

Rettungsdienste und Notärzte können zur Qualität der molekularen Autopsie bei plötzlichem Herztod beitragen

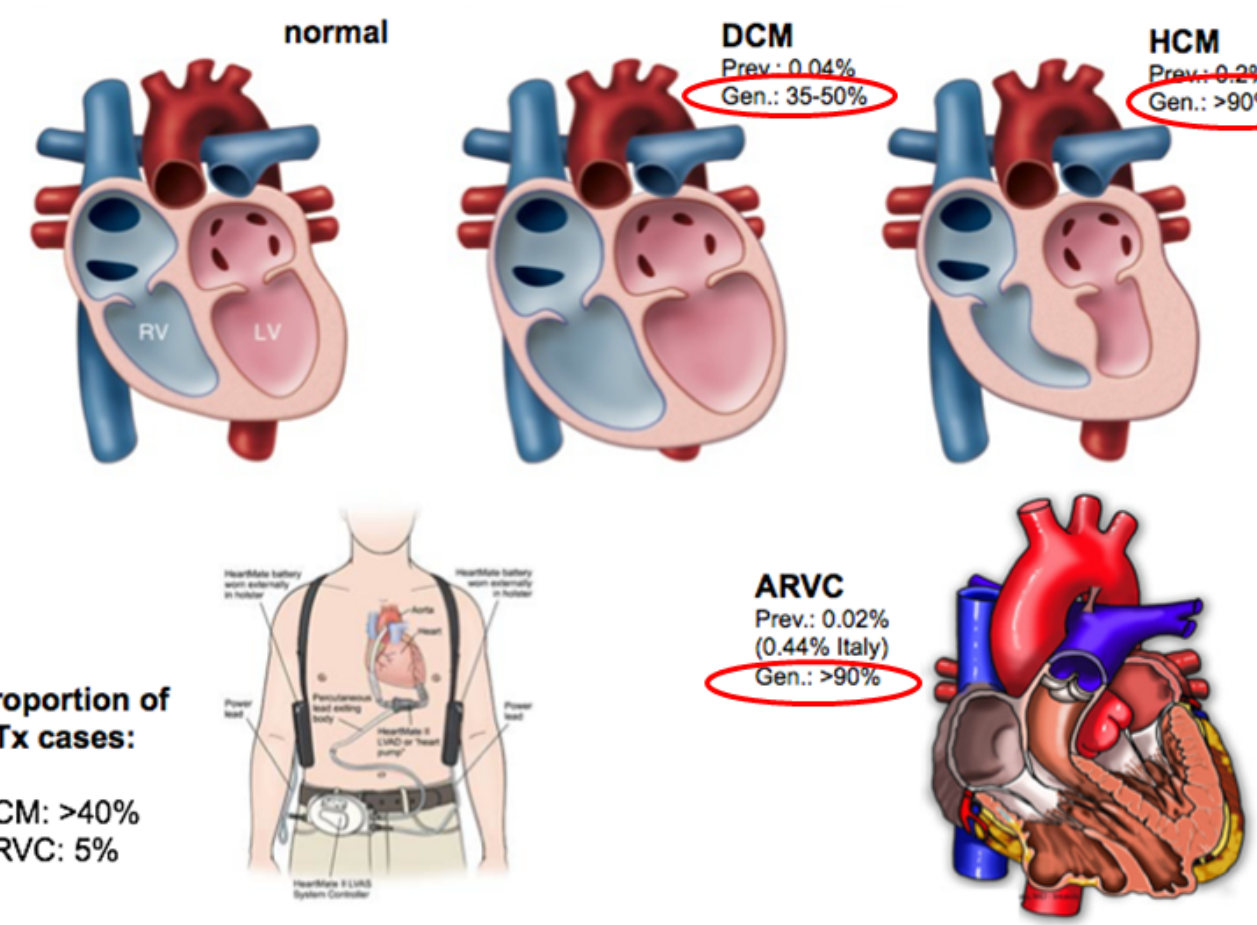
Erste Ergebnisse der MAP-OWL Studie

Tiesmeier J. (1), Gärtner-Rommel, A. (2), Jakob T. (3,8), Bachmann-Mennenga B. (4), Abels R. (4), Veit G. (5), Strickmann B. (6), Holtz L. (7), Henzler D. (8), Milting H. (2)

1. Institut für Anästhesiologie, Intensiv- und Notfallmedizin, Krankenhaus Lübbecke-Rahden, MKK-Mühlenkreiskliniken
2. Erich und Hanna Klessmann-Institut für Kardiovaskuläre Forschung und Entwicklung, Herz- und Diabeteszentrum NRW, Universitätsklinikum der Ruhr-Universität Bochum
3. Ärztlicher Leiter Rettungsdienst, Kreis Herford
4. Universitätsinstitut für Anästhesiologie, Intensiv- und Notfallmedizin der Ruhr-Universität Bochum am Klinikum Minden
5. Ärztlicher Leiter Rettungsdienst, Kreis Minden-Lübbecke
6. Ärztlicher Leiter Rettungsdienst, Kreis Gütersloh
7. Kreis Herford – Sicherheit und Ordnung - Gefahrenabwehr
8. Universitätsklinik für Anästhesiologie, Operative Intensivmedizin, Rettungsmedizin, Schmerztherapie der Ruhr-Universität Bochum am Klinikum Herford

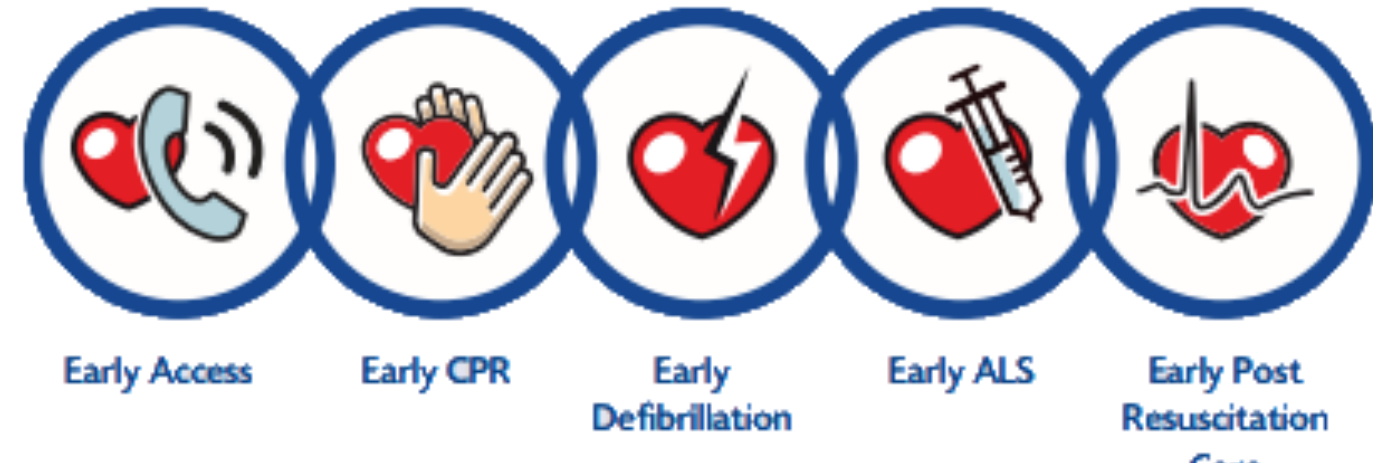
Fragestellung

Als Ursachen für den plötzlichen Herztod (SCD) junger Patienten (<50 Jahre) dominieren Kardiomyopathien und arrhythmogene Erkrankungen, für die eine genetische Etiologie in Frage kommt.



Brugada Syndrome
Long QT Syndrome
Short QT Syndrome
Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia
Myokarditis
Dopingfolgen (Sport)

Gemäß Kapitel 5 über die Postreanimationsbehandlung der aktuellen Leitlinien des ERC 2015 soll lediglich in ausgewählten Fällen nach Mutationen, die mit vererbten Herzerkrankungen assoziiert sind, gesucht werden.



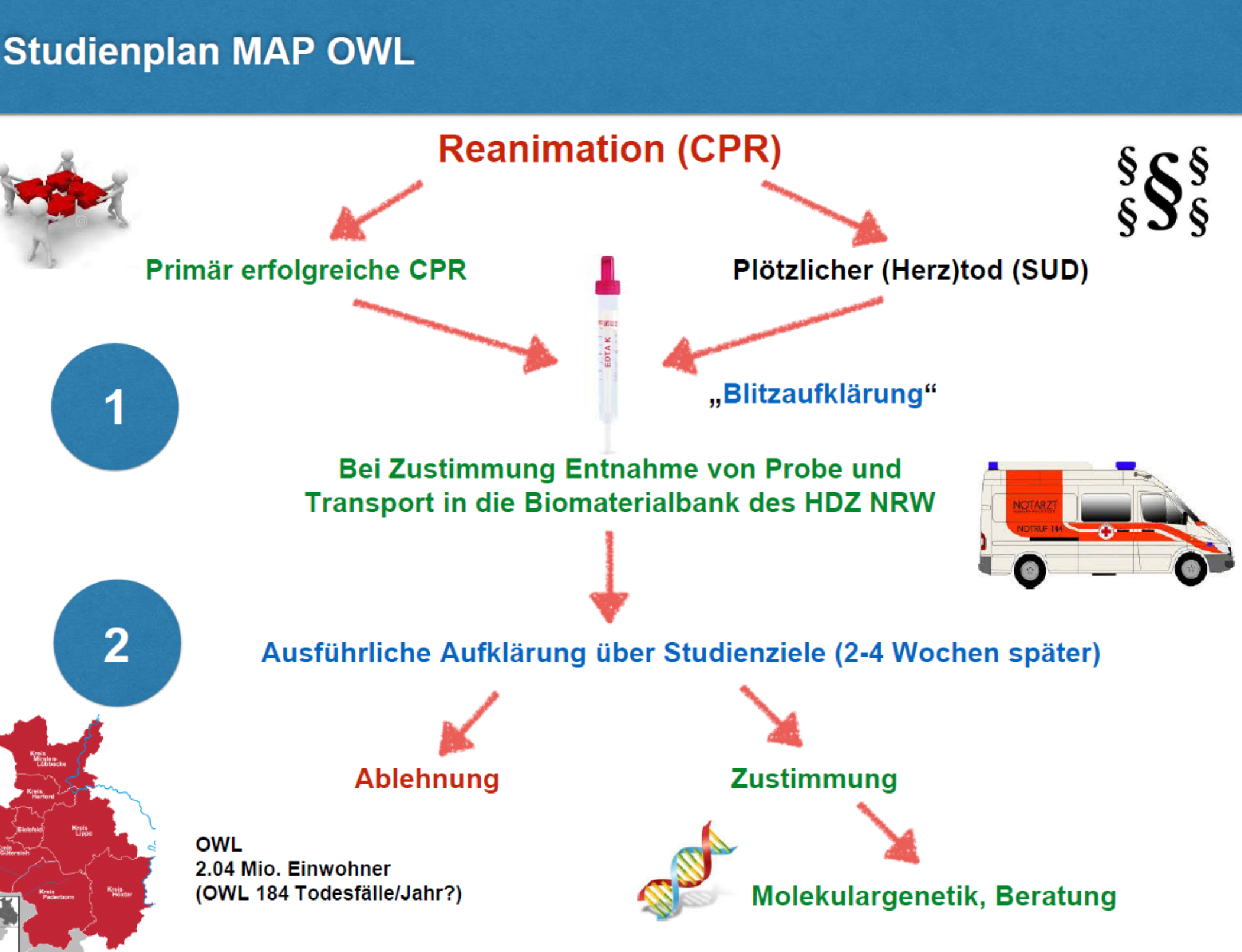
Screening auf vererbte Erkrankungen

Viele Opfer eines plötzlichen Herztods oder Kreislaufstillstands anderer Ursache haben unerkannte strukturelle Herzerkrankungen. Am häufigsten wird eine koronare Herzkrankheit diagnostiziert, aber auch primäre Herzrhythmusstörungen, eine Sarkomyopathie oder eine familiäre Hypercholesterämie mit vorzeitigem koronarem Herztod sind häufige Ursachen für plötzlichen Herztod. Eine genetische Untersuchung kann Hinweise auf eine erbliche Ursache liefern. Eine genetische Untersuchung ist insbesondere dann sinnvoll, wenn eine familiäre Häufung von plötzlichen Herztodfällen vorliegt, wenn eine strukturelle Herzerkrankung vorliegt, die mit plötzlichem Herztod assoziiert ist, oder wenn eine familiäre Hypercholesterämie vorliegt. Eine genetische Untersuchung kann Hinweise auf eine erbliche Ursache liefern. Eine genetische Untersuchung ist insbesondere dann sinnvoll, wenn eine familiäre Häufung von plötzlichen Herztodfällen vorliegt, wenn eine strukturelle Herzerkrankung vorliegt, die mit plötzlichem Herztod assoziiert ist, oder wenn eine familiäre Hypercholesterämie vorliegt.



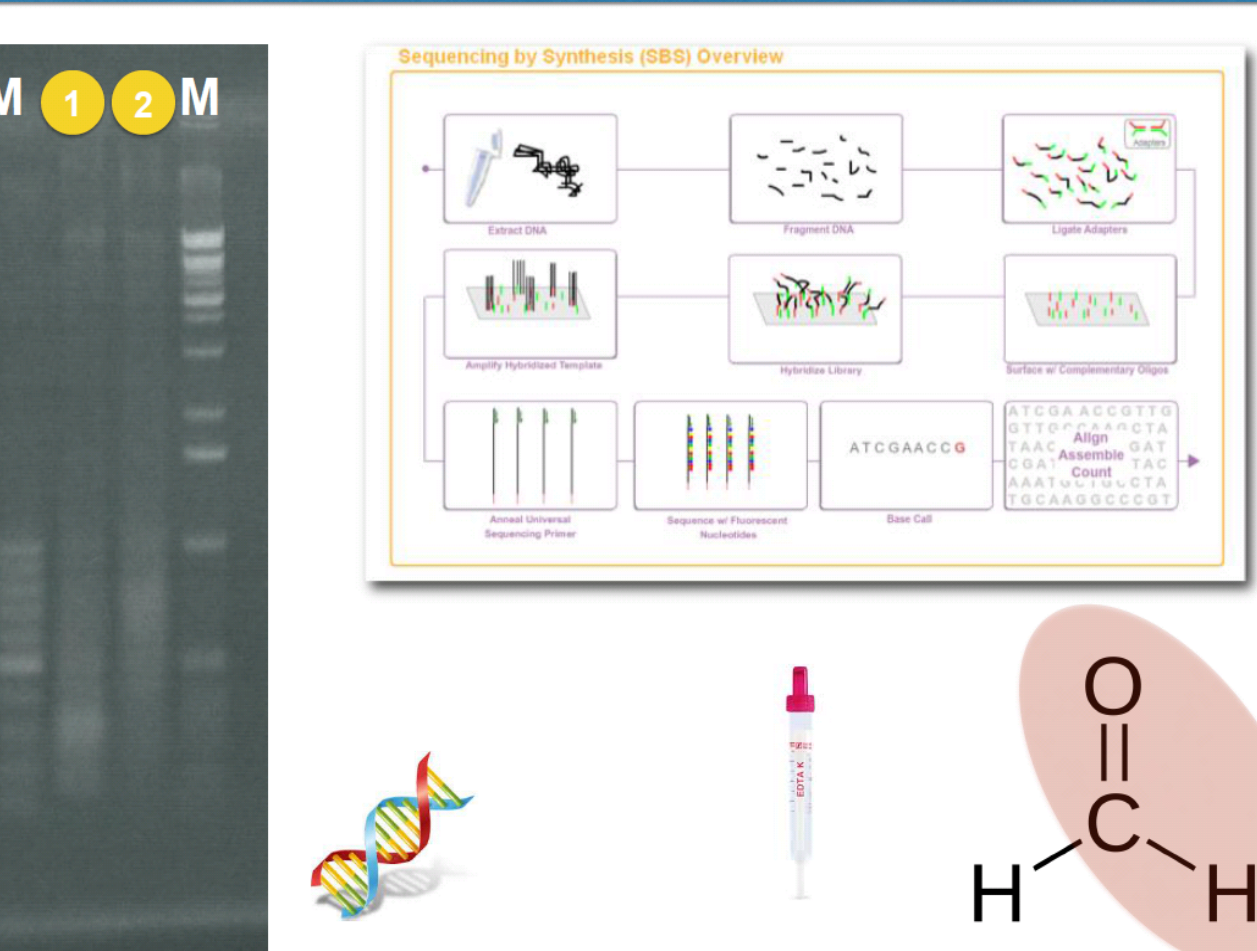
Im November 2017 wurde die MAP-OWL-Studie gestartet (Molekulargenetische Abklärung des plötzlichen oder uberlebten Herz-Kreislauf-todes notfallmedizinischer Fälle unter 50 Jahren in Ostwestfalen-Lippe): Der notärztliche Rettungsdienst übernimmt die Probenentnahme für eine spätere molekulare Autopsie, da Proben aus der Rechtsmedizin leider wiederholt nicht für HTP-Sequenzierung verwendbar waren (s.u. Abb.). Es liegt ein positives Votum der ÄK Westfalen-Lippe und der Ruhr-Universität Bochum vor. Die zuständigen Staatsanwaltschaften und Kreispolizeibehörden wurden über die Studie informiert.

Methoden



Bis zum 50. Lebensjahr wurden eine klinische Nachverfolgung und/oder die molekulargenetische Untersuchung mittels 174-Gen-Next-Generation-Sequenzier-Panel durchgeführt.

Autopsie Biomaterial ist nicht ideal für DNA-next generation sequencing (NGS; 174 gene panel)

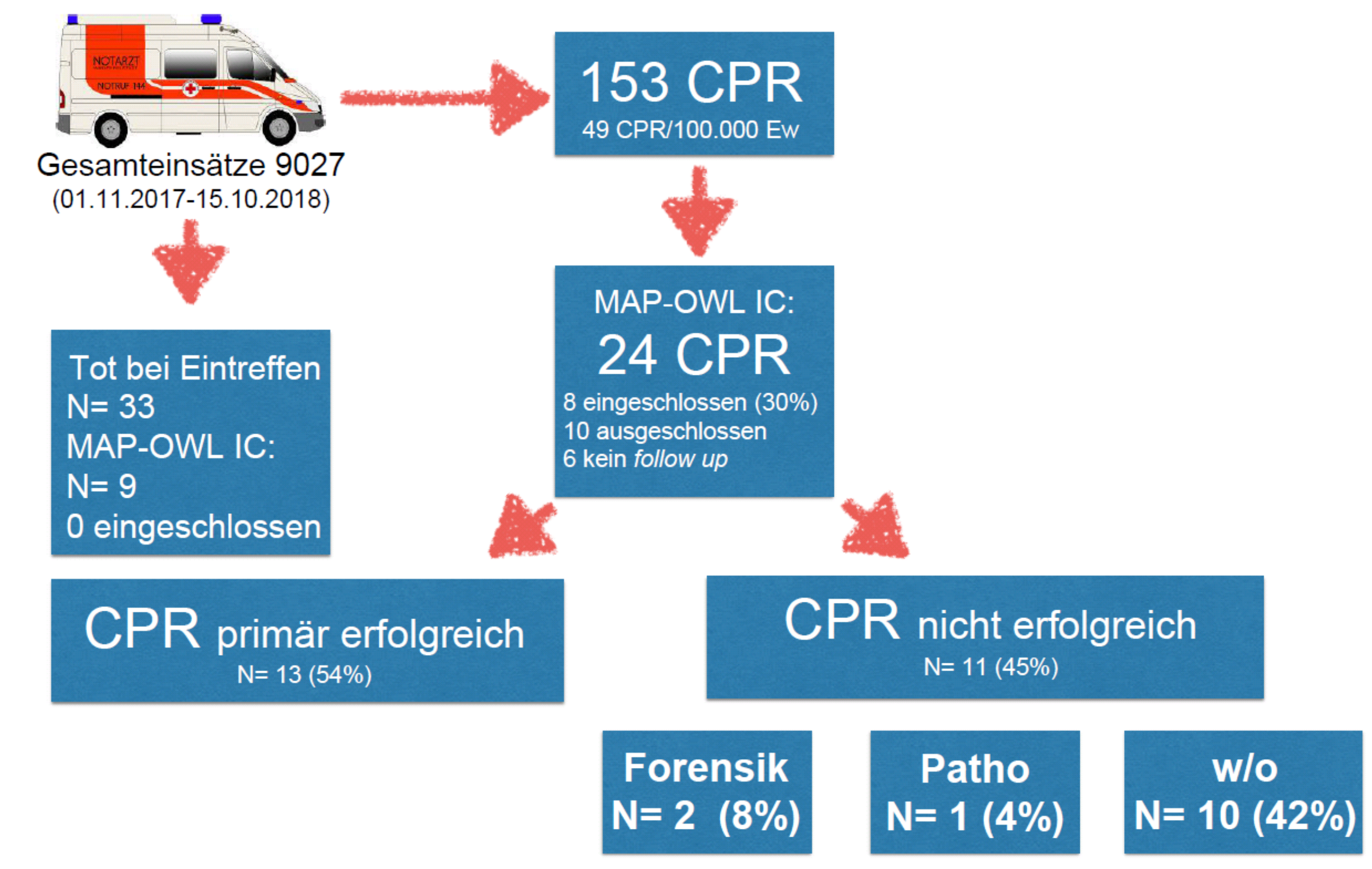


Genomische DNA aus forensischen Obduktionen können nicht immer für eine Hochdurchsatzsequenzierung verwendet werden, da Degradationsprozesse –Gewebe-abhängig- schnell einsetzen können (links). Formalin-fixiertes Gewebe liefert ebenfalls vergleichsweise schlechte Ergebnisse in der Sequenzierung.

Einschlusskriterien (IC)	Ausschlusskriterien
Alter >1-50 Jahre V.a. Herz-Kreislaufversagen	<1, >50 Jahre
Schwerpunkt V.a. nicht ischämische Erkrankungen, Marfanoid	Trauma
Erfolgreiche CPR	Suizid, Intoxikationen
Primär nicht erfolgreiche CPR	Fortgeschrittene chronische Grunderkrankungen
Einwilligung	Keine Einwilligung

Ergebnisse

Erfahrungen nach einem Jahr MAP OWL im Kreis Minden-Lübbecke



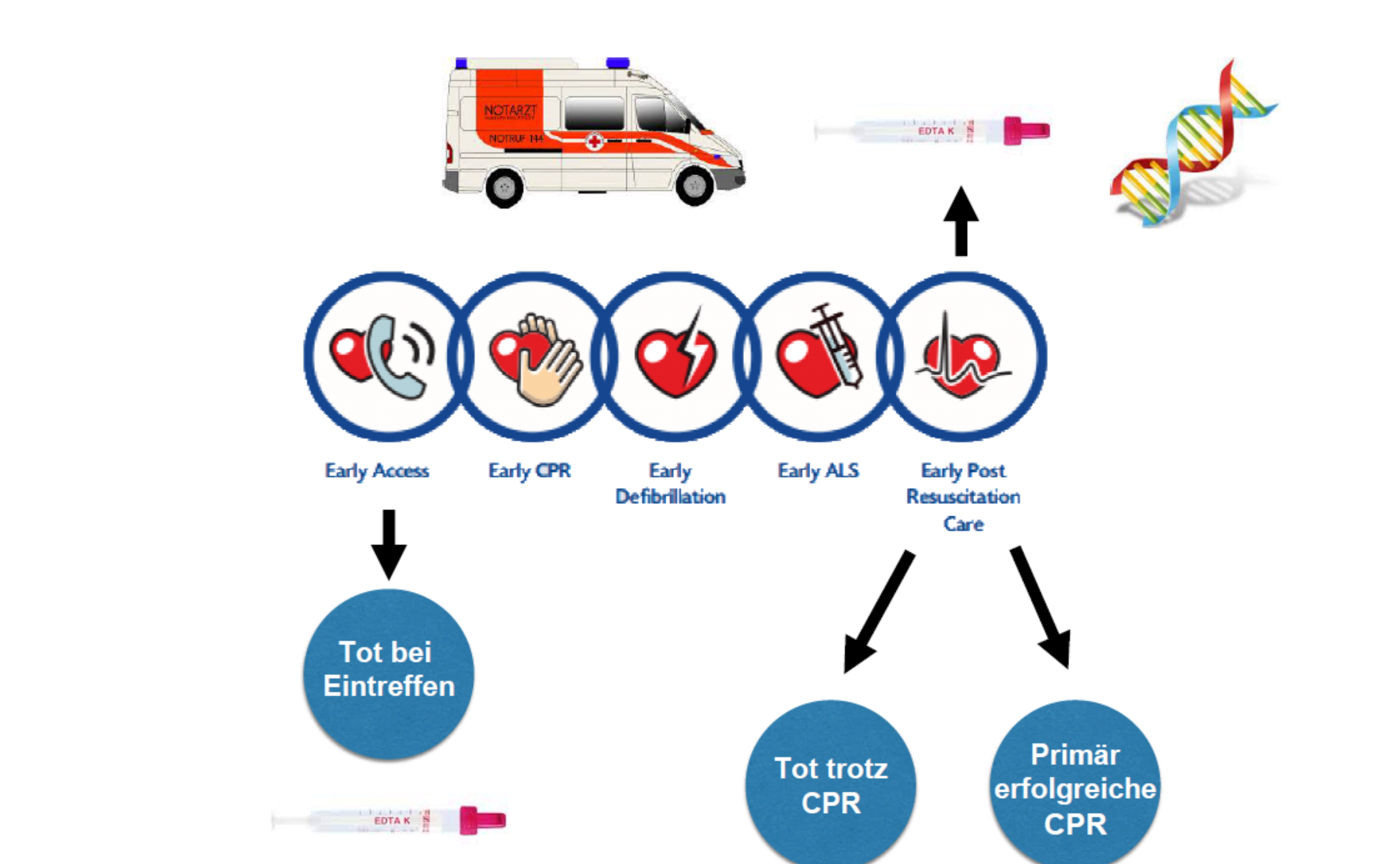
MAP-OWL (alle Kreise)	N =
Einschluss	21
Sequenzierungen	13
Mutationen (ACMG guidelines)	3 (23%)
Pathogen / wahrscheinlich pathogen	

Fallbeispiel eines 19jährigen:

Gen	Referenzsequenz	Genotyp	Variationskriterien	Klassifikation (ACMG guidelines)
MYO7B	NC_010432.3	GGGGCTTTGGG	c.1484G>T (p.G495V)	3
MYO7B	NC_010432.3	GGGGCTTTGGG	c.1484G>T (p.G495V)	3
MYO7B	NC_010432.3	GGGGCTTTGGG	c.1484G>T (p.G495V)	3
MYO7B	NC_010432.3	GGGGCTTTGGG	c.1484G>T (p.G495V)	3
MYO7B	NC_010432.3	GGGGCTTTGGG	c.1484G>T (p.G495V)	3
MYO7B	NC_010432.3	GGGGCTTTGGG	c.1484G>T (p.G495V)	3
MYO7B	NC_010432.3	GGGGCTTTGGG	c.1484G>T (p.G495V)	3
MYO7B	NC_010432.3	GGGGCTTTGGG	c.1484G>T (p.G495V)	3
MYO7B	NC_010432.3	GGGGCTTTGGG	c.1484G>T (p.G495V)	3
MYO7B	NC_010432.3	GGGGCTTTGGG	c.1484G>T (p.G495V)	3

Schlussfolgerungen

'Chain of survival 2.0' - Early post resuscitation care auch bei SUD/SCD



- Die Ätiologie des SUD, insbesondere bei den außerklinisch nicht erfolgreichen Reanimationsversuchen, ist zum überwiegenden Teil nicht sicher geklärt.
- Eine direkte Probenentnahme durch den Notarzt- und Rettungsdienst vor Ort erlaubt eine spätere molekulargenetische Abklärung eines SCD/SUD mittels neuer Sequenzierverfahren.
- Trotz Empfehlungen in den ERC-Guidelines 2015 wird bisher in der Regel nach CPR keine Blutprobe für die spätere Aufklärung des SCD/SUD gesichert.
- In Kooperation mit Kardiologen, kann sowohl überlebenden Patienten als auch betroffenen Familien ein zusätzliches Beratungs- bzw. Behandlungsangebot zur Primär- und Sekundärprophylaxe gemacht werden. Dies kann dazu beitragen, eventuell weitere kardiale Ereignisse oder gar Todesfälle zu verhindern.
- Die Studie belegt in mehreren Fällen die Wichtigkeit der molekularen Autopsie und der Probenentnahme durch den notärztlichen Rettungsdienst.