

Molekulární pitva a náhlá srdeční smrt u mladých lidí

Kristina Rücklová¹, Markéta Kulvajtová², Alice Krebsová³, Martin Dobiáš⁴, Jana Petřková⁵

¹ Klinika dětí a dorostu FNKV a Klinika dětského a dorostového lékařství VFN, Praha

² Ústav soudního lékařství 3. LF UK a FNKV, Praha

³ Centrum dědičných kardiovaskulárních onemocnění, IKEM, Praha

⁴ Ústav soudního lékařství a medicínského práva FNOL a LF UP, Olomouc

⁵ I. Interní klinika-kardiologická FNOL a LF UP, Laboratoř kardiogenomiky FNOL, Ústav lékařské genetiky FNOL a LF UP, Olomouc

SOUHRN

Náhlá srdeční smrt se konstatuje v případech náhlého úmrtí v důsledku kardiovaskulárního onemocnění nebo při negativním pitevním nálezu, kdy se předpokládá možnost fatální potenciálně dědičné arytmie. Molekulární pitva by měla být indikována ve všech případech náhlé srdeční smrti, kdy je podezření na kardiomyopatii, dědičný arytmiický syndrom a případně při disekci hrudní aorty. Tato dědičná kardiovaskulární onemocnění způsobují většinu případů náhlé srdeční smrti u mladých lidí do 40 let věku. Jejich dědičnost je většinou autosomálně dominantní, což znamená vysoké riziko onemocnění spojeného s náhlou srdeční smrtí u přímých příbuzných náhle zemřelých. Přesné stanovení příčiny úmrtí pomocí molekulární pitvy spolu s kardiologickým a cíleným genetickým vyšetřením přímých příbuzných může pomoci včas odhalit další členy rodiny s rizikem onemocnění a poskytuje jim možnost preventivními opatřeními úmrtí předjet. Klíčovou roli v tomto procesu primární prevence náhlé smrti hrají pitvající lékaři, kteří by měli v případě podezření na dědičné onemocnění srdce odebrat vzorky na genetickou analýzu a doporučit příbuzným zemřelého podrobné kardiogenetické vyšetření na specializovaném pracovišti. Na určení přesné příčiny úmrtí by se měl podílet multidisciplinární tým zahrnující genetiky, kardiology, psychology, pitvající lékaře a koronery.

Klíčová slova: molekulární pitva – kardiomyopatie – dědičné arytmiické syndromy – dědičná aneurysmata a disekce hrudní aorty

Molecular autopsy and sudden cardiac death in the young

SUMMARY

Sudden cardiac death is defined as sudden death due to a confirmed cardiovascular disease or when there is no explanation after medico-legal autopsy and arrhythmogenic, possibly hereditary etiology is presumed. Molecular autopsy should be indicated in all cases of sudden cardiac death due to suspected cardiomyopathy and hereditary arrhythmic syndrome. It should also be considered in thoracic aortic dissection. These hereditary cardiovascular diseases account for the majority of sudden cardiac death cases in the young up to 40 years of age. They are mostly inherited in an autosomal dominant manner carrying a 50% risk of passing the disease-causing mutation to the offspring. In fact, all first-degree relatives have a high risk of developing the disease associated with sudden cardiac death. Hence, knowledge of the exact cause of death derived from molecular autopsy combined with a cardiologic and targeted genetic examination of first-degree relatives may help us detect other at risk family members and provides us with an opportunity to prevent further sudden deaths in the family by means of timely preventive measures. Forensic pathologists play a key role in this process of primary prevention of sudden death. They should retain tissue samples for DNA analysis whenever a hereditary cardiovascular disease is suspected. They should also recommend to the relatives a thorough cardiogenetic examination at one of the specialized centres. A multidisciplinary team including cardiologists, geneticists, psychologists, forensic pathologists and coroners should be involved in the investigation of sudden cardiac death in the young.

Keywords: molecular autopsy – cardiomyopathy – hereditary arrhythmic syndromes – hereditary thoracic aortic aneurysms and dissections

Soud Lek 2020; 65(1): 2–6

Náhlá srdeční smrt (NSS) se konstatuje v případech náhlého úmrtí v důsledku kardiovaskulárního onemocnění nebo při negativním pitevním nálezu, kdy se předpokládá možnost fatální potenciálně dědičné arytmie (1). Molekulárně-genetické vyšetření tkáně zemřelého, tzv. molekulární pitva, je dle doporučení Evropské kardiologické společnosti (ESC) indikována ve všech případech NSS, když je podezření na kardiomyopatii nebo ně-

který z dědičných arytmiických syndromů (1) a dle některých autorů i při zjištěné disekci hrudní aorty (2,3). Molekulární pitva se tedy v praxi týká především náhle zemřelých mladých lidí do 35 až 40 let věku, u kterých jsou právě tato dědičná onemocnění zodpovědná za více než polovinu případů náhlé srdeční smrti (NSS) na rozdíl od starší populace, kde jednoznačně dominují koronární příhody (1). Z incidence NSS 1,9/100 000/rok ve věku 1–35 let zjištěné v Dánsku (4) můžeme odvodit, že v ČR zemře každý rok na NSS přibližně 78 lidí ve věku 1–35 let nebo 94 lidí ve věku 1–40 let. Molekulární pitva by tedy v ČR měla být indikována u přibližně 60 zemřelých lidí ročně. Vzhledem k tomu, že kardiomyopatie, disekce hrudní aorty a dědičné arytmiické syndromy jsou většinou autosomálně dominantně dědičné, existuje 50% riziko přenosu vloh pro toto onemocnění na potomky a vysoké riziko postižení všech přímých příbuzných. Nález kauzální varianty u zemřelého spolu s genetickým a kardiologickým vyšetřením přímých příbuzných může pomoci včas odhalit další ohrožené členy rodiny a preventivními opatřeními (úpravou životního stylu, léky, implantací kardioverteru-defibrilátoru, atd.)

✉ Adresa pro korespondenci:

MUDr. Jana Petřková, Ph.D.

I. Interní klinika-kardiologická, FNOL a LF UP

I. P. Pavlova 185/6, 779 00 Olomouc

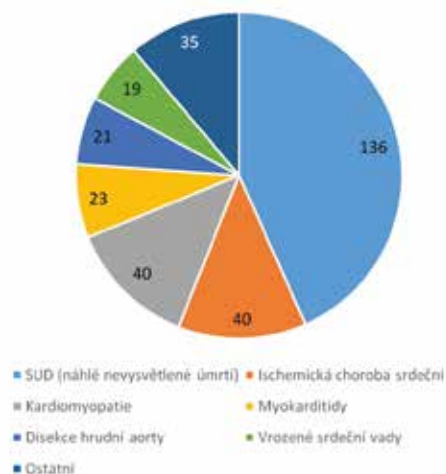
tel.: +420 588 443 213

fax: +420 588 442 500

e-mail: jana.petrkova@fnol.cz

Received: August 23, 2019

Accepted: October 1, 2019



Graf 1. Příčiny náhlé srdeční smrti ve věku 1–35 let v Dánsku v letech 2000–2006 na základě pitevních nálezů. Celkový počet 314.

snížit riziko náhlého úmrtí u rodinných příslušníků (5). Jsou také možná primárně-preventivní opatření v rámci plánované gravidity, s možností preimplantační genetické diagnostiky u embryí v rámci cyklu umělého oplodnění. Proto je velmi důležité na dědičná kardiovaskulární onemocnění myslet a při pitvě odebrat materiál pro DNA analýzu.

Příčiny náhlé srdeční smrti (NSS) u mladých lidí

Příčiny NSS u mladých lidí můžeme rozdělit na strukturální a nestrukturální – nevysvětlená náhlá úmrtí s negativním pitevním nálezem (graf 1 – upraveno dle 4). Mezi strukturální příčiny NSS patří vrozené srdeční vady, myokarditidy, koronární příhody, kardiomyopatie a disekce hrudní aorty. Poslední dvě skupiny mohou být dědičné.

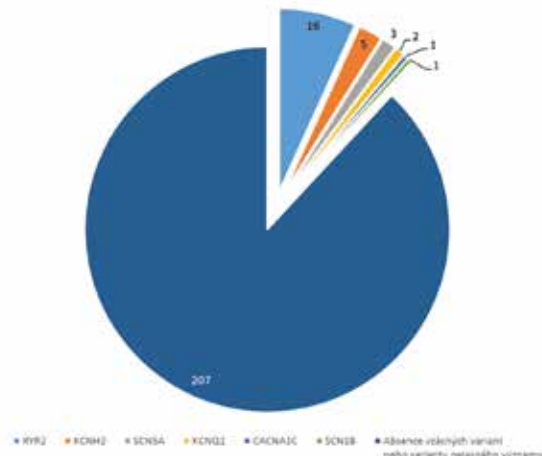
Kardiomyopatie se vyznačují poruchou struktury a funkce srdečního svalu. Největší riziko NSS představuje arytmogenní a hypertrofická kardiomyopatie, méně dilatační, restriktivní a nekompaktní, přičemž poslední dva typy jsou velmi vzácné.

U hypertrofické kardiomyopatie dominuje hypertrofie myokardu a diastolická dysfunkce. Její příčinou jsou nejčastěji mutace v genech pro sarkomerické (kontraktilní jednotka uvnitř kardiomyocytů) proteiny, např. těžký řetězec myosinu (*MYH7*) (6).

Arytmogenní kardiomyopatii charakterizuje tukově-vazivová infiltrace myokardu a její příčinou je zpravidla narušení mezbuněčných spojení-desmosomů, kdy fyzická zátěž potencuje rozpad mezbuněčných spojení a vede tak k rychlejší progresi onemocnění (7).

U dilatační kardiomyopatie jsou porušeny proteiny zajišťující spojení sarkomery se sarkolemou (buněčnou membránou), nejčastěji se jedná o porušení funkce titinu (gen *TTN*) (8). Kardiomyopatie bývají zpravidla odhaleny detailní pitvou a histologickým vyšetřením srdce. Nicméně fatální arytmie může proběhnout i v počáteční fázi onemocnění, kdy ještě nejsou patrné strukturální změny srdce a molekulární pitva je jedinou možností, jak příčinu úmrtí zjistit.

Aneurysmata a disekce hrudní aorty (TAAD) či jiných velkých cév představují další skupinu onemocnění s rizikem NSS. Přibližně u 20 % nemocných byl zjištěn familiární výskyt s autosomálně dominantním typem dědičnosti. TAAD se vyskytují izolovaně nebo v rámci syndromů, např. Marfanova, Loeys-Dietzova nebo vaskulárního typu Ehlers-Danlosova syndromu. Minimálně 11 genů je jednoznačně spojováno s TAAD. Jedná se např. o geny kódující proteiny, které ovlivňují TGF-beta signální kaskádu



Graf 2. Zastoupení patogenních nebo pravděpodobně patogenních mutací v genech pro dědičné arytmiické syndromy u náhlých nevysvětlených úmrtí ve věku 1–35 let. Celkový počet 235.

du nebo kontrakci buněk hladkého svalstva v aortální stěně. Schopnost kontrakce těchto buněk dodává aortě potřebnou elasticitu a odolnost vůči pulsálnímu toku krve. Existuje korelace mezi genotypem a fenotypem, takže např. mutace v genu pro receptor pro transformující růstový faktor beta (*TGFBR 2*) jsou asociované s TAAD v kombinaci s intrakraniálními aneurysmaty a v současné době genotyp může ovlivnit i časování chirurgického zákroku (9). TAAD se také často nachází u lidí s bikuspidální aortální chlopň nebo prolapsem mitrální chlopně. Protože rozvoj aneurysmatu aorty bývá často asymptomatický a NSS je první manifestací onemocnění, je včasná detekce rizika onemocnění u příbuzných zásadní (10).

Nestrukturální nebo nevysvětlená úmrtí tvoří přibližně 40 % případů NSS ve věku 1–35 let (4,11). Fatální arytmie se nabízí jako možné vysvětlení a zavedení molekulární pitvy zaměřené na geny podmiňující dědičné arytmiické syndromy přispělo k odhalení příčiny u 13–30 % těchto případů (graf 2 – upraveno dle 12) (13,14,11). Klinické vyšetření žijících příbuzných v kombinaci s molekulární pitvou zvyšuje procento vysvětlených úmrtí z 13 % na 39 % (12). Dědičné arytmiické syndromy označujeme někdy jako „kanálopatie“, protože jsou způsobeny mutacemi v genech pro srdeční iontové kanály. Skrz iontové kanály proudí ionty a určují tak trvání a charakter akčního potenciálu kardiomyocytů. Alterace akčního potenciálu při poruše iontových kanálů zvyšuje riziko významných arytmí. Náhlá smrt je popisována především u katecholaminergní polymorfní komorové tachykardie (CPVT), kde dysfunkce kalciových kanálů v sarkoplasmatickém retikulu (*RYR2* gen) vede ke zvýšení intracelulárního kalcia a vzniku polymorfní komorové tachykardie. Dále u syndromu dlouhého QT intervalu, kde mutace v genech pro draslíkové iontové kanály (*KCNQ1*, *KCNH2*) nebo sodíkový kanál (*SCN5A*), způsobují prodloužení repolarizace (dlouhý QTc interval na EKG) s rizikem vzniku časných následných depolarizací, které mohou zdegenerovat do komorové fibrilace.

Postup při náhlém úmrtí ve věku 1–35 (40) let

Úspěšné stanovení příčiny náhlého úmrtí mladého člověka a včasná detekce ohrožených příbuzných vyžaduje dodržení standardizovaného postupu a spolupráci členů multidisciplinárního týmu, který zahrnuje prohlížečského lékaře (např. koronera), pitvajícího lékaře, genetika a kardiologa.

Prohlížečský lékař by měl získat co nejvíce informací týkajících se osobní anamnézy zemřelého (15). Řada léků užívaných z nejrůznějších důvodů může prodlužovat QT interval a způsobit

významnou arytmií stejně jako geneticky podmíněný LQTS. Velmi důležité jsou předchozí kardiologické nálezy, informace o operaci srdce nebo katetrizační intervenci a EKG křivky. Přítomnost hypertenze, bolesti na hrudi a/nebo hypercholesterolémie vzbudí podezření na koronární příhodu. Na druhou stranu synkopy, palpitace nebo epilepsie by mohly svědčit pro arytmogenní příčinu při dědičném arytmiickém syndromu, kardiomyopatii nebo aneurysmatu hrudní aorty s prolapsem mitrální chlopně (riziko komorových arytmií). U dětí s kardiomyopatií pátáme po multisystémovém postižení, protože více než třetina kardiomyopatií v dětství se vyskytuje v rámci metabolického nebo syndromického onemocnění. Lékařské zprávy zmiňující hepatopatii, svalovou slabost, nefropatii a/nebo oční patologii mohou svědčit pro vrozené poruchy metabolismu, dysmorfické rysy a porucha růstu pro některé syndromy. Neuromuskulární onemocnění se mohou pojít s dilatační kardiomyopatií. Vrozená hluchota může být součástí syndromu dlouhého QT intervalu, atd. Příznaky (bolest na hrudi, palpitace, synkopy) v posledních dnech nebo týdnech před smrtí mohou také naznačit, že se jedná o NSS. Kromě místa úmrtí je vhodné zaznamenat i jeho

okolnosti jako je činnost v době úmrtí, neboť fatální arytmií u určitých typů dědičných arytmiických syndromů spouští specifický podnět např. náhlý zvuk budíku nebo alarmu či porod (LQT2), plavání (LQT1), fyzická nebo emocionální zátěž (CPVT), spánek (LQT3) nebo horečka (syndrom Brugadaových) (16).

Dále by se měl prohlížející lékař vyptat i na rodinnou anamnézu, především na výskyt nevysvětlených úmrtí v mladém věku, ischemické choroby srdeční, arytmií, kardiomyopatií, v případě aortální disekce i na výskyt vrozených vad postihujících levou polovinu srdce včetně bikuspidální aortální chlopně, aortální stenosis nebo persistující otevřené tepenné dučeje. Dále nás u příbuzných zajímá údaj o implantaci kardiostimulátoru, ICD (implantabilní kardioverter-defibrilátor), transplantaci srdce a epilepsii. Fatální arytmie se může skrývat i za utonutím dobrého plavce nebo u dopravní nehody z nepochopitelného důvodu. (Tab 1 – upraveno dle 17). Informace od prohlížejícího lékaře doplní ještě kardiolog a/nebo genetik při vyšetření příbuzných zemřelého. Prohlížející lékař by měl všechny informace spolu se zprávou od policie a ev. od RZP předat pitvajícímu lékaři, který by si mohl už před pitvou utvořit předběžnou pracovní diagnózu.

Tab. 1. Návrh dotazníku pro prohlížejícího lékaře pro případy náhlých úmrtí ve věku 1–40 let.

Základní údaje			
Jméno			
Datum narození			
Pohlaví			
Kontakt na příbuzného (jméno a telefon)			
Kontakt na registrujícího lékaře (jméno a telefon)			
Datum a čas úmrtí			
Místo úmrtí			
Kdy naposled v pořádku			
Přítomnost svědků (ano/ne)			
Popis události (kde nalezen, v jaké poloze, ev. nakreslit)			
Činnost před smrtí			
Činnost (během nebo po zátěži, odpočinek, spánek)			
Spouštěč (zvuk, stres, atd.)			
Nedávné těhotenství (šestinedělí) (ano/ne)			
Osobní anamnéza			
Profese			
Kouření			
Alkohol (kdy)			
Drogy (kdy)			
Léky v minulosti a v současnosti			
Závažná onemocnění (neuromuskulární, hepatopatie, nefropatie, oční, asthma)			
Hypercholesterolémie			
Diabetes mellitus			
Hypertenze			
Vrozená hluchota			
Synkopy/kolapsy (kdy)			
Křeče/epilepsie			
Palpitace, bolesti na hrudi, dušnost			
Lékařské zprávy (echo, EKG, další)			
Operace a katetrizace srdce (kdy)			
Anestezie (kdy)			
Rodinná anamnéza			
Náhlé úmrtí < 40 let věku			
Diagnostikované dědičné kardiovaskulární onemocnění (kardiomyopatie, syndrom dlouhého QT intervalu, atd.)			
Jiné kardiovaskulární onemocnění			
Syndrom náhlého úmrtí kojence (SIDS)			
Křeče/epilepsie			
Vrozená hluchota			
Utonutí u dobrého plavce			
Dopravní nehoda s nejasnou příčinou			

zu. Pitvající lékař je také oprávněn vyžádat si v případech potřeby doplňující informace od registrujícího lékaře, což umožňuje zákon 372 z roku 2011 o zajištění návaznosti zdravotnických služeb (zákon č. 372/2011 Sb., o zdravotních službách).

Pitvu, histologické vyšetření srdce, toxikologické, chemické a mikrobiologické vyšetření včetně PCR k průkazu virového genomu v srdci a v krvi při podezření na myokarditidu provádí soudní lékař nebo patolog na základě mezinárodních doporučení pro případy NSS (15). V případě disekce hrudní aorty by měl pitvající lékař pátrat po příznacích charakteristických pro syndromickou formu TAAD. Např. hypertelorismus, kraniosynostosa nebo rozštěp patra či uvuly může svědčit pro Loeys-Dietzův syndrom. Vysoký vzrůst, ektopie oční čočky, dlouhé končetiny, dlouhé a štíhlé prsty (arachnodaktylie), skolióza a deformity hrudníku jsou typické pro Marfanův syndrom. Na Ehlers-Danlovův syndrom může upozornit tenká až průhledná kůže, zvýšená tvorba modřin, dysmorfické rysy v obličeji nebo přítomnost spontánní ruptury vnitřních orgánů (10,18).

Pokud pitvající lékař zjistí známky kardiomyopatie, disekce hrudní aorty (především u člověka do 50 let věku nebo s příznaky některého z výše uvedených syndromů) anebo není-li zjevná žádná kardiální ani nekardiální příčina úmrtí (potenciální dědičná arytmie), měl by odebrat krev do zkumavky s EDTA, dále vzorek srdce, jater nebo sleziny (postačí 1 cm³) a uložit do mrazáku (-80 °C) nebo uchovat ve speciálním roztoku uchovávajícím RNA „RNA later“. Tyto vzorky s informovaným souhlasem příbuzných mohou být následně využity pro DNA analýzu. Vzorky by měl odeslat do akreditované genetické laboratoře, kde používá metodu sekvenování nové generace (NGS) k vyšetření dědičných kardiovaskulárních onemocnění. V první fázi se vyšetřuje panel genů, jejichž změny způsobují kardiovaskulární onemocnění. Pokud není nalezena kauzální varianta v základním panelu genů, je možné přistoupit i k celo-exomovému nebo celo-genomovému sekvenování (19).

Pitvající lékař by měl také předat příbuzným kontakt na kardiogenetické centrum a vysvětlit jim důležitost molekulární pitvy a kardiogenetického vyšetření příbuzných zemřelého. V řadě zemí jsou tyto postupy zakotveny v legislativě a financovány z veřejného zdravotnictví.

V ČR právě probíhá pilotní studie, která by měla přinést další poznatky pro standardizaci postupů pro případy NSS mladých lidí v našich podmínkách. Kontakty na koordinátory této pilotní studie jsou uvedeny v tabulce 2.

Podobný komplexní přístup zaměřený především na náhlá nevysvětlená úmrtí mladých lidí s možnou arytmiogenní příčinou smrti uplatnilo v rámci grantového projektu brněnské pracoviště (20, 21).

Diskuse o standardizaci postupů u případů NSS pro soudně-lékařské pracoviště probíhá v rámci pracovní skupiny Náhlá srdeční smrt, která byla ustanovena při Výboru České společnosti Soudního lékařství a soudní toxikologie ČLS JEP.

ZÁVĚR

Molekulární pitva by měla být indikována v případech NSS s podezřením na kardiomyopatii, dědičný arytmiický syndrom

Tab. 2. Kontakty na koordinátory pilotní studie o náhlé srdeční smrti mladých lidí.

Alice Krebsová, kardiolog a genetik pro dospělé Centrum dědičných kardiovaskulárních onemocnění, IKEM Václavská 1958/9, Praha 4, 140 21 Tel.: 236 053 111, e-mail: kardiogenetika@ikem.cz
Vyšetření dospělých příbuzných a genetická konzultace
Jana Petřková, kardiolog pro dospělé a genetik pro dospělé a děti I. Interní klinika-kardiologická a Ústav lékařské genetiky FNOL a LF UP I. P. Pavlova 185/6, Olomouc, 779 00 Tel.: 588 441 111, e-mail: jana.petrkova@fnol.cz
Vyšetření dospělých příbuzných a genetická konzultace
Kristina Rücklová, dětský kardiolog Klinika dětí a dorostu FNKV Šrobárova 1150/50, Praha 10, 100 34 Tel.: 607 543 398, e-mail: krista@centrum.cz
Vyšetření dětských příbuzných

(při negativním pitevním nálezu) a při nálezu disekce hrudní aorty. Jedná se o většinou autosomálně dominantně dědičná onemocnění s vysokým rizikem postižení dalších rodinných příslušníků. Molekulární pitva spolu s kardiogenetickým vyšetřením prvostupňových příbuzných může odhalit genetickou příčinu úmrtí a poskytnout vysvětlení rodině a také přispět ke snížení rizika dalšího náhlého úmrtí v rodině. Smyslem molekulární pitvy tedy je, že v případě nálezu kauzální varianty DNA u zemřelého můžeme cíleným genetickým vyšetřením prvostupňových příbuzných (kaskádový rodinný screening) vybrat ty, kteří vlohu pro dané onemocnění také nesou a měli by být dlouhodobě v péči kardiologa. Naopak ti, kteří vlohu nenesou, nemusí být zbytečně zatěžováni celoživotním kardiologickým sledováním. Proto je důležité na možnou dědičnou příčinu NSS myslet, věnovat pozornost detailům v anamnéze a při fyzikálním vyšetření zemřelého, zajistit při pitvě materiál k DNA analýze a doporučit příbuzným kardiogenetické vyšetření. Klíčovou roli v zachytu případů NSS má lékař provádějící pitvu.

PODĚKOVÁNÍ

Podpořeno z programového projektu AZV Ministerstva zdravotnictví ČR s reg. č. NV18-02-00237.

PROHLÁŠENÍ

Autor práce prohlašuje, že v souvislosti s tématem, vznikem a publikací tohoto článku není ve střetu zájmů a vznik ani publikace článku nebyly podpořeny žádnou farmaceutickou firmou. Toto prohlášení se týká i všech spoluautorů.

LITERATURA

- Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazanti A, et al.** 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* 2015; 36 (41): 2793-2867.
- Ripperger T, Tröger HD, Schmidtke J.** The ge-

- netic message of a sudden, unexpected death due to thoracic aortic dissection. *Forensic Sci Int* 2009; 187: 1-5.
3. **Gago-Díaz M, Ramos-Luis E, Zoppis S, et al.** Postmortem genetic testing should be recommended in sudden cardiac death cases due to thoracic aortic dissection. *Int J Legal Med* 2017; 131: 1211-1219.
 4. **Winkel BG, Holst AG, Theilade J, et al.** Nationwide study of sudden cardiac death in persons aged 1-35 years. *Eur Heart J* 2011; 32: 983-990.
 5. **Semsarian C, Hamilton RM.** Key role of the molecular autopsy in sudden unexpected death. *Heart Rhythm* 2012; 9: 145-150.
 6. **Marian AJ, Braunwald E.** Hypertrophic cardiomyopathy: genetics, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis and therapy. *Circ Res* 2017; 121: 749-770.
 7. **Corrado D, Basso C, Judge DP.** Arrhythmogenic cardiomyopathy. *Circ Res* 2017; 121: 784-802.
 8. **McNally EM, Mestroni L.** Dilated cardiomyopathy: genetic determinants and mechanisms. *Circ Res* 2017; 121: 731-748.
 9. **Pinard A, Jones GT, Milewicz DM.** Genetics of thoracic and abdominal aortic diseases: aneurysms, dissections, and ruptures. *Circ res.* 2019; 124: 588-606.
 10. **Verhagen JMA, Kempers M, Cozijnsen L, Bouma BJ, Duijnhouwer AL, Post JG, et al.** Expert consensus recommendations on the cardiogenetic care for patients with thoracic aortic disease and their first-degree relatives. *Int J Cardiol* 2018; 258: 243-248.
 11. **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: 2441-2452.
 12. **Lahrouchi N, Raju H, Lodder EM, et al.** Utility of post-mortem genetic testing in cases of sudden arrhythmic death syndrome. *JACC* 2017; 69 (17): 2134-2145.
 13. **Marcondes L, Crawford J, Earle N, et al.** Long QT molecular autopsy in sudden unexplained death in the young (1-40 years old): lessons learnt from an eight year experience in New Zealand. *PLOS ONE* 2018; 1-17.
 14. **Tester DJ, Medeiros-Domingo A, Will ML, Haglund CM, Ackerman MJ.** Cardiac channel molecular autopsy: insights from 173 consecutive cases of autopsy-negative sudden unexplained death referred for postmortem genetic testing. *Mayo Clin Proc* 2012; 87(6): 524-539.
 15. **Basso C, Aguilera B, Banner J, et al.** Guidelines for autopsy investigation of sudden cardiac death: 2017 update from the Association for European Cardiovascular Pathology. *Virchows Arch* 2017; 471: 691-705.
 16. **Skinner JR, Winbo A, Abrams D, Vohra J, Wilde AA.** Channelopathies that lead to sudden cardiac death: clinical and genetic aspects. *Heart, Lung and Circulation* 2019; 28: 22-30.
 17. **Post-mortem in sudden unexpected death in the young: Guidelines on autopsy practice.** Prepared by the members of Trans-Tasman Response AGAinst sudden Death in the Young (TRAGADY). Endorsed by the Royal College of Pathologists of Australasia. Officially endorsed by the National Heart Foundation of New Zealand.
 18. **Erbel R, Aboyans V, Boileau C, et al.** 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The task force for the diagnosis and treatment of aortic diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2014; 35 (41): 2873-2926.
 19. **Pinard A, Salgado D, Desvignes JP, Rai G, Hanna N, Arnaud P, et al.** WES/WGS Reporting of Mutations from Cardiovascular „Actionable“ Genes in Clinical Practice: A Key Role for UMD Knowledgebases in the Era of Big Databases. *Hum Mutat* 2016; 37(12): 1308-1317.
 20. **Sepši M, Zeman M, Synková I, et al.** Náhlá srdeční smrt a její diagnostika. *Kardiolog Rev Int Med* 2017; 19(4): 247-250.
 21. **Zeman M, Sepši M, Vojtíšek T, Šindler M.** Suddenly deceased young individuals autopsied at the Department of forensic medicine, Brno - analysis. *Soud Lek* 2012; 57 (3): 44-47.

POKYNY PRO AUTORY

Aktuální pokyny pro autory jsou k dispozici na níže uvedených odkazech:

<http://www.soudnikarstvi.cz/wp-content/uploads/2014/04/3-Pokyny-pro-autory.pdf>

<http://www.soudnikarstvi.cz/wp-content/uploads/2014/04/3-Instructions-for-Authors.pdf>