |
| IVF | „Idiopathic ventricular fibrillation“ | *Dokumentiertes Kammerflimmern (VF) unklarer Genese („idiopathisches VF“) bei einer Person mit überlebtem, plötzlichem Herztod*<br>**Ausschluss kardialer, extrakardialer und exogener Ursachen** |
| MA | Molekulare Autopsie | Postmortale molekulargenetische Untersuchung zur Feststellung einer genetisch bedingten Todesursache oder Erkrankung |
| PEH | Primär elektrische Herzerkrankung | Meist sog. „Ionenkanalerkrankung“ (z. B. LQTS, CPVT, Brugada-Syndrom), histologisch unauffälliges Myokard und in kardialer Bildgebung ohne Hinweis auf eine strukturelle Herzerkrankung oder Kardiomyopathieform |
| SADS | „Sudden arrhythmic death syndrome“ | *Plötzlicher unerwarteter Herztod unklarer, am ehesten rhythmogener Genese*<br>**Autopsie, Toxikologie und Kardiopathologie negativ** |
| SCA | „Survived cardiac arrest“ | *Plötzlicher (überlebter) Herzstillstand:*<br>„Sudden cessation of cardiac activity so that the victim becomes unresponsive, with no normal breathing and no signs of circulation. An arrest is presumed to be of cardiac etiology unless it is known or likely to have been caused by trauma, drowning, respiratory failure or asphyxia, electrocution, drug overdose, or any other noncardiac cause.“ |
| SCD | „Sudden cardiac death“ | *Plötzlicher Herztod, **AHA-Definition (2007)**:*<br>„Sudden, abrupt loss of heart function in a person who may or may not have been diagnosed with heart disease whereby the time and mode of death are unexpected, and the death occurs either instantly or shortly after symptoms appear“ |
| SD | „Sudden death“ | *Plötzlicher nichttraumatischer und unerwarteter Tod,*<br>der innerhalb einer Stunde nach Beginn von Symptomen in einer ansonsten zuvor als gesund geltenden Person eingetreten ist;<br>Ist der Tod nicht fremdbeobachtet, wird die Definition für gesunde Individuen angewandt, wenn diese 24 h vor dem Exitus gesund waren |
| SIDS | „Sudden infant death syndrome“ | *Plötzlicher unerwarteter Tod mit unklarer Genese innerhalb des ersten Lebensjahres*<br>**Autopsie, Toxikologie und Kardiopathologie negativ** |
| SPHT | Sportbedingter, plötzlicher Herztod | Plötzlichen Herztod während einer sportlichen Betätigung oder unmittelbar (<1 h, zum Teil auch <24 h) danach |
| SUDI | „Sudden unexpected death syndrome in infants“ | *Plötzlicher unerwarteter Herztod innerhalb des ersten Lebensjahres*<br>**Autopsie negativ** |
| SUNDS | „Sudden unexpected nocturnal death syndrome“ | *Plötzlicher unerwarteter und nächtlicher Herztod (nächtlicher SUD[S])*<br>**Autopsie negativ** |
| SUD(S) | „Sudden unexpected death (syndrome)“ | *Plötzlicher unerwarteter Herztod (<1 h nach Symptombeginn) einer gesunden Person (Familienanamnese negativ)*<br>**Autopsie negativ** |
| VF | „Ventricular fibrillation“ | *Kammerflimmern*<br>Schnelle, pulslose Herzrhythmusstörung mit ungeordneter, elektrischer Erregung (Depolarisation/Repolarisation; niedrige Amplitude) und unkoordinierter Herzmuskelkontraktion (sog. hyperdynamer Kreislaufstillstand) |

trakardiale“) Ursachen zuvor weitgehend ausgeschlossen wurden.

Bei der *makroskopischen Untersuchung des Herzens* werden üblicherweise Herzgewicht, Kammerwanddicken und die Klappenumfänge dokumentiert; eine entsprechende Fotodokumentation wird empfohlen. Die Koronargefäße, das Perikard/Epikard, das Myokard sowie das Endokard inklusive der Herzklappen werden untersucht. Bei palpatorischem Verdacht auf eine relevante Erkrankung der Koronararterien oder bei einer bekannten KHK werden die epikardialen Koronararterien inklusive der Ostien entnommen, fixiert, entkalkt und in ca. 3 mm dicken Scheiben zur mikroskopischen Beurteilung lamelliert. Auch bei makroskopisch unauffälligen Koronargefäßen wird jeweils eine Probe aus jeder Hauptkoronarie (RIVA, RCX, RCA) entnommen und für die Mikroskopie eingebettet [31, 90].

Das Herz wird anschließend im Kurzachsenschnitt transversal mittventrikulär durchtrennt, und die Kavitäten sowie Wände werden in 1-cm-Schichten morphologisch beurteilt. Es wird empfohlen, Frischmaterial aus dem rechten und linken Ventrikel bei –80 °C zu asservieren; zur weiteren histologischen Untersuchung sollte innerhalb von 24 h ein Teil des in gepuffertem, Formalin-fixierten Herzgewebes in Paraffin eingebettet werden.

Für eine *mikroskopische Untersuchung des Herzens* werden repräsentative, transmurale Gewebestücke (ca. 2 $cm^2$; ca. 8 bis 10 insgesamt) aus dem rechten Ventrikel, der Herzbasis und Herzspitze sowie Vorder-, Lateral- und Hinterwand sowie des Septums des linken Ventrikels entnommen, Formalin-fixiert und anschließend in Paraffin eingebettet. Es erfolgt eine Anfärbung mittels Hämatoxylin/Eosin(HE)- und Masson-Trichrom-Färbung; zusätzliche Gewebefärbungen (z. B. Kongorot bei Verdacht auf Amyloidose, PAS bei Verdacht auf Glykogenspeichererkrankung) oder eine weiterführende elektronenmikroskopische Untersuchung erfolgen je nach Fragestellung bzw. Zwischenergebnissen der Begutachtung. Hierfür wird eine dünne Schicht (1 mm) des Gewebes in 2,5 % Glutaraldehyd (1,5-Pentadial) fixiert. Finden sich makroskopisch auffällige Veränderungen im Bereich von Herzklappen, Perikard oder Aorta, erfolgen ggf. weiterführende, mikroskopische Untersuchungen.

Sollte sich in den mikroskopischen Routinefärbungen der Verdacht auf eine Myokarditis ergeben, sind zur Differenzierung und Quantifizierung der zellulären Infiltrate spezifische immunhistochemische Färbungen indiziert [19, 71]. Prinzipiell kann eine Myokarditis als Todesursache infektiös, toxisch, allergisch, Drogen-induziert sowie immunvermittelt sein [19, 20]. Molekularpathologische Untersuchungen zur spezifischen Erregerdiagnostik (insbesondere von Viren) in Myokard und Blut mittels (quantitativer) RT-PCR sind hierbei sinnvoll [19].

In Bezug auf die Ursachenermittlung bei plötzlichen Herztodesfällen ist die Rate von Normalbefunden bei spezialisierten Kardiopathologen signifikant höher als bei Pathologen (66 % vs. 46 %), was auf eine niedrigere (histopathologische) Diagnoserate von ARVC- und HCM-Fällen zurückgeführt wurde [28]. Die Einbindung von ausgebildeten Kardiopathologen bei unklaren Todesfällen und/oder spezifischen Kardiomyopathiebefunden bei klinischen oder forensischen Obduktionen ist daher sinnvoll. Liegen keine nichtkardialen Ursachen für den natürlichen Tod vor und ist dieser am ehesten kardial bedingt, findet die molekulare Autopsie in aller Regel nach der kardiopathologischen Untersuchung statt.

### Internationale Empfehlungen

Verschiedene internationale Fachgesellschaften haben sich bereits in der Vergangenheit der Thematik der molekularen Autopsie gewidmet. Ihnen ist gemeinsam der Hinweis auf die Notwendigkeit zur *Einrichtung eines multidisziplinären Teams*, idealerweise bestehend aus Pathologen, Rechtsmedizinern, Genetikern und Kardiologen (ggf. auch Kinderkardiologen), die für die Durchführung der molekularen Untersuchungen, die Interpretation der verfügbaren, klinischen und genetischen Daten und den weiteren Umgang mit Familienmitgliedern erforderlich sind. In einem kürzlich veröffentlichten Update [11] empfiehlt die *Association for European Cardiovascular Pathology* (AECVP) eine Autopsie nach plötzlichem Herztod, um festzustellen,

- ob eine kardiovaskuläre oder andere Erkrankung ursächlich für den plötzlichen Herztod ist;
- welcher Mechanismus („Arrhythmie“ oder „mechanisches Versagen“) für das Versterben ursächlich war;
- ob im Fall einer (möglicherweise) erblichen lebensbedrohlichen Erkrankung weitere blutsverwandte Risikopersonen in der Familie zu untersuchen sind;
- ob eine toxische, traumatische oder andere nichtnatürliche Todesursache vorlag bzw. die Rolle von Dritten bei der Todesursache zu ermitteln.

Um diese Ziele zu erreichen, empfiehlt die *Association of the European Cardiovascular Pathology* (AECVP) [11] die Einrichtung von überregionalen Kompetenznetzwerken mit einem multidisziplinären Team wie oben beschrieben. Die Empfehlungen der AECVP liefern detaillierte Angaben zur Durchführung der Obduktion, zur Bewertung der Befunde und zur Sicherung von Biomaterialien für eine etwaige molekulare Autopsie.

Empfehlungen zur Asservierung von Biomaterialien für eine spätere molekulare Autopsie sind zudem im Positionspapier der *National Association of Medical Examiners* (NAME) [50] aufgeführt. Die Empfehlungen umfassen Angaben zu Art und Sicherung von Biomaterial, zur Lagerung sowie zum Umgang mit der Information über molekulargenetische Ergebnisse.

Die *Canadian Cardiovascular Society* und die *Canadian Heart Rhythm Society* haben in einem Positionspapier ebenfalls Empfehlungen zum Umgang mit angeborenen kardialen Arrhythmien gegeben, die zum plötzlichen Herztod führen können [33]. Die Empfehlungen zur Durchführung einer molekularen Autopsie machen die beiden Fachgesellschaften von der führenden (meist kardialen) Diagnose abhängig.

Die ethischen und rechtlichen Rahmenbedingungen, die für die molekulare Autopsie beachtet werden sollten, wurden beispielhaft vom *Molecular Autopsy Consortium of Houston* publiziert [48]. Das Konsortium erarbeitete detaillierte Empfehlungen zur genetischen postmortalen Testung, zur Handhabung der genetischen Informationen, der Einholung der Zustimmung für die Testung und zur Ergebnismitteilung.

Für die Schweiz wurden nationale Empfehlungen für das Vorgehen bei einer forensischen Obduktion und dem Verdacht auf einen plötzlichen Herztod bei Patienten unter 40 Jahren veröffentlicht [85]; genannt sind u. a. Details für die Art der Sicherung von Biomaterialien, die Information betroffener Familien und der Umgang mit den Ergebnissen der molekularen Autopsie.

## 5. Begriffe

In **Tab. 4** werden wesentliche Begriffe (bzw. Abkürzungen) des Konsensuspapiers kurz erläutert.

## Korrespondenzadresse

**Univ.-Prof. Dr. med. Eric Schulze-Bahr**
Institut für Genetik von Herzerkrankungen (IfGH), Universitätsklinikum Münster (UKM)
Domagkstr. 3, 48149 Münster, Deutschland
Eric.Schulze-Bahr@ukmuenster.de

## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** Den Interessenkonflikt der Autoren finden Sie online auf der DGK-Homepage unter http://leitlinien.dgk.org/ bei der entsprechenden Publikation.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

## Literatur

### Verwendete Literatur

1. Ackerman M, Atkins DL, Triedman JK (2016) Sudden cardiac death in the young. Circulation 133:1006–1026
2. Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, Berul C, Brugada R, Calkins H, Camm AJ, Ellinor PT, Gollob M, Hamilton R et al (2011a) HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies this document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). Heart Rhythm 8:1308–1339
3. Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, Berul C, Brugada R, Calkins H, Camm AJ, Ellinor PT, Gollob M, Hamilton R et al (2011b) HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies: this document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). Europace 13:1077–1109
4. Adabag AS, Luepker RV, Roger VL, Gersh BJ (2010) Sudden cardiac death: epidemiology and risk factors. Nat Rev Cardiol 7:216–225
5. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, Bryant WJ, Callans DJ, Curtis AB, Deal BJ, Dickfeld T, Field ME, Fonarow GC et al (2018) 2017 AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. Circulation 138:e272–e391
6. Anastasakis A, Papatheodorou E, Ritsatos K, Protonotarios N, Rentoumi V, Gatzoulis K, Antoniades L, Agapitos E, Koutsaftis P, Spiliopoulou C et al (2018) Sudden unexplained death in the young: epidemiology, aetiology and value of the clinically guided genetic screening. Europace 20:472–480
7. Ashar FN, Mitchell RN, Albert CM, Newton-Cheh C, Brody JA, Muller-Nurasyid M, Moes A, Meitinger T, Mak A, Huikuri H et al (2018) A comprehensive evaluation of the genetic architecture of sudden cardiac arrest. Eur Heart J 39:3961–3969
8. Asif IM, Harmon KG (2017) Incidence and etiology of sudden cardiac death: new updates for athletic departments. Sports Health 9:268–279
9. Bagnall RD, Das KJ, Duflou J, Semsarian C (2014) Exome analysis-based molecular autopsy in cases of sudden unexplained death in the young. Heart Rhythm 11:655–662
10. Bagnall RD, Weintraub RG, Ingles J, Duflou J, Yeates L, Lam L, Davis AM, Thompson T, Connell V, Wallace J et al (2016) A prospective study of sudden cardiac death among children and young adults. N Engl J Med 374:2441–2452
11. Basso C, Aguilera B, Banner J, Cohle S, d'Amati G, de Gouveia RH, di Gioia C, Fabre A, Gallagher PJ, Leone O et al (2017) Guidelines for autopsy investigation of sudden cardiac death: 2017 update from the Association for European Cardiovascular Pathology. Virchows Arch 471:691–705
12. Basso C, Burke M, Fornes P, Gallagher PJ, de Gouveia RH, Sheppard M, Thiene G, van der Wal A (2008) Guidelines for autopsy investigation of sudden cardiac death. Virchows Arch 452:11–18
13. Basso C, Carturan E, Pilichou K, Rizzo S, Corrado D, Thiene G (2010) Sudden cardiac death with normal heart: molecular autopsy. Cardiovasc Pathol 19:321–325
14. Baudhuin LM, Leduc C, Train LJ, Avula R, Kluge ML, Kotzer KE, Lin PT, Ackerman MJ, Maleszewski JJ (2017) Technical advances for the clinical genomic evaluation of sudden cardiac death: verification of next-generation sequencing panels for hereditary cardiovascular conditions using formalin-fixed paraffin-embedded tissues and dried blood spots. Circ Cardiovasc Genet 10:e1844
15. Behr ER, Casey A, Sheppard M, Wright M, Bowker TJ, Davies MJ, McKenna WJ, Wood DA (2007) Sudden arrhythmic death syndrome: a national survey of sudden unexplained cardiac death. Heart 93:601–605
16. Behrens T, Lehmann C, Luttmann S (2011) National mortality register. Dtsch Arztebl Int 108:96 (author reply 97–98)
17. Bode PK, Cathomas G, Vogt P, Moch H (2014) Clinical autopsy. Praxis (Bern 1994) 103:65–69 (quiz 70–61)
18. Brinkmann B (1999) Harmonization of medico-legal autopsy rules. Committee of Ministers. Council of Europe. Int J Legal Med 113:1–14
19. Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix SB, Fu M, Helio T, Heymans S, Jahns R et al (2013) Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Eur Heart J 34:2636–2648 (2648a–2648d)
20. Caforio ALP, Adler Y, Agostini C, Allanore Y, Anastasakis A, Arad M, Bohm M, Charron P, Elliott PM, Eriksson U et al (2017) Diagnosis and management of myocardial involvement in systemic immune-mediated diseases: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Disease. Eur Heart J 38:2649–2662
21. Campbell RM, Berger S, Drezner J (2009) Sudden cardiac arrest in children and young athletes: the importance of a detailed personal and family history in the pre-participation evaluation. Br J Sports Med 43:336–341
22. Campuzano O, Beltramo P, Fernandez A, Iglesias A, Garcia L, Allegue C, Sarquella-Brugada G, Coll M, Perez-Serra A, Mademont-Soler I et al (2018) Molecular autopsy in a cohort of infants died suddenly at rest. Forensic Sci Int Genet 37:54–63
23. Campuzano O, Sanchez-Molero O, Fernandez A, Mademont-Soler I, Coll M, Perez-Serra A, Mates J, Del Olmo B, Pico F, Nogue-Navarro L et al (2017) Sudden arrhythmic death during exercise: a post-mortem genetic analysis. Sports Med 47:2101–2115
24. Cerrone M, Priori SG (2011) Genetics of sudden death: focus on inherited channelopathies. Eur Heart J 32:2109–2118
25. Christiansen SL, Hertz CL, Ferrero-Miliani L, Dahl M, Weeke PE, LuCamp, Ottesen GL, Frank-Hansen R, Bundgaard H, Morling N (2016) Genetic investigation of 100 heart genes in sudden unexplained death victims in a forensic setting. Eur J Hum Genet 24:1797–1802
26. Connolly AJ, Finkbeiner WE, Ursell PC, Davis RL, Finkbeiner WE (2016) Autopsy pathology: a manual and atlas, 3. Aufl. Elsevier, Philadelphia
27. Corrado D, Basso C, Pavei A, Michieli P, Schiavon M, Thiene G (2006) Trends in sudden cardiovascular death in young competitive athletes after implementation of a preparticipation screening program. JAMA 296:1593–1601
28. de Noronha SV, Behr ER, Papadakis M, Ohta-Ogo K, Banya W, Wells J, Cox S, Cox A, Sharma S, Sheppard MN (2014) The importance of specialist cardiac histopathological examination in the investigation of young sudden cardiac deaths. Europace 16:899–907
29. Dewar LJ, Alcaide M, Fornika D, D'Amato L, Shafaatalab S, Stevens CM, Balachandra T, Phillips SM, Sanatani S, Morin RD et al (2017) Investigating the genetic causes of sudden unexpected death in children through targeted next-generation sequencing analysis. Circ Cardiovasc Genet 10. https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.116.001738
30. Elger BS, Michaud K, Fellmann F, Mangin P (2010) Sudden death: ethical and legal problems of post-mortem forensic genetic testing for hereditary cardiac diseases. Clin Genet 77:287–292
31. Falk E, Nakano M, Bentzon JF, Finn AV, Virmani R (2013) Update on acute coronary syndromes: the pathologists' view. Eur Heart J 34:719–728
32. ellmann F, van El CG, Charron P, Michaud K, Howard HC, Boers SN, Clarke AJ, Duguet AM, Forzano F, Kauferstein S, Kayserili H, Lucassen A, Mendes A, Patch C, Radojkovic D, Rial-Sebbag E, Sheppard MN, Tasse AM, Temel SG, Sajantila A, Basso C, Wilde AAM, Cornel MC, Benjamin C, Borry P, Clarke A, Cordier C, Cornel M, van El C, Forzano F, Howard H, Kayserili H, Melegh B, Mendes A, Perola M, Peterlin B, Radojkovic D, Rial-Sebbag E, Rogowski W, Soller M, Stefansdottir V, de Wert G (2019) European recommendations integrating genetic testing into multidisciplinary management of sudden cardiac death. Eur J Hum Genet 27:1763–1773
33. Gollob MH, Blier L, Brugada R, Champagne J, Chauhan V, Connors S, Gardner M, Green MS, Gow R, Hamilton R et al (2011) Recommendations for the use of genetic testing in the clinical evaluation of inherited cardiac arrhythmias associated with sudden cardiac death: Canadian Cardiovascular Society/Canadian Heart Rhythm Society joint position paper. Can J Cardiol 27:232–245
34. Gray B, Tester DJ, Wong LC, Chanana P, Jaye A, Evans JM, Baruteau AE, Evans M, Fleming P, Jeffrey I et al (2018) Noncardiac genetic predisposition

in sudden infant death syndrome. Genet Med 21:641–649
35. Harmon KG, Asif IM, Maleszewski JJ, Owens DS, Prutkin JM, Salerno JC, Zigman ML, Ellenbogen R, Rao AL, Ackerman MJ et al (2016) Incidence and etiology of sudden cardiac arrest and death in high school athletes in the United States. Mayo Clin Proc 91:1493–1502
36. Hertz CL, Christiansen SL, Larsen MK, Dahl M, Ferrero-Miliani L, Weeke PE, Pedersen O, Hansen T, Grarup N, Ottesen GL et al (2016) Genetic investigations of sudden unexpected deaths in infancy using next-generation sequencing of 100 genes associated with cardiac diseases. Eur J Hum Genet 24:817–822
37. Hofman N, Tan HL, Alders M, Kolder I, de Haij S, Mannens MM, Lombardi MP, Dit Deprez RH, van Langen I, Wilde AA (2013) Yield of molecular and clinical testing for arrhythmia syndromes: report of 15 years' experience. Circulation 128:1513–1521
38. Krous HF, Beckwith JB, Byard RW, Rognum TO, Bajanowski T, Corey T, Cutz E, Hanzlick R, Keens TG, Mitchell EA (2004) Sudden infant death syndrome and unclassified sudden infant deaths: a definitional and diagnostic approach. Pediatrics 114:234–238
39. Lahrouchi N, Raju H, Lodder EM, Papatheodorou E, Ware JS, Papadakis M, Tadros R, Cole D, Skinner JR, Crawford J et al (2017) Utility of post-mortem genetic testing in cases of sudden arrhythmic death syndrome. J Am Coll Cardiol 69:2134–2145
40. Landry CH, Allan KS, Connelly KA, Cunningham K, Morrison LJ, Dorian P, Rescu I (2017) Sudden cardiac arrest during participation in competitive sports. N Engl J Med 377:1943–1953
41. Liberthson RR (1996) Sudden death from cardiac causes in children and young adults. N Engl J Med 334:1039–1044
42. Madea B, Rothschild M (2010) The post mortem external examination: determination of the cause and manner of death. Dtsch Arztebl Int 107:575–586 (quiz 587–578)
43. Marijon E, Tafflet M, Celermajer DS, Dumas F, Perier MC, Mustafic H, Toussaint JF, Desnos M, Rieu M, Benameur N et al (2011) Sports-related sudden death in the general population. Circulation 124:672–681
44. Maron BJ, Doerer JJ, Haas TS, Tierney DM, Mueller FO (2009) Sudden deaths in young competitive athletes: analysis of 1866 deaths in the United States, 1980–2006. Circulation 119:1085–1092
45. Mathews TJ, MacDorman MF (2012) Infant mortality statistics from the 2008 period linked birth/infant death data set. Natl Vital Stat Rep 60:1–27
46. McGarvey CM, O'Regan M, Cryan J, Treacy A, Hamilton K, Devaney D, Matthews T (2012) Sudden unexplained death in childhood (1–4 years) in Ireland: an epidemiological profile and comparison with SIDS. Arch Dis Child 97:692–697
47. McGorrian C, Constant O, Harper N, O'Donnell C, Codd M, Keelan E, Green A, O'Neill J, Galvin J, Mahon NG (2013) Family-based cardiac screening in relatives of victims of sudden arrhythmic death syndrome. Europace 15:1050–1058
48. McGuire AL, Moore Q, Majumder M, Walkiewicz M, Eng CM, Belmont JW, Nassef S, Darilek S, Rutherford K, Pereira S et al (2016) The ethics of conducting molecular autopsies in cases of sudden death in the young. Genome Res 26:1165–1169
49. Messer J (2009) Unexplained deaths in infancy, England and Wales, 2007. Health Stat Q 43:63–67
50. Middleton O, Atherton D, Bundock E, Donner E, Friedman D, Hesdorffer D, Jarrell H, McCrillis A, Mena OJ, Morey M et al (2018) National Association of Medical Examiners position paper: recommendations for the investigation and certification of deaths in people with epilepsy. Epilepsia 59:530–543
51. Miles CJ, Behr ER (2016) The role of genetic testing in unexplained sudden death. Transl Res 168:59–73
52. Mital S, Musunuru K, Garg V, Russell MW, Lanfear DE, Gupta RM, Hickey KT, Ackerman MJ, Perez MV, Roden DM et al (2016) Enhancing literacy in cardiovascular genetics: a scientific statement from the American Heart Association. Circ Cardiovasc Genet 9:448–467
53. Mont L, Pelliccia A, Sharma S, Biffi A, Borjesson M, Brugada Terradellas J, Carre F, Guasch E, Heidbuchel H, La Gerche A et al (2017) Pre-participation cardiovascular evaluation for athletic participants to prevent sudden death: position paper from the EHRA and the EACPR, branches of the ESC. Endorsed by APHRS, HRS, and SOLAECE. Eur J Prev Cardiol 24:41–69
54. Morales A, Cowan J, Dagua J, Hershberger RE (2008) Family history: an essential tool for cardiovascular genetic medicine. Congest Heart Fail 14:37–45
55. Neubauer J, Lecca MR, Russo G, Bartsch C, Medeiros-Domingo A, Berger W, Haas C (2017) Post-mortem whole-exome analysis in a large sudden infant death syndrome cohort with a focus on cardiovascular and metabolic genetic diseases. Eur J Hum Genet 25:404–409
56. Nunn LM, Lopes LR, Syrris P, Murphy C, Plagnol V, Firman E, Dalageorgou C, Zorio E, Domingo D, Murday V et al (2016) Diagnostic yield of molecular autopsy in patients with sudden arrhythmic death syndrome using targeted exome sequencing. Europace 18:888–896
57. Oliva A, Brugada R, D'Aloja E, Boschi I, Partemi S, Brugada J, Pascali VL (2011) State of the art in forensic investigation of sudden cardiac death. Am J Forensic Med Pathol 32:1–16
58. Osselton MD (2010) United Kingdom and Ireland Association of Forensic Toxicologists: guidelines for forensic toxicology laboratories. Sci Justice 50:165
59. Papadakis M, Papatheodorou E, Mellor G, Raju H, Bastiaenen R, Wijeyeratne Y, Wasim S, Ensam B, Finocchiaro G, Gray B et al (2018) The diagnostic yield of Brugada syndrome after sudden death with normal autopsy. J Am Coll Cardiol 71:1204–1214
60. Pilmer CM, Kirsh JA, Hildebrandt D, Krahn AD, Gow RM (2014) Sudden cardiac death in children and adolescents between 1 and 19 years of age. Heart Rhythm 11:239–245
61. Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, Elliott PM, Fitzsimons D, Hatala R, Hindricks G et al (2015) 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). Eur Heart J 36:2793–2867
62. Quenin P, Kyndt F, Mabo P, Mansourati J, Babuty D, Thollet A, Guyomarch B, Redon R, Barc J, Schott JJ et al (2017) Clinical yield of familial screening after sudden death in young subjects: the French experience. Circ Arrhythm Electrophysiol 10:e5236
63. Ranthe MF, Winkel BG, Andersen EW, Risgaard B, Wohlfahrt J, Bundgaard H, Haunso S, Melbye M, Tfelt-Hansen J, Boyd HA (2013) Risk of cardiovascular disease in family members of young sudden cardiac death victims. Eur Heart J 34:503–511
64. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, Grody WW, Hegde M, Lyon E, Spector E et al (2015) Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. Genet Med 17:405–424
65. Sanchez O, Campuzano O, Fernandez-Falgueras A, Sarquella-Brugada G, Cesar S, Mademont I, Mates J, Perez-Serra A, Coll M, Pico F et al (2016) Natural and undetermined sudden death: value of post-mortem genetic investigation. PLoS ONE 11:e167358
66. Schulze-Bahr E, Klaasen S, Abdul-Khaliq H, Schunkert H (2015) Gendiagnostik bei kardiovaskulären Erkrankungen. Kardiologe 9:213–243
67. Semsarian C, Ingles J, Wilde AA (2015) Sudden cardiac death in the young: the molecular autopsy and a practical approach to surviving relatives. Eur Heart J 36:1290–1296
68. Shanks GW, Tester DJ, Ackerman JP, Simpson MA, Behr ER, White SM, Ackerman MJ (2018) Importance of variant interpretation in whole-exome molecular autopsy: population-based case series. Circulation 137:2705–2715
69. Skinner JR, Crawford J, Smith W, Aitken A, Heaven D, Evans CA, Hayes I, Neas KR, Stables S, Koelmeyer T et al (2011) Prospective, population-based long QT molecular autopsy study of postmortem negative sudden death in 1 to 40 year olds. Heart Rhythm 8:412–419
70. Stallmeyer B, Dittmann S, Schulze-Bahr E (2018) Genetic testing to prevent sudden cardiac death. Internist (Berl) 59:776–789
71. Stone JR, Basso C, Baandrup UT, Bruneval P, Butany J, Gallagher PJ, Halushka MK, Miller DV, Padera RF, Radio SJ et al (2012) Recommendations for processing cardiovascular surgical pathology specimens: a consensus statement from the Standards and Definitions Committee of the Society for Cardiovascular Pathology and the Association for European Cardiovascular Pathology. Cardiovasc Pathol 21:2–16
72. Suktitipat B, Sathirareuangchai S, Roothumnong E, Thongnoppakhun W, Wangkiratikant P, Vorasan N, Krittayaphong R, Pithukpakorn M, Boonyapisit W (2017) Molecular investigation by whole exome sequencing revealed a high proportion of pathogenic variants among Thai victims of sudden unexpected death syndrome. PLoS ONE 12:e180056
73. Tan HL, Hofman N, van Langen IM, van der Wal AC, Wilde AA (2005) Sudden unexplained death: heritability and diagnostic yield of cardiological and genetic examination in surviving relatives. Circulation 112:207–213
74. Tester DJ, Ackerman MJ (2007) Postmortem long QT syndrome genetic testing for sudden unexplained death in the young. J Am Coll Cardiol 49:240–246
75. Tester DJ, Spoon DB, Valdivia HH, Makielski JC, Ackerman MJ (2004) Targeted mutational analysis of the RyR2-encoded cardiac ryanodine receptor in sudden unexplained death: a molecular autopsy of 49 medical examiner/coroner's cases. Mayo Clin Proc 79:1380–1384
76. Tester DJ, Wong LCH, Chanana P, Jaye A, Evans JM, FitzPatrick DR, Evans MJ, Fleming P, Jeffrey I, Co-

hen MC et al (2018) Cardiac genetic predisposition in sudden infant death syndrome. J Am Coll Cardiol 71:1217–1227
77. Trachtenberg FL, Haas EA, Kinney HC, Stanley C, Krous HF (2012) Risk factor changes for sudden infant death syndrome after initiation of Back-to-Sleep campaign. Pediatrics 129:630–638
78. van der Werf C, Hendrix A, Birnie E, Bots ML, Vink A, Bardai A, Blom MT, Bosch J, Bruins W, Das CK et al (2016) Improving usual care after sudden death in the young with focus on inherited cardiac diseases (the CAREFUL study): a community-based intervention study. Europace 18:592–601
79. van der Werf C, van Langen IM, Wilde AA (2010) Sudden death in the young: what do we know about it and how to prevent? Circ Arrhythm Electrophysiol 3:96–104
80. van Driel B, Michels M, van der Velden J (2018) Molecular autopsy. Neth Heart J 26:471–472
81. Van Norstrand DW, Ackerman MJ (2009) Sudden infant death syndrome: do ion channels play a role? Heart Rhythm 6:272–278
82. Vincent GM (2009) Sudden cardiac arrest in the young due to inherited arrhythmias: the importance of family care. Pacing Clin Electrophysiol 32(Suppl 2):S19–S22
83. Vos A, van der Wal AC, Teeuw AH, Bras J, Vink A, Nikkels PGJ (2018) Cardiovascular causes of sudden unexpected death in children and adolescents (0–17 years): a nationwide autopsy study in the Netherlands. Neth Heart J 26:500–505
84. Wilde AA, Behr ER (2013) Genetic testing for inherited cardiac disease. Nat Rev Cardiol 10:571–583
85. Wilhelm M, Bolliger SA, Bartsch C, Fokstuen S, Grani C, Martos V, Medeiros Domingo A, Osculati A, Rieubland C, Sabatasso S et al (2015) Sudden cardiac death in forensic medicine—Swiss recommendations for a multidisciplinary approach. Swiss Med Wkly 145:w14129
86. Wilms HR, Midgley DJ, Morrow P, Stables S, Crawford J, Skinner JR (2012) Evaluation of autopsy and police reports in the investigation of sudden unexplained death in the young. Forensic Sci Med Pathol 8:380–389
87. Winkel BG, Holst AG, Theilade J, Kristensen IB, Thomsen JL, Ottesen GL, Bundgaard H, Svendsen JH, Haunso S, Tfelt-Hansen J (2011) Nationwide study of sudden cardiac death in persons aged 1–35 years. Eur Heart J 32:983–990
88. Winkel BG, Larsen MK, Berge KE, Leren TP, Nissen PH, Olesen MS, Hollegaard MV, Jespersen T, Yuan L, Nielsen N et al (2012) The prevalence of mutations in KCNQ1, KCNH2, and SCN5A in an unselected national cohort of young sudden unexplained death cases. J Cardiovasc Electrophysiol 23:1092–1098
89. Winkel BG, Risgaard B, Sadjadieh G, Bundgaard H, Haunso S, Tfelt-Hansen J (2014) Sudden cardiac death in children (1–18 years): symptoms and causes of death in a nationwide setting. Eur Heart J 35:868–875
90. Woudstra L, Biesbroek PS, Emmens RW, Heymans S, Juffermans LJ, van Rossum AC, Niessen HW, Krijnen PA (2017) Lymphocytic myocarditis occurs with myocardial infarction and coincides with increased inflammation, hemorrhage and instability in coronary artery atherosclerotic plaques. Int J Cardiol 232:53–62
91. Zack F, Kaden A, Riepenhausen S, Rentsch D, Kegler R, Büttner A (2017) Fehler bei der AuGsstellung der Todesbescheinigung. Rechtsmedizin 27:516–527
92. Zhang L, Tester DJ, Lang D, Chen Y, Zheng J, Gao R, Corliss RF, Tang S, Kyle JW, Liu C et al (2016) Does sudden unexplained nocturnal death syndrome remain the autopsy-negative disorder: a gross, microscopic, and molecular autopsy investigation in southern China. Mayo Clin Proc 91:1503–1514

## Weiterführende Literatur

93. Ackerman MJ, Zipes DP, Kovacs RJ, Maron BJ (2015) Eligibility and disqualification recommendations for competitive athletes with cardiovascular abnormalities: Task Force 10: The cardiac channelopathies: a scientific statement from the American Heart Association and American College of Cardiology. J Am Coll Cardiol 66:2424–2428
94. Behr ER, Dalageorgou C, Christiansen M, Syrris P, Hughes S, Tome Esteban MT, Rowland E, Jeffery S, McKenna WJ (2008) Sudden arrhythmic death syndrome: familial evaluation identifies inheritable heart disease in the majority of families. Eur Heart J 29:1670–1680
95. Bezzina CR, Lahrouchi N, Priori SG (2015) Genetics of sudden cardiac death. Circ Res 116:1919–1936
96. Bonow RO, Nishimura RA, Thompson PD, Udelson JE (2015) Eligibility and disqualification recommendations for competitive athletes with cardiovascular abnormalities: Task Force 5: valvular heart disease: a scientific statement from the American Heart Association and American College of Cardiology. Circulation 132:e292–e297
97. Braverman AC, Harris KM, Kovacs RJ, Maron BJ (2015) Eligibility and disqualification recommendations for competitive athletes with cardiovascular abnormalities: Task Force 7: aortic diseases, including Marfan syndrome: a scientific statement from the American Heart Association and American College of Cardiology. Circulation 132:e303–e309
98. Corrado D, Pelliccia A, Heidbuchel H, Sharma S, Link M, Basso C, Biffi A, Buja G, Delise P, Gussac I et al (2010) Recommendations for interpretation of 12-lead electrocardiogram in the athlete. Eur Heart J 31:243–259
99. de Noronha SV, Sharma S, Papadakis M, Desai S, Whyte G, Sheppard MN (2009) Aetiology of sudden cardiac death in athletes in the United Kingdom: a pathological study. Heart 95:1409–1414
100. Drezner JA, Ackerman MJ, Anderson J, Ashley E, Asplund CA, Baggish AL, Borjesson M, Cannon BC, Corrado D, DiFiori JP et al (2013) Electrocardiographic interpretation in athletes: the 'Seattle criteria'. Br J Sports Med 47:122–124
101. Eckart RE, Scoville SL, Campbell CL, Shry EA, Stajduhar KC, Potter RN, Pearse LA, Virmani R (2004) Sudden death in young adults: a 25-year review of autopsies in military recruits. Ann Intern Med 141:829–834
102. Finocchiaro G, Papadakis M, Robertus JL, Dhutia H, Steriotis AK, Tome M, Mellor G, Merghani A, Malhotra A, Behr E et al (2016) Etiology of sudden death in sports: insights from a United Kingdom Regional Registry. J Am Coll Cardiol 67:2108–2115
103. Grani C, Chappex N, Fracasso T, Vital C, Kellerhals C, Schmied C, Saguner AM, Trachsel LD, Eser P, Michaud K et al (2016) Sports-related sudden cardiac death in Switzerland classified by static and dynamic components of exercise. Eur J Prev Cardiol 23:1228–1236
104. Hammond-Haley M, Patel RS, Providencia R, Lambiase PD (2016) Exercise restrictions for patients with inherited cardiac conditions: current guidelines, challenges and limitations. Int J Cardiol 209:234–241
105. Maron BJ, Epstein SE, Roberts WC (1986) Causes of sudden death in competitive athletes. J Am Coll Cardiol 7:204–214
106. Maron BJ, Haas TS, Ahluwalia A, Murphy CJ, Garberich RF (2016) Demographics and epidemiology of sudden deaths in young competitive athletes: from the United States National Registry. Am J Med 129:1170–1177
107. Maron BJ, Thompson PD, Ackerman MJ, Balady G, Berger S, Cohen D, Dimeff R, Douglas PS, Glover DW, Hutter AM Jr. et al (2007) Recommendations and considerations related to preparticipation screening for cardiovascular abnormalities in competitive athletes: 2007 update: a scientific statement from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism: endorsed by the American College of Cardiology Foundation. Circulation 115:1643–1455
108. Maron BJ, Udelson JE, Bonow RO, Nishimura RA, Ackerman MJ, Estes NA 3rd, Cooper LT Jr., Link MS, Maron MS (2015) Eligibility and disqualification recommendations for competitive athletes with cardiovascular abnormalities: task force 3: hypertrophic cardiomyopathy, arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and other cardiomyopathies, and myocarditis. Cardiology 132:e273–280
109. Mohlenkamp S, Lehmann N, Breuckmann F, Brocker-Preuss M, Nassenstein K, Halle M, Budde T, Mann K, Barkhausen J, Heusch G et al (2008) Running: the risk of coronary events: prevalence and prognostic relevance of coronary atherosclerosis in marathon runners. Eur Heart J 29:1903–1910
110. Oliva A, Grassi VM, Campuzano O, Brion M, Arena V, Partemi S, Coll M, Pascali VL, Brugada J, Carracedo A et al (2017) Medico-legal perspectives on sudden cardiac death in young athletes. Int J Legal Med 131:393–409
111. Risgaard B, Winkel BG, Jabbari R, Behr ER, Ingemann-Hansen O, Thomsen JL, Ottesen GL, Gislason GH, Bundgaard H, Haunso S et al (2014a) Burden of sudden cardiac death in persons aged 1 to 49 years: nationwide study in Denmark. Circ Arrhythm Electrophysiol 7:205–211
112. Risgaard B, Winkel BG, Jabbari R, Glinge C, Ingemann-Hansen O, Thomsen JL, Ottesen GL, Haunso S, Holst AG, Tfelt-Hansen J (2014b) Sports-related sudden cardiac death in a competitive and a noncompetitive athlete population aged 12 to 49 years: data from an unselected nationwide study in Denmark. Heart Rhythm 11:1673–1681
113. Roberts WO, Stovitz SD (2013) Incidence of sudden cardiac death in Minnesota high school athletes 1993–2012 screened with a standardized pre-participation evaluation. J Am Coll Cardiol 62:1298–1301
114. Schwartz PJ, Garson A Jr., Paul T, Stramba-Badiale M, Vetter VL, Wren C (2002) Guidelines for the interpretation of the neonatal electrocardiogram. A task force of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 23:1329–1344
115. Sharma S, Drezner JA, Baggish A, Papadakis M, Wilson MG, Prutkin JM, La Gerche A, Ackerman MJ, Borjesson M, Salerno JC et al (2018) International recommendations for electrocardiographic interpretation in athletes. Eur Heart J 39:1466–1480
116. Tabib A, Miras A, Taniere P, Loire R (1999) Undetected cardiac lesions cause unexpected sudden cardiac death during occasional sport

activity. A report of 80 cases. Eur Heart J 20:900–903
117. Turkowski KL, Bos JM, Ackerman NC, Rohatgi RK, Ackerman MJ (2018) Return-to-play for athletes with genetic heart diseases. Circulation 137:1086–1088
118. Van Hare GF, Ackerman MJ, Evangelista JA, Kovacs RJ, Myerburg RJ, Shafer KM, Warnes CA (2015) Eligibility and disqualification recommendations for competitive athletes with cardiovascular abnormalities: Task Force 4: congenital heart disease: a scientific statement from the American Heart Association and American College of Cardiology. Circulation 132:e281–291
119. Yankelson L, Sadeh B, Gershovitz L, Werthein J, Heller K, Halpern P, Halkin A, Adler A, Steinvil A, Viskin S (2014) Life-threatening events during endurance sports: is heat stroke more prevalent than arrhythmic death? J Am Coll Cardiol 64:463–469
120. Zipes DP, Link MS, Ackerman MJ, Kovacs RJ, Myerburg RJ, Estes NA 3rd (2015) Eligibility and disqualification recommendations for competitive athletes with cardiovascular abnormalities: Task Force 9: arrhythmias and conduction defects: a scientific statement from the American Heart Association and American College of Cardiology. Circulation 132:e315–325

## Affiliations

[1] Institut für Genetik von Herzerkrankungen (IfGH), Universitätsklinikum Münster (UKM), Münster, Deutschland; [2] European Reference Network (ERN) GUARD-HEART, Europäische Kommission, Brüssel, Belgien; [3] Institut für Rechtsmedizin, Universitätsklinikum Gießen, Gießen, Deutschland; [4] Institut für Pathologie und Neuropathologie, Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen, Deutschland; [5] Institut für Rechtsmedizin, Universitätsklinikum Frankfurt, Frankfurt am Main, Deutschland; [6] Klinik für angeborene Herzfehler und Kinderkardiologie, Deutsches Herzzentrum München, München, Deutschland; [7] Technische Universität München, München, Deutschland; [8] Partner Site Munich Heart Alliance, Deutsches Zentrum für Herz- und Kreislauferkrankungen (DZHK), München, Deutschland; [9] Institut für Pathologie, Universität Duisburg-Essen, Essen, Deutschland; [10] Institut für Pathologie, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg (Saar), Deutschland; [11] Klinik für Kinderkardiologie, Herzzentrum Leipzig, Leipzig, Deutschland; [12] Erich und Hanna Klessmann-Institut für Kardiovaskuläre Forschung und Entwicklung, Herz- und Diabeteszentrum NRW, Bad Oeynhausen, Deutschland; [13] Institut für Rechtsmedizin, Technische Universität Dresden, Dresden, Deutschland; [14] Medizinische Klinik Innere Medizin III: Kardiologie, Angiologie und Pneumologie, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Deutschland; [15] Institut für Medizinische Genetik und Angewandte Genomik, Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen, Deutschland; [16] Klinik für Pädiatrische Kardiologie und Intensivmedizin, Universitätsmedizin Göttingen, Göttingen, Deutschland; [17] Institut für Rechtsmedizin, Universität Duisburg-Essen, Essen, Deutschland; [18] Klinik für Herz- und Kreislauferkrankungen im Erwachsenenalter, Deutsches Herzzentrum München, München, Deutschland; [19] Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e. V. (DGK), Düsseldorf, Deutschland; [20] Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie und Angeborene Herzfehler e. V. (DGPK), Düsseldorf, Deutschland; [21] Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e. V. (GfH), Unterhaching, Deutschland; [22] Deutsche Gesellschaft für Rechtsmedizin e. V. (DGRM), Göttingen, Deutschland; [23] Deutsche Gesellschaft für Pathologie e. V. (DGP), Braunschweig, Deutschland