

Náhlá srdeční smrt a její diagnostika

M. Sepší¹, M. Zeman², I. Synková³, R. Gaillyová³, I. Valášková³, T. Novotný¹, M. Šindler², D. Pospíšil¹

¹ Interní kardiologická klinika LF MU a FN Brno

² Ústav soudního lékařství, FN u sv. Anny v Brně

³ Oddělení lékařské genetiky, Pracoviště dětské medicíny, FN Brno

Souhrn

Náhlá smrt je definována jako smrt, která nastala náhle, neočekávaně a do 1 hod od výskytu příznaků. Podle etiologie ji můžeme rozdělit na nekardiální a kardiální náhlou srdeční smrt. Zjištění etiologie náhlé srdeční smrti je obtížné a i přes rozšíření pitvy o další možnosti diagnostiky stále zůstává 40 % náhlých úmrtí nevysvětlených. V těchto případech předpokládáme maligní arytmii jako etiologii smrti a provádíme postmortální genetické vyšetření. Genetické vyšetření je primárně cíleno na syndrom dlouhého QT intervalu, Brugada syndrom a katecholaminergní polymorfni komorovou tachykardii. Seznam vyšetřovaných genů se rozšiřuje, pro praktickou diagnostiku je doporučováno testování 4 hlavních genů: *KCNQ1*, *KCNH2*, *SCN5A*, *RYR2*. Vyšetřování náhlé srdeční smrti předpokládá spolupráci soudního lékaře, genetika a kardiologa. Při pitvě se spolu s histopatologickým, mikrobiologickým a toxikologickým vyšetřením odebere vzorek myokardu na genetické vyšetření. Příbuzní jsou informováni o možnostech jejich klinického vyšetření. Genetické vyšetření přispěje ke stanovení diagnózy, při nálezů patogenní varianty u zemřelého pokračuje kaskádovitý screening konkrétního genu u pozůstalých. Kardiologické vyšetření přímých příbuzných (anamnéza se zaměřením na náhlou smrt v rodině, EKG, ergometrie a echokardiografie) spolu s genetickým vyšetřením pomůže určit diagnózu a upřesnit riziko náhlé srdeční smrti pro pozůstalé. Na našich pracovištích tento komplexní přístup uplatňujeme již více než 10 let. V případě zájmu je možno najít informace na stránkách www.nahlasmr.cz.

Klíčová slova

náhlá srdeční smrt – pitva – molekulární pitva – genetické poradenství – rodina – multidisciplinární přístup

Sudden cardiac death and its diagnostics

Abstract

Sudden death is defined as death that has occurred suddenly, unexpectedly and within one hour of symptoms. According to aetiology, we distinguish between non-cardiac death and sudden cardiac death. The aetiology of sudden cardiac death is difficult to determine. Despite the extended possibilities of autopsy, 40% of sudden deaths remain unexplained. In these cases, we assume malignant arrhythmia to be the aetiology of death and we perform post-mortem genetic examination, primarily targeted at Long QT syndrome, Brugada syndrome and catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. The list of examined genes is expanding. For the practical diagnosis, it is recommended to test four major genes: *KCNQ1*, *KCNH2*, *SCN5A*, *RYR2*. The examination of sudden cardiac death involves the collaboration of a forensic pathologist, geneticist, and cardiologist. During the autopsy, the samples for histopathological, microbiological and toxicological examinations are taken together with a sample of myocardium for genetic examination. Relatives are informed about the possibilities for their own clinical examination. Genetic examination helps determine the diagnosis and is followed by a cascade screening of the particular gene in the survivors in the case of a pathogenic mutation in the deceased. Cardiac examination of relatives (personal history with a focus on sudden death in the family, ECG, ergometry, and echocardiography) together with genetic testing helps diagnose and clarify the risk of sudden cardiac death for survivors. This comprehensive approach has been applied in the South-Moravian region for over 10 years. For more information, please visit www.nahlasmr.cz.

Key words

sudden cardiac death – post-mortem examination – molecular autopsy – genetic counseling – family – multidisciplinary approach

Úvod

Smrt mladého člověka je vždy tragédií – nezávisle na příčině. Pokud je ale navíc úmrtí náhlé, neočekávané a nevysvětlené, jde o tragédii dvojnásobnou. I když je náhlá smrt v mladém věku relativně málo četná, od 4,3 % [1] do 50 % [2] zůstane pitvou (za použití i toxikologie a histologického vyšetření tkání) ne zcela vysvětlená. V těchto případech předpokládáme maligní arytmii jako etiologii smrti [3]. Cílem našeho přehledového článku je podat informaci o současných možnostech komplex-

ního vyšetření zemřelých náhlou srdeční smrtí a jejich příbuzných.

Náhlá srdeční smrt

V soudně lékařské praxi je určování doby a příčiny smrti v případech náhlého úmrtí mladých jedinců často problematické, zejména jedná-li se o náhlou smrt (sudden death – SD). Náhlá smrt je definována jako smrt, která nastala náhle, neočekávaně a do jedné 1 hod od výskytu příznaků (za přítomnosti svědků). Někteří autoři označují jako náhlou smrt i smrt,

kteřá nastala bez přítomnosti svědků do 24 hod od doby, kdy byl člověk bez potíží [4]. Náhlou smrt můžeme rozdělit podle vyvolávající příčiny na nekardiální smrt (obvykle v důsledku epilepsie, mozkového krvácení, astmatu či jiných příčin) a náhlou srdeční smrt (sudden cardiac death – SCD) [5]. Toto rozdělení má i klinický dopad – významná část SCD má vrozený základ, zatímco nekardiální SD nemá. Pravděpodobné SCD (probable SCD) se používá na označení smrti bez svědků, která nastala do 24 hod od vzniku symptomů a kde je vylou-

Tab. 1. Nejvýznamnější geny související s náhlou arytmií smrtí [6].

Gen	Kódovaný protein	Onemocnění	Onemocnění (%)	SADS (%)
<i>KCNQ1</i>	I _{Ks} K ⁺ kanál, alfa-podjednotka	LQTS1	35–40	10–15
<i>KCNH2</i>	I _{Kr} K ⁺ kanál, alfa-podjednotka	LQTS2	30–35	1–5
<i>SCN5A</i>	I _{Na} Na ⁺ kanál, alfa podjednotka	BrS	15–25	< 1
		LQTS3	5–10	< 1
<i>RYR2</i>	Ryanodinový receptor	CPVT1	60–65	10–15

SADS – náhlá arytmií smrt, LQTS – syndrom dlouhého QT intervalu, BrS – Brugada syndrom, CPVT1 – catecholaminergní polymorfni komorová tachykardie typ 1

čena extrakardiální příčina. Pokud pitvou vyloučíme příčiny SCD s morfoloogickým korelátém (cca 70 % – koronární ateroskleróza, myokarditida, další strukturální onemocnění srdce jako hypertrofická kardiomyopatie, arytmogenní kardiomyopatie pravé komory a jiné), zbytek připadne na náhlou arytmií smrt (sudden arrhythmic death syndrome – SADS). Ta je podkladem cca 30 % [6] náhlých úmrtí zemřelých od 1 roku do 40 let. Pro zemřelé do jednoho roku života se používá termín syndrom náhlého úmrtí kojenců (sudden infant death syndrome – SIDS). Odhad počtu zemřelých SCD leží v USA mezi 250 tisíci až 400 tisíci zemřelých ročně [7], v Evropě je to 50–100 úmrtí na 100 tisíc obyvatel. Ve věkové skupině do 40 let je podle různých studií incidence SCD 1,3–8,5 na 100 000 osobo-roků [6]. Zjištění etiologie SCD je obtížné a i přes rozšíření diagnostiky kromě pitvy na histologické, mikrobiologické, toxikologické vyšetření stále zůstává nevysvětlených 40 % náhlých úmrtí [8]. V těchto případech je podle doporučených postupů HRS/EHRA [9] indikován odběr biologického vzorku na pozdější genetické vyšetření.

Molekulární pitva

Termín „molekulární pitva“ (molecular autopsy) byl v literatuře poprvé použit Ackermanem et al [2] ve smyslu doplnění vyšetřovacích možností používaných v patologii či soudním lékařství o genetické vyšetření a případně vyšetření pozůstalých. Ze začátku se jednalo zejména o vyšetření genů pro syndrom dlouhého QT intervalu (LQTS) a již v roce 1999 vyslovil Davies [10] názor, že LQTS může být příčinou až 1/3 náhlých smrtí. Postupně se genetické testování rozšířilo i na další onemocnění, která mohou způsobovat náhlou smrt: kromě LQTS jiné kanálopatie jako catecholaminergní polymorfni komorová tachykardie (CPVT), Brugada syndrom (BrS), syndrom krátkého QT

(SQTS) či jiné strukturální onemocnění srdce: arytmogenní kardiomyopatie pravé komory, hypertrofická kardiomyopatie, dilatační kardiomyopatie, izolovaná non-kompaktní kardiomyopatie. Výtěžnost genetického testování se liší podle typu onemocnění a dle literatury leží v rozsahu od 80 % (LQTS) až po méně než 5 % (SQTS). V dřívějších studiích je udávána od 22 % (Behr 2003 [11]) přes 27 % (Bagnall 2016 [8]) – geny pro kanálopatie, kardiomyopatie a epilepsie až po 35 % (Hertz 2016 [12]). Problémem, který významně ovlivňuje interpretaci výsledků genetického testování, se stává určení, zda nalezená varianta je anebo není patogenní. Novější práce, které genetické výsledky rozdělují na „patogenní“, „pravděpodobně patogenní“, „nejasného významu“, „pravděpodobně benigní“ a „benigní“ [13] vykazují i přes vyšší počet testovaných genů podstatně nižší výtěžnost: Lahrouchi et al při testování 77 genů stanovili patologii ve 13 % [14]. Methner et al při testování 64 genů dokonce uvádí výtěžnost pouze 3,7 % [15]. Tento významný rozdíl může být způsoben několika faktory. Dřívější práce se zaměřovaly na vybrané geny nebo analýzu celého genomu u specifických skupin zemřelých a zejména se změnil přístup ke klasifikaci nalezených variant. V počátcích genetického výzkumu byla varianta jasně patogenní tehdy, když byla její malignost podpořena výzkumem hereditární vázanosti nebo otestováním na modelu myokardiálních buněk. Vzhledem k rozšiřování genetického testování a praktické nemožnosti otestovat všechny nalezené varianty na modelech následovalo hodnocení podle frekvencí výskytu dané alely v populaci (minor allele frequency – MAF) a porovnávání s publikovanou literaturou a databázemi polymorfizmů. Dále ke slovu přišly predikce vlivu možného dopadu substituce aminokyselin na strukturu a funkci lidského proteinu. Tato predikce je založena

na řadě znaků, které obsahují sekvenční, fylogenetickou a strukturální informaci charakterizující substituci. V současnosti používané simulační nástroje PolyPhen2 (<http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/>) a SIFT (<http://sift.bii.a-star.edu.sg/>) bohužel vykazují řadu inkonzistencí: třeba varianta c.3539 C>T v genu *SCN5A* může být dle PolyPhen2 benigní, dle SIFT je ale hodnocena jako patogenní [16]. I přes tyto možnosti bývá často výsledek genetické analýzy nejasný – procento variant neznámého významu (variants of uncertain significance – VUS) je vysoké – 42 % ve studii Lahrouchiho [14]. Pro efektivní diagnostiku v praxi [6,9] je doporučováno testování pouze 4 hlavních genů: *KCNQ1*, *KCNH2*, *SCN5A*, *RYR2* (tab. 1).

Klinické vyšetření pozůstalých

Samotná náhlá smrt v rodině zvyšuje riziko SCD pro potomky dvojnásobně [17], pokud je SD přítomná u obou rodičů, riziko se zvyšuje na 9násobně. Management vyšetřování pozůstalých je založen na faktu, že předpokládáme arytmií příčinu smrti, nejčastěji některý z arytmií syndromů (LQTS, BrS, CPVT). I když pitva a rozšířené postmortální vyšetřování nemusí přinést jasnou diagnózu – předpokládá se, že velká většina vrozených kardiálních onemocnění je dědičná autozomálně dominantně [6], a proto existuje riziko, že příbuzný má s 50% pravděpodobností stejnou patogenní variantu. Klinické vyšetřování pozůstalých spočívá v odebrání kompletní anamnézy vč. rodinné se zaměřením na SCD [18], v objektivním vyšetření, provedení klinického i zatěžového elektrokardiogramu, provedení ultrazvukového vyšetření srdce. V případě indikace došetření se používá 24hodinové monitorování EKG, magnetická rezonance srdce, farmakologické provokační testy a další. Kombinací genetického vyšetření zemřelých spolu s klinickým a genetickým vyšetřením jejich přírodních příbuzných je možné identifikovat příčinu úmrtí až u 40 % náhle zemřelých [19].

Současné možnosti vyšetření

Projekt sledování a vyšetření SCD v jihomoravském regionu předpokládá spolupráci soudního lékaře (Ústav soudního lékařství FN u sv. Anny – ÚSL), genetiky (Oddělení lékařské genetiky, FN Brno – OLG) a kardiologa (Interní kardiologická klinika FN Brno – IKK) (schema 1).

Ústav soudního lékařství

Nařízená zdravotní či soudní pitva u náhle zemřelých z jihomoravského regionu (spádovost cca 2 miliony obyvatel) se provádí na ÚSL.

Sledování je zaměřeno na zemřelé do 40 let věku, u kterých není možné pitvou ani dalšími laboratorními metodami stanovit bezprostřední příčinu smrti. Pitva se provádí standardním způsobem. Při pitvě je zajištěn materiál k toxikologickému vyšetření (jaterní a ledvinná tkáň, žaludeční obsah, moč, krev, případně i tkáň mozková a plicní). Srdce je pitváno metodou dle Virchowa. V rámci pitvy je měřena velikost srdce, tloušťka stěny pravé komory, komorového septa a levé komory, stanoví se hmotnost srdce bez perikardu. Tyto hodnoty se porovnávají s hodnotami odpovídajícími věku a konstituci zemřelé osoby. Měří se obvody všech chlopní, u nichž jsou rovněž vyloučeny vrozené i získané vady. Vyloučí se stenózy koronárních arterií či jiný patologický nálezy (např. anomální průběh) vysvětlující náhlé úmrtí. K histologickému vyšetření se odebírají vzorky epikardu, subepikardiální vazivové tukové tkáně, myokardu a endokardu ze všech srdečních oddílů, minimálně po 3 vzorcích z přední i zadní stěny pravé komory, komorového septa, přední i zadní stěny levé komory a dále vzorek myokardu z předního a zadního papilárního svalu levé komory. Vzorek myokardu o objemu cca 1 cm³ se odebírá ke genetickému vyšetření. Případy náhlých úmrtí, u nichž nelze stanovit příčinu úmrtí z důvodu pokročilých hnilobných změn, se z dalšího vyšetření vylučují. Pokud výsledky extenzivního histologického vyšetření, toxikologického vyšetření a případně i mikrobiologického a biochemického vyšetření nevysvětlují smrt, je zaslán vzorek hluboce zmrazeného myokardu na OLG. Zde se provádí molekulárně genetické vyšetření kandidátních genů. O výsledku vyšetření je pitvající lékař informován formou písemné zprávy, součástí které je nejen nálezy, ale i závěr s hodnocením kauzality případných zjištěných sekvenčních variant s maligními arytmiemi. V případě pozitivity výsledku tak tento postup umožní určení přesné diagnózy příčiny smrti. Důležitou součástí práce soudního lékaře je i snaha o kontakt s pozůstalými zemřelých, v rámci kterého jsou rodině v souladu s etickým přístupem nejen podány veškeré informace o výsledcích pitvy a dalším zamýšleném postupu, ale rovněž je příbuzným zemřelého nabízena možnost klinického kardiologického vyšetření na IKK.

Kardiologické vyšetření pozůstalých

Klinické vyšetření pozůstalých je prováděno na pracovišti IKK po telefonickém objednání.

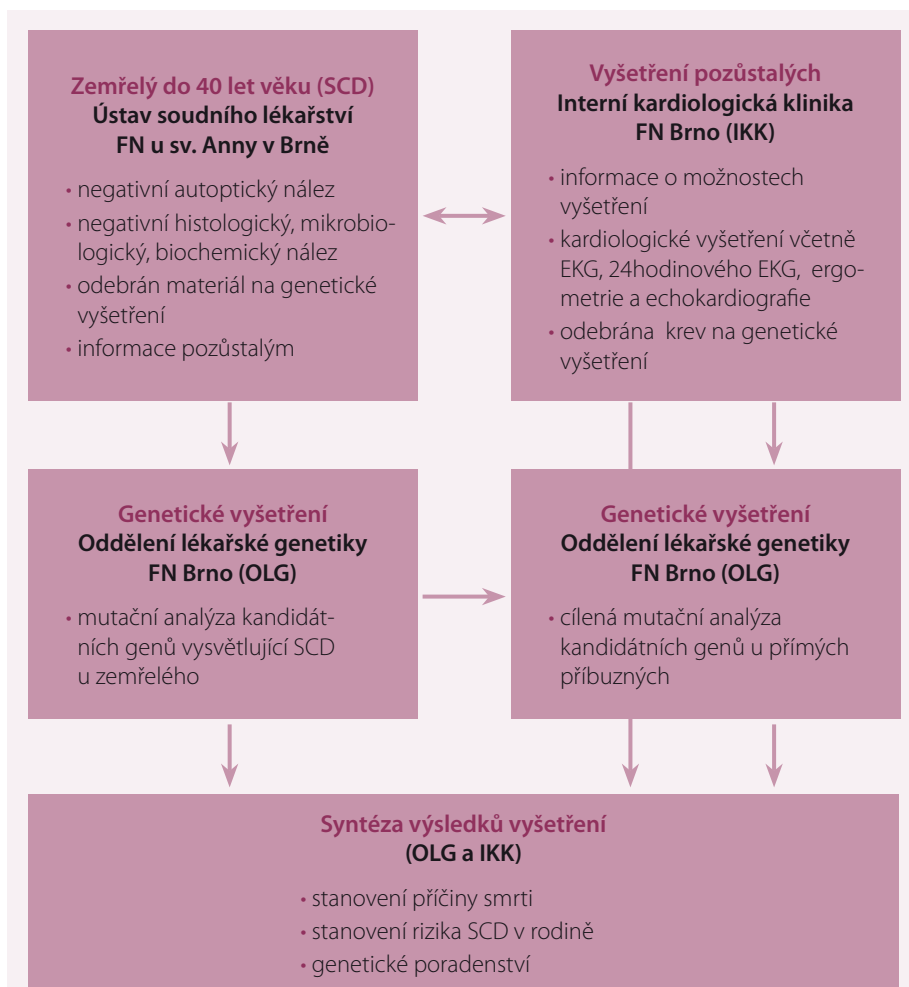


Schéma 1. Vyšetřování zemřelých náhlou smrtí a jejich příbuzných v jihomoravském regionu.

Podle časových možností plánujeme vyšetření do 2 dnů s ohledem na možnosti pozůstalých. Standardně začínáme odebráním rodinné a osobní anamnézy, provádíme klinické vyšetření a EKG záznam, ultrazvukové vyšetření srdce, zátěžové ergometrické vyšetření a 24hodinovou monitoraci EKG. Pokud pozůstalí souhlasí, odebíráme krev na genetické vyšetření. Samotné genetické vyšetření pozůstalých probíhá až poté, co se u jejich zemřelých příbuzných ozřejmí konkrétní patogenní varianta.

Genetická analýza

Mutační analýza genů asociovaných s hereditárními arytmogenními syndromy a SCD je na pracovišti OLG prováděna od roku 1999. Metodou analýzy konformace jednořetězcové DNA (SSCP) byly vyšetřovány geny *KCNQ1*, *KCNH2*, *SCN5A*, *KCNE1* a *KCNE2*. Analýzou SSCP bylo možné detekovat asi 60 % sekvenčních variant. Tato metoda byla proto vystřídána modernější metodou Sangerova sekvenování [20], která detekuje všechny nukleotidové

sekvence záměny v kódující sekvenci analyzovaných genů. Sekvence byly analyzovány s použitím Sequencing Analysis 5.1 Software (Applied Biosystems) a výsledky hodnoceny na základě dostupných databází. S vývojem moderních technologií byla do diagnostiky arytmogenních syndromů následně zařazena metoda nové generace sekvenování, a to konkrétně platforma 454 pyrosekvenování na přístroji GS Junior (Roche) [21]. Jedná se o metodu masivně paralelního sekvenování (MPS), kdy je v jedné analýze sekvenován celý panel genů asociovaných s arytmogenními syndromy (*KCNQ1*, *KCNH2*, *SCN5A*, *RYR2* a *CASQ2*) současně. Genomická DNA je fragmentována nebulizací a sekvenční knihovna je připravena metodikou hybridizace s navrženými sondami SeqCap (NimbleGen). Výsledky jsou analyzovány s využitím softwaru Sequence Pilot (JSI Medical Systems). Detekované sekvenční změny jsou ověřeny standardní Sangerovou sekvenací. Platforma 454 byla první technologií MPS dostupnou na trhu a ve své době znamenala významný

posun, v současné době však již není podporována. Molekulární diagnostika arytmogenních syndromů je nyní prováděna MPS [22] na přístroji MiSeq (Illumina). Aktuálně je analyzován rozšířený panel genů – *KCNQ1*, *KCNH2*, *SCN5A*, *AKAP9*, *CACNA1C*, *CALM1*, *CALM2*, *CAV3*, *KCNE1*, *KCNE2*, *KCNJ5*, *SCN4B*, *SNTA1*, *RYR2* a *CASQ2*. Tento panel genů byl sestaven na základě literatury [23]. Sekvenční knihovna je připravována s využitím kitu TruSeq Custom Amplicon v1.5 a výsledná data jsou zpracována v integrovaném bioinformatickém výpočetním systému FinalistDX. Sangerovým sekvenováním jsou ověřovány zjištěné sekvenční záměny.

Shrnutí výsledků vyšetření

Po kompletaci všech vyšetření zveme příbuzné k závěrečné konzultaci se shrnutím výsledků provedených vyšetření. V případě indikace doplňujeme další vyšetření a navrhuje terapii. Pro pozůstalé a rodiny v případě potřeby zabezpečujeme na OLG genetické poradenství v rámci plánování rodičovství.

Úskalí vyšetřování náhlé srdeční smrti

Problémem protokolu vyšetření zemřelých SCD a jejich příbuzných zůstává nízká informovanost, a tím i adherence pozůstalých k vyšetření. Přestože jsou zemřelí vesměs mladého věku, pouze zhruba polovina pozůstalých má zájem o informace o jejich zemřelých příbuzných a dále jenom část z nich má zájem o klinické vyšetření. Lepší informovaností praktických lékařů či terénních kardiologů a internistů bychom rádi zvýšili procento pozůstalých, kteří by absolvovali klinické a genetické vyšetření. Situaci také komplikuje svízelná interpretace genetického vyšetření, které navíc trvá i několik měsíců a jehož výtěžnost je menší, než očekávají lékaři a pozůstalí, a interpretace výsledků genetického vyšetření je nejednoduchá.

Závěr

Komplexní přístup (spojení autopsie s genetickým vyšetřením zemřelého a klinickým a genetickým vyšetřením pozůstalých) považujeme za přínosný, a to i přes určitý podíl negativních výsledků vyšetření a finanční náročnost. S novými a citlivějšími metodami genetického vyšetření očekáváme i větší četnost diagnóz maligních srdečních arytmií coby příčiny SD, kterou by nebylo možné jinak stanovit.

Aktivní přístup k pozůstalým a spolupráce s kardiologií může pro příbuzné zemřelého znamenat zásadní benefit v případě včasného zachytu potenciálně letální choroby z kardiálních příčin a následných preventivních opatření u žijících členů rodin. Ačkoli jsou genetická vyšetření u zemřelých při podezření na vrozené příčiny v podobných případech doporučována, provádí se na soudně lékařských pracovištích spíše výjimečně. Podobně i klinické vyšetření pozůstalých je nedostatečně využíváno. Na našich pracovištích tento komplexní přístup uplatňujeme již více než 10 let. V případech zájmu je možno najít informace na stránkách www.nahlasmr.cz nebo přímo objednat konzultaci na telefonním čísle 532 233 993.

Podpořeno MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705).

Literatura

- Puranik R, Chow CK, Duflou JA et al. Sudden death in the young. *Heart Rhythm* 2005; 2(12): 1277–1282. doi: 10.1016/j.hrthm.2005.09.008.
- Ackerman MJ, Tester DJ, Driscoll DJ. Molecular autopsy of sudden unexplained death in the young. *Am J Forensic Med Pathol* 2001; 22(2): 105–111.
- Behr ER, Casey A, Sheppard M et al. Sudden arrhythmic death syndrome: a national survey of sudden unexplained cardiac death. *Heart* 2007; 93(5): 601–605. doi: 10.1136/hrt.2006.099598.
- Myerburg RJ, Castellanos A. Cardiac arrest and sudden cardiac death. In: Libby P, Bonow RO, Mann DL et al. (eds.) *Braunwald's Heart Disease: A Textbook on Cardiovascular Medicine*. Philadelphia: WB Saunders 2007: 933–973.
- van Der Werf C, van Langen IM, Wilde AA. Sudden death in the young: what do we know about it and how to prevent? *Circ Arrhythmia Electrophysiol* 2010; 3(1): 96–104. doi: 10.1161/CIRCEP.109.877142.
- Semsarian C, Ingles J, Wilde AA. Sudden cardiac death in the young: the molecular autopsy and a practical approach to surviving relatives. *Eur Heart J* 2015; 36(21): 1290–1296. doi: 10.1093/eurheartj/ehv063.
- Fishman GI, Chugh SS, Dimarco JP et al. Sudden cardiac death prediction and prevention: Report from a national heart, lung, and blood institute and heart rhythm society workshop. *Circulation* 2010; 122(22): 2335–2348. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.976092.
- Bagnall RD, Weintraub RG, Ingles J et al. A prospective study of sudden cardiac death among children and young adults. *N Engl J Med* 2016; 374(25): 2441–2452. doi: 10.1056/NEJMoa1510687.
- Ackerman MJ, Priori SG, Willems S et al. 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* 2011; 13(8): 1077–1109. doi: 10.1093/europace/eur245.

- Davies MJ. The investigation of sudden cardiac death. *Histopathology* 1999; 34(2): 93–98.
- Behr E, Wood DA, Wright M et al. Cardiological assessment of first-degree relatives in sudden arrhythmic death syndrome. *Lancet* 2003; 362(9394): 1457–1459.
- Hertz CL, Christiansen SL, Ferrero-Miliani L et al. Next-generation sequencing of 100 candidate genes in young victims of suspected sudden cardiac death with structural abnormalities of the heart. *Int J Legal Med* 2016; 130(1): 91–102.
- Richards S, Aziz N, Bale S et al. 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* 2015; 17(5): 405–424. doi: 10.1038/gim.2015.30.
- Lahrouchi N, Raju H, Lodder EM et al. Utility of post-mortem genetic testing in cases of sudden arrhythmic death syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69(17): 2134–2145. doi: 10.1016/j.jacc.2017.02.046.
- Methner DN, Scherer SE, Welch K et al. Post-mortem genetic screening for the identification, verification, and reporting of genetic variants contributing to the sudden death of the young. *Genome Res* 2016; 26(9): 1170–1177. doi: 10.1101/gr.195800.115.
- Wang D, Shah KR, Um SY et al. Cardiac channelopathy testing in 274 ethnically diverse sudden unexplained deaths. *Forensic Sci Int* 2014; 237: 90–99. doi: 10.1016/j.forsciint.2014.01.014.
- Jouven X, Desnos M, Guerot C et al. Predicting sudden death in the population: the Paris Prospective Study I. *Circulation* 1999; 99(15): 1978–1983.
- Priori SG, Wilde AA, Horie M et al. HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes. *Heart Rhythm* 2013; 10(12): 1932–1963. doi: 10.1016/j.hrthm.2013.05.014.
- Tan HL, Hofman N, van Langen IM et al. Sudden unexplained death: heritability and diagnostic yield of cardiological and genetic examination in surviving relatives. *Circulation* 2005; 112(2): 207–213. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.522581.
- Sanger F, Nicklen S, Coulson AR. DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. *Proc Natl Acad Sci* 1977; 74(12): 5463–5467.
- Ronaghi M, Uhlén M, Nyrén P. A sequencing method based on real-time pyrophosphate. *Science* 1998; 281(5375): 363–365.
- Bentley DR, Balasubramanian S, Swerdlow HP et al. Accurate whole human genome sequencing using reversible terminator chemistry. *Nature* 2008; 456(7218): 53–59. doi: 10.1038/nature07517.
- Schwartz PJ, Ackerman MJ, George AL et al. Impact of genetics on the clinical management of channelopathies. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62(3): 169–180. doi: 10.1016/j.jacc.2013.04.044.

Doručeno do redakce: 4. 12. 2017

Přijato po recenzi: 8. 12. 2017

MUDr. Milan Sepší, Ph.D.
www.fnbrno.cz
sepsi.milan@fnbrno.cz