

Mogući etiopatogenetski mehanizmi sindroma iznenadne dojenačke smrti

Possible etiopathogenetics mechanism of sudden infant death syndrome

Sanja Zaputović Brajnović, Alen Rožman, Elizabeta Horvatić, Dubravko Habek, Zora Zakanj*

Sažetak

Sindrom iznenadne dojenačke smrti je javnozdravstveni, klinički i sudskomedicinski problem s incidencijom od oko 1%. Današnja istraživanja podupiru teorije kroničnih nepovoljnih perinatalnih zbivanja poput velikih opstetričkih sindroma i pušenja, zatim postnatalnih zbivanja poput infekcije, pretjeranog utopljanja i pušenja, te potbušnog položaja spavanja. Izostanak kardiorespiracijskih autoresuscitacijskih mehanizama uzrok je naprasne smrti za koju je trebao zasigurno preduvjet tkivnog, odnosno receptorskog oštećenja.

Ključne riječi: sindrom iznenadne dojenačke smrti, etiopatogeneza, perinatalni čimbenici, postnatalni čimbenici

Summary

Sudden infant death syndrome is a public health, clinical and forensic problem with an incidence of about 1%. Today's research supports the theory of chronic adverse perinatal events such as large obstetric syndrome and prenatal smoking, then postnatal events such as infection, excessive warming and smoking and sleeping position. The absence of cardiorespiratory autoresuscitation mechanisms causes the sudden death which certainly needed a prerequisite of tissue or receptor defects.

Key words: sudden infant death syndrome, etiopathogenetics, perinatal factors, postnatal factors

Med Jad 2018;48(1-2):49-57

Uvod

Sindrom iznenadne dojenačke smrti (SIDS) ili naprasna (nenadana) smrt dojenčeta ili smrt u kolijevci (*engl. Sudden Infant Death Syndrome, crib death, cot death; njem. Plötzlicher Kindstod*) sinonimi su za naglu, nerazjašnjenu i neočekivanu smrt dojenčeta starosti do prve godine života.

Još je od antike poznato da naizgled zdrava dojenčad mogu umrijeti u snu bez očitog razloga. Biblija u prvoj *Knjizi kraljeva* spominje takvu smrt djeteta. Jednu od prvih poznatih obdukcija djeteta umrlog od SIDS-a izveo je dr. Fearn i objavio u časopisu *The Lancet* 1834. godine,¹ gdje je bio

frustriran nenalaskom uzroka smrti djeteta. No, i više od 180 godina nakon Fearnovoga članka, usprkos brojnim istraživanjima, pouzdanog odgovora još nema.² SIDS je predmet iscrpnih i opsežnih temeljnih, laboratorijskih i kliničkih multidisciplinarnih istraživanja s, prema dostupnim bazama podataka, više od 10.000 objavljenih stručnih članaka do sada.

Prva definicija SIDS-a potječe iz godine 1969. godine, revidirana je 1984., te ponovno 2004. kao „iznenadna i neočekivana smrt djeteta mlađeg od godinu dana dok spava, čiji razlozi ostaju neobjašnjeni i nakon odgovarajuće istrage”. Navedena odgovarajuća istraga odnosi se na detaljnu obdukciju, istragu mjesta naprasne smrti, provjeru eventualnih simptoma ili

* **Fakultet zdravstvenih studija Sveučilišta u Rijeci** (prof. dr. sc. Sanja Zaputović Brajnović, prim. dr. med.); **Opća bolnica Bjelovar**, Odjel objedinjenog hitnog prijama (Alen Rožman, bacc. med. techn.); **Opća bolnica „Dr. Tomislav Bardek“, Kopriivnica** Odjel za patologiju i citologiju, Odjel objedinjenog hitnog prijama, (doc. dr. sc. Elizabeta Horvatić, prim. dr. med.); **Klinička bolnica „Sveti Duh“, Zagreb**, Klinika za ginekologiju i porodništvo, **Hrvatsko katoličko sveučilište u Zagrebu** (prof. dr. sc. Dubravko Habek, prim. dr. med., prof. dr. sc. Zora Zakanj, prim. dr. med.)

Adresa za dopisivanje / *Correspondence address*: Prof. dr. sc. Dubravko Habek, prim., dr. med., Klinička bolnica „Sveti Duh“, Klinika za ginekologiju i porodništvo, Sveti Duh 64, 10000 Zagreb; e-mail. dubravko.habek@os.t-com.hr

Primljeno/*Received* 2017-01-22; Ispravljeno/*Revised* 2017-07-17; Prihvaćeno/*Accepted* 2017-08-22

oboljenja koje je dijete imalo prije smrti, te uvid u medicinsku dokumentaciju djeteta.³ Diferencijalna dijagnoza SIDS-a uključuje asfiksiju ili utapanje (gušenje), poremećaje srčanoga ritma (aritmiju), poremećaj elektrolita ili dehidraciju, trovanje, traumu, infekcije (pneumonija, sepsa, meningitis), kongenitalne malformacije i druga nagla klinička stanja.

Incidencija SIDS-a u svijetu je oko 1‰, pa tako i u Hrvatskoj,^{4,5} dok je novije nacionalno istraživanje Rožmana pokazalo incidenciju od 0,66‰ u Bjelovarsko-bilogorskoj županiji.⁶ Djeca Indijanaca i stanovnika Aljaske, te Afroamerikanci imaju 2-3 puta veći rizik od nastanka SIDS-a, koja iznosi 2-3‰. Od prvog do četvrtog mjeseca života umre 74% djece, a do šest mjeseci njih 92%,⁵ dok je u prvih mjesec dana života SIDS izuzetno rijedak. U 61% slučajeva radi se o muškoj djeci. Najveći rizik pronađen je kod nedonoščadi i djece s malom porođajnom težinom (djeca rođena s porođajnom težinom od 1000 do 1499 grama imaju 4 puta, a ona rođena s 1500 – 2499 grama 3 puta veću vjerojatnost za pojavu SIDS-a). Braća djeteta umrlog od SIDS-a imaju 5-6 puta povećan rizik, jednojajčani blizanci dva puta, a rizik da drugo dijete umre (u istoj obitelji) manji je od 1%. Može se javiti danju i noću, bilo gdje obzirom na mjesto smrti.^{2,3,7}

Do sada je objavljeno više studija o perinatalnim čimbenicima nastanka hipoksično-ishemičkih lezija mozga, kao što je perinatalna asfiksija, fetalni distres, pušenje u trudnoći, prijevremeni porođaj, hipertenzija u trudnoći i njihova poveznica sa SIDS-om.⁸

U preglednom radu prikazati će se današnje spoznaje o etiopatogenezi SIDS-a s osvrtom na dosadašnja istraživanja ovoga nerazjašnjenog tragičnog sindroma.

Poremećaji na razini ošita i dišnoga sustava

SIDS je po svojoj definiciji dijagnoza isključivosti, smrt dojenčeta bez jasnog i vidljivog uzroka, a prihvaćeno je da iznenadnoj smrti, koja nije rezultat traume, prethodi zatajenje cirkulacije ili respiracije.⁹

Opstrukcija gornjih dišnih putova najčešće je rezultat gubitka tonusa miškulature gornjih dišnih putova u suradnji s kontinuiranim pokretima ošita. Ti pokreti, zauzvrat, stvaraju ponavljajući negativan torakalni tlak, dovodeći do otežanog protoka zraka (zbog Venturijevog efekta – brzina protoka zraka se povećava, što je dijаметar cijevi manji).¹⁰ Atonija respiracijske miškulature gornjih dišnih putova (iznad razine ošita) može biti uzrokovana brzim prolaznim povišenjem krvnoga tlaka, što posljedično može imati neočekivane efekte na disanje. Ponavljajući opstruktivni događaji predstavljaju značajan rizik za

dijete zbog višestrukog izlaganja intermitentnoj hipoksiji s uzastopnim opstrukcijama, te zbog ponavljajućih ekstremnih promjena krvnoga tlaka. Opstrukcija može nastati i zbog atonije miškulature gornjih dišnih putova koja se javlja u REM fazi sna kada sva tjelesna miškulatura (osim očne miškulature i ošita) gubi svoj tonus.

Izostanak nagona disanja u miškulaturi gornjih dišnih putova, kao i ošita, centralna apnea, u središtu je zanimanja među teorijama o vjerojatnim uzrocima SIDS-a. Do nje može doći zbog nekoliko čimbenika disanja, kao što su: poremećaj osjetljivosti na CO₂ ili O₂, ili pak izostanka uporabe dahtanja koji je posljednji preostali mehanizam koji pomaže u borbi protiv hipoksije ubrzanjem frekvencije disanja (*engl. gasping*) koje se aktivira centrima u moždanom deblu. Budući da je to od vitalne važnosti, određivanje osnovnog pokretača tog neuromodulatornog procesa za disanje predmet je razumnog zanimanja. Otkriveno je da blokada serotoninских (5-HT) i drugih noradrenergičnih receptora potiskuje dahtanje,^{11,12} a ubrzano disanje je dovoljno samo po sebi povratiti normalnu količinu kisika u krvi.

Klinička ispitivanja, mjerenja frekvencije otkucaja srca i zabilješke o disanju (respiraciji) djece koja su potom podlegla SIDS-u, kao i životinjski modeli, snažno upućuju na insuficijenciju dišnoga sustava kao uzroka SIDS-a. Izostanak bilo kakvog vidljivog defekta ili abnormalnosti u građi pluća ili inspirijskih mišića vodio je u zaključak da je zastoj disanja kod SIDS-a uzrokovan poremećajem autoregulacije disanja¹³ ili opstrukcijom gornjih dišnih putova.¹⁴ Hipoteza o disfunkcionalnom respiracijskom kontrolnom centru ne objašnjava poznate značajke SIDS-a, a mnogobrojne studije nisu otkrile neke značajne respiratorne abnormalnosti u djece preminule od SIDS-a. Studije su pokazale da okluzija gornjeg dišnoga sustava nije pospješujući čimbenik za nastanak SIDS-a, te da je opstrukcijska apnea kao uzrok SIDS-a vrlo upitna. Hipoteza o respiratornom zatajenju kao uzroku SIDS-a danas je prihvaćena od strane mnogih istraživača, iako do sada nije objašnjen niti jedan uvjerljivi mehanizam koji dovodi do toga zatajenja.¹⁵

Slabost dišne miškulature jedan je od najčešćih uzroka akutne respiracijske insuficijencije i apneje.¹⁶ Stručnjaci se slažu da je ošit *locus minoris resistentiae* kod SIDS-a. Dojenčad ima slabo razvijenu pomoćnu respiracijsku miškulaturu i ošit je odgovoran za većinu akcija disanja: uzimajući u obzir proporcije dobije se da, primjerice, normalno novorođenče koje teži 3 000 grama ima ošit težine 12 grama i debljine 2 milimetra. Približno iste dimenzije primijećene su u nedonoščadi koja teže između 1260 – 2100 grama i imaju debljinu ošita između 1,09 (± 0,08) i 1,74 (± 0,04) mm.¹⁷

Povećanje morfometrije ošita u izravnoj je vezi s respiracijskom snagom i normalna novorođenčad dostižu maksimalni transdijafragmalni pritisak kao odrasli s približno šest mjeseci starosti.¹⁸ Ošit je kod male djece strukturalno nezrel i značajno podložniji zamoru, nego potpuno razvijeni (zamor se javlja kad je potrošnja ATP-a u mišiću veća od njegove proizvodnje; mišićno tkivo gubi sposobnost kontrakcije). Što je dijete mlađe, to je manji oksidativni kapacitet respiracijskih mišića i veći rizik od pojave zamora istih, prvenstveno ošita. To je možda objašnjenje zbog čega djeca sa smanjenom porođajnom težinom ili nedonoščad imaju do četiri puta veći rizik za nastanak SIDS, nego normalna novorođenčad. Muller i kolege tvrde da su donesena i nedonešena novorođenčad vrlo blizu praga pojave zamora ošita.¹⁹ Respiracijski mišići djeteta nisu potpuno spremni nositi se s opterećenjem, pa se jasni znaci zamora disanja očituju ako je dijete pod opterećenjem.

Ključni argument hipoteze zatajenja funkcije ošita je upravo to da čak i najmanja infekcija može uzrokovati značajnu ili naglu redukciju snage ošita. Respiracijski mišići mogu oslabiti iz dva razloga: zbog redukcije njihove mišićne mase ili zbog smanjenja sposobnosti za respiraciju.²⁰ Gubitak mišićne mase često je rezultat neke maligne ili kronične bolesti, dok je smanjenje sposobnosti respiracijskih mišića vezano uz akutna stanja, kao npr. pojavu sepse u kojoj mišićna snaga značajno može oslabiti unutar nekoliko sati, uz dokaze koji upućuju da razne infekcije mogu uzrokovati značajan pad respiracijske snage ošita. I najmanje infekcije mogu dovesti do toga bez utjecaja na mišićnu masu ili histologiju mišića. Godine 1977. dokazano je da akutne infekcije mogu dovesti do značajne redukcije snage skeletnih mišića ošita i pomoćnih respiracijskih mišića, dok se to ne događa sa srčanim mišićem.^{21,22} Tako je eksperimentalno dokazano da značajna redukcija snage ošita nastaje nakon injekcije endotoksina, bronhopneumonije, septičkog peritonitisa, parazitne infekcije, te patogenima i to: *Escherichia coli*, grupa B *Streptococcus*, *Streptococcus pneumoniae* (S), *Pseudomonas aeruginosa*, *Bordetellom pertussis*, *Phlebovirus*, kao i drugim čimbenicima povezanim s infekcijama gornjeg respiratornog trakta.²³⁻²⁵ Studije na životinjama otkrile su da sepsa inducirana *Streptococcus pneumoniae* ili *E. coli* koja ne uzrokuje promjene u krvnom tlaku, serumskim elektrolitima ili acidobaznom statusu, uzrokuje znatno oštećenje i disfunkcionalnost ošita.²⁶ Važno je razumjeti da stupanj redukcije snage ošita ne ovisi samo o intenzitetu infekcije, već i o imunološkom stanju i razvijenosti respiracije.^{25,27} Infekcije mogu reducirati snagu respiracijskih mišića čak za 50%

unutar 24 sata, te dovesti do zastoja disanja.²⁷ Slabost ošita i pomoćne respiracijske muskulature akutno je i privremeno zbivanje, pa se funkcija ošita relativno brzo može u potpunosti oporaviti, što možda objašnjava zašto djeca žrtve SIDS-a ne pokazuju znakove insuficijencije respiracije neposredno prije same smrti.²⁸ Začuđujuće je i to da patofiziološke implikacije o infekcijama uzrokovanoj slabosti dijafragme nisu do sada razmatrane u kontekstu SIDS-a, iako se zna da novorođenčad ima nerazvijene i potencijalno ranjive respiracijske mišiće.

Poremećaji kardiovaskularnih mehanizama

Kardiovaskularni kolaps može biti uzrokom zbivanja koja dovode do SIDS-a temeljen dokazima utvrđenima promatranjem djece umrle od SIDS-a u danima prije tragičnog događaja, kao i neposredno prije same smrti.^{29,30} Nalazi kod takve djece uključuju visoku incidenciju pojave tahikardije / bradikardije (inicijalna simpatička aktivnost nakon koje uslijedi parasimpatička aktivnost) neposredno prije centralnoga zastoja disanja. Kardiovaskularni kolaps je predložen kao objašnjenje u rijetkim slučajevima SIDS-a, i to u onim slučajevima gdje je regulacija krvnoga tlaka bila poremećena neposredno prije smrti djeteta.³¹ Znaci poremećaja rada autonomne inervacije pojavljuju se nekada danima ili čak tjednima prije smrti i to kao epizode tahikardije, poremećaja u EEG-u, obilnoga znojenja (zbog aktivacije simpatikusa) i smanjenja frekvencije srca u vezi s disanjem.³² K tome, potrbušni položaj djeteta umanjuje uspješnost organizma da se bori protiv hipotenzije, koči frekvenciju srčane akcije i disanja, pogotovo ako iz toga položaja dijete pokušava podići glavicu.^{32,33}

Najčešći proces koji dovodi do kolapsa kardiovaskularnog sustava je aritmija s prirođenim produljenim QT intervalom (mutacija je u bilo kojem od nekoliko gena koji enkodira srčane ionske kanale). Mogućnost pojave produljenih QT intervala povećava se s pojačanom aktivnošću simpatikusa, što može dovesti do pojave aritmija (*torsades de pointes*) koje mogu prijeći u fatalnu ventrikularnu fibrilaciju.³⁴ Približno 10% djece umrle od SIDS u Norveškoj imalo je genetsku predispoziciju za produljeni QT interval,³⁵ dakle moguće je da je znatan dio slučajeva SIDS-a povezan s aritmijama, no to zahtijeva daljnje molekularno istraživanje. Važnu ulogu u regulaciji disanja i srčane frekvencije podržavaju i moždano deblo, te pojedine regije maloga mozga. Dokazano je da oštećenje *nucleus fastigii* može uzrokovati smrt od hipotenzije u pokusnih životinja.³⁶ U jednoj se drugoj studiji otkrilo da je 4,3% djece umrle od SIDS-a imalo patološke mutacije gena s posljedicom produljenoga

QT intervala.³⁷ Pretpostavlja se da je riječ o genetskoj mutaciji koja ima utjecaja na repolarizaciju srca. Kod neke djece taj je interval dulji od normalnoga, pa je veći rizik aritmije, a to bi moglo izazvati iznenadnu smrt u prvoj godini života, pa je American Heart Association preporučivao uvođenje elektrokardiograma kao probira za svu novorođenu djecu. Sindrom dugog QT-a javlja se 1:2.500 i može se liječiti tako da bi se isključili barem oni slučajevi SIDS-a kojima je to uzrok, a i smrtni slučajevi istoga podrijetla tijekom kasnijega razvoja. Budući da se radi o nasljednom poremećaju, mogli bi se podvrći pregledu i rođaci djeteta (roditelji, braća, sestre, bratići, nećaci), kako bi se vidjelo jesu li prijenosnici, a ako jesu, da se odredi potrebni nadzor i terapija.

Istraživački tim sa Sveučilišta u Strasbourgu vjeruje, pak, da je SIDS izazvan pogriješkom u regulaciji frekvencije srca uzrokovanom pretjeranom ekspresijom muskarinskih receptora u srcu novorođenčadi. Radili su na obdukcijским i krvnim uzorcima osamnaestero djece koja su umrla od SIDS-a, a kontrolna grupa sastojala se od 19 uzoraka djece koja su umrla na drugi način, nepovezan sa srčanim problemima, a starost im je bila između jednog i devet mjeseci. Testovi vezanja selektivnog muskarinskog liganda [3H]NMS pokazali su da je B_{max} vrijednost dvostruko povećana kod SIDS-a, a prosječno je bila znatno povećana i razina aktivnosti eritrocitne acetil-kolinesteraze. To je navelo istraživače da povjeruju da je u slučaju SIDS-a parasimpatikus isuviše aktivan, te da može previše usporiti rad srca.³⁸

Tijekom prošloga desetljeća počele su se vršiti postmortalne genetske analize djece umrle od SIDS-a (tzv. molekularne obdukcije), koje su otkrile veliki broj mutacija ionskih kanala koje su povezane s aritmijama, Brugada sindromom, produljenim ili skraćenim QT intervalom (ionske kardijalne kanalopatije). Mutacije su nađene u genima koji enkodiraju elektrolite kalij, natrij i kalcij, kao i u genima koji definiraju metabolizam u tim ionskim kanalima, i to kod svakog petog djeteta umrlog od SIDS-a.³⁹ Smatra se da 5-10% slučajeva SIDS-a uzrokuju upravo ti mehanizmi. Na temelju toga istraživači preporučuju genetsku obradu roditelja takve djece.

Neki autori kao moguće uzročnike kardiovaskularne insuficijencije povezane sa SIDS-om navode: virusni miokarditis, kongenitalnu aortnu stenozu, endokardijalnu fibroelastozu, histocitoidnu kardiomiopatiju, kongenitalni srčani blok (koji je asociran uz majčin lupus eritematosus) i aritmogenu displaziju desnog ventrikla, te kateholaminergičnu polimorfnu ventrikularnu tahikardiju (CPVT) koja može prijeći u aritmiju i naglu srčanu smrt.⁴⁰⁻⁴²

Važna je činjenica u razumijevanju SIDS-a da kardiovaskularni i respiracijski zastoji ne isključuju jedan drugoga, naprotiv, oni su zasigurno u interakciji.

Infekcije i SIDS

Teorija da infekcije uzrokuju SIDS nije nova, no 2002. godine identificiran je specifični protein iz bakterije *E. Coli*, nazvan kurlin, koji je nađen u ispitnom uzorku od 68 slučajeva SIDS-a u omjeru od 100%, dakle kod svih žrtava SIDS-a.⁴³ U tkivu djeteta preminulog od SIDS-a traži se topivi kurlin antigen (*CsgA*). Serum dobiven od žrtava SIDS-a je letalan za pileći embrij i laboratorijske miševе.⁴⁴ Bakterijska infekcija uzrokuje sistemski odgovor organizma uslijed prisustva bakterija ili njihovih toksina. Endotoksin ili gram-negativna bakterija potiče otpuštanje medijatora upale i citokina, kao što su TNF- α , IL-1, IL-2, IL-6 i proteine akutne faze koji sudjeluju u koagulaciji krvi. Svi oni zajedno induciraju proizvodnju jakog vazodilatatora – dušičnog oksida (NO), koji vodi u jaku sistemsku vazodilataciju. Ta vazodilatacija povećava venski prostor i uzrokuje relativnu hipovolemiju, što povećava frekvenciju otkucaja srca. Cirkulirajući toksini i medijatori upale mogu djelovati na smanjenje srčane akcije tako da smanjuju kontraktilnost srca. Uz nezrelost struktura u moždanom deblu, koje nije sposobno adekvatno odgovoriti na ove nokse, ova teorija je logična.

Sistemske infekcije organizma pokazuju dosljednu sličnost s patogeneom SIDS-a i mogu uzrokovati značajno smanjenje mitohondrijske funkcije (stvaranje ATP-a) u mišićnom tkivu ošita.⁴⁵ Postoji nebrojeno dokaza da stvaranje slobodnih radikala igra glavnu ulogu u miopatiji uslijed infekcije i oštećuje funkciju mitohondrija. Infekcija dovodi do značajne promjene u oksidativnoj fosforilaciji i inducira selektivnu depleciju nekoliko transportnih lanaca elektrona u respiracijskom mišiću.²⁰ Novorođenčad i nedonoščad posebno su podložna oksidativnom stresu zbog toga što su izložena visokoj koncentraciji kisika i imaju reducirane antioksidativne obrambene mehanizme, te visoke koncentracije slobodnoga željeza koje su potrebne za Fentonovu reakciju. Postojeći dokazi upućuju na to da infekcije mogu pokrenuti brze ili duboko-djelujuće alteracije u mitohondrijskoj funkciji ošita i ozbiljno poremetiti njezin energetskei metabolizam. Poremećaj rada epifize i poremećeni metabolizam mitohondrija povezani su sa SIDS-om.⁴⁶

Sturner i suradnici ispitivali su razinu melatonina u ventrikularnoj cerebrospinalnoj tekućini u slučajevima SIDS-a, te pronašli znatno manje razine melatonina u djece umrle od SIDS-a. Otkrili su i da je razina serotonina znatno smanjena smatrajući da treba

provesti daljnja istraživanja u smjeru triptofan-serotonin-melatoninske koncentracije u serumu djece umrle od SIDS-a.⁴⁷ Melatonin je mala amfifilna molekula koja se biosintetizira iz triptofana. Serotonin se pak konvertira u melatonin u epifizi pomoću arilalkilamine N-acetiltransferaze i hidroksiindole-O-metiltransferaze, a melatonin se u brojnim neovisnim ispitivanjima pokazao učinkovit u suzbijanju oksidativnoga stresa. On je vrlo učinkovit antioksidant i „lovac“ slobodnih radikala koji značajno može smanjiti mogućnost kolapsa mitohondrija, te očuvati funkciju i preživljavanje stanice. U kliničkim se ispitivanjima otkrilo da melatonin smanjuje oksidativni stres u novorođenčadi sa sepsom, distres sindromom ili drugim stanjima. Novorođenčad ima znatan manjak melatonina između drugog i četvrtog mjeseca života.⁴⁸

Položaj spavanja i utjecaj na respiracijsku muskulaturu

Nakon preporuka Svjetske zdravstvene organizacije, vezano uz prednosti spavanja dojenčeta na leđima u odnosu na potrbušni položaj, a sa svrhom prevencije SIDS-a, došlo je do pada pojavnosti u svijetu i to od 40% (Argentina) do 83% (Irska),⁴⁹ iako SIDS i dalje pogađa i djecu koja spavaju na leđima. Neki autori smatraju da je do tog pada pojavnosti došlo zbog uspješne kampanje *American Academy of Pediatrics (AAP) – Back To Sleep*, koja je dala niz preporuka vezano uz prevenciju SIDS-a, uključujući i kampanju protiv pušenja, dok drugi misle da je to zbog preciznijeg dijagnosticiranja uzroka smrti (eliminacija dijagnoze SIDS-a kod pojedinih slučajeva jer je utvrđen pravi uzrok smrti, npr. aritmija uslijed kongenitalno produženog QT intervala). Utjecaj položaja spavanja na trbuhu detaljno je istražen. Hipotezu da potrbušni položaj preopterećuje ošit istražili su Rehan i suradnici^{6,50} u studiji na šestnaestero zdrave djece, koja je pokazala da je u tom položaju ošit puno tanji i kraći na krajevima inspirijskog i ekspirijskog plućnog volumena. Zaključili su da je povećanje volumena pluća u tom položaju 15 do 30%, što dovodi do redukcije snage ošita za 40 do 50%. Primjećeno je i povećanje kretanja prsnoga koša do 66% uslijed elastičnosti prsnoga koša novorođenčadi koji je pretežno hrskavične građe, što je vjerojatno rezultat pojačanog rada ošita u nastojanju da održi normalan tlak disanja. U kombinaciji s nekom infekcijom potrbušni položaj zasigurno može povećati rizik za pojavu SIDS-a. Postoji istraživanje koje je pokazalo da djeca koja promijene položaj spavanja tijekom noći i ostanu u potrbušnom položaju imaju 37 puta veću vjerojatnost za pojavu SIDS-a, nego ona

djeca koja cijelu noć spavaju u tom položaju. Isto je istraživanje otkrilo da bočni položaj ima udvostručeni rizik za SIDS, dok je s druge strane u leđnom položaju povećan rizik od gastro-ezofagealnog refluksa.^{6,51}

U potrbušnom položaju može doći do ponovnog udisanja izdahnutog zraka, što dovodi do povećane koncentracije CO₂ u krvi, a samim tim i do asfiksije (saturacija kisika pada ispod 85%, a kad dostigne razinu od 30 - 40% mozak je u teškoj hipoksiji), dolazi do hipoksične kome i pokušaj autoresustitacije je često bezuspješan, te se stoga vjeruje da spavanje na leđima smanjuje vjerojatnost pojave SIDS-a.⁵² Drugi mehanizam koji se uzima kao vjerojatan je i to da dijete zbog neke kongenitalne ili stečene greške nije u mogućnosti refleksno postaviti glavu u takav položaj koji bi omogućio slobodnu izmjenu plinova kod disanja (oštećen senzor za detekciju CO₂ ili O₂, manjkava integracija osjetila s pripadajućim motoričkim refleksima). Upravo je to danas glavni cilj istraživanja s naglaskom na neurotransmitterske sisteme koji su uključeni u tu transdukciju signala (uključujući prenatalnu izloženost duhanskom dimu koji može oštetiti ili modificirati razvoj tih neurotransmitera).^{6,52}

Ideja da utopljanje i pregrijavanje djeteta uzrokuje SIDS dolazi na temelju podataka iz zemalja gdje je uobičajeno oblačiti djecu u više slojeva odjeće ili pokrivanje djece teškim pokrivačima tijekom zime.⁵³ Činjenica da je lice glavni eliminator prekomjerne tjelesne temperature u djece koji neće moći izvršiti tu funkciju ako je pokriveno i u potrbušnom položaju, navodi na zaključak da vrlo lako može doći do toplinskog udara koji sam po sebi može uzrokovati SIDS (vazodilatacija povezana s pregrijavanjem otežava kompenzaciju sniženog krvnoga tlaka ako je dijete u potrbušnom položaju). U kombinaciji s udisanjem izdahnutog zraka ta je vjerojatnost još veća. Primijećena je i pojava bradikardije petnaestak sekundi nakon pojave hipoksije, kao i nemogućnost autoresuscitacije, no cijeli taj mehanizam nije jasan. Važno je naglasiti da incidencija SIDS-a nije povećana tijekom ljetnih mjeseci kada su velike vrućine, što upućuje na to da toplinski udar nije glavni uzrok SIDS-a, a nije ni objašnjen patofiziološki mehanizam koji bi doveo do smrti u tom slučaju. Zagovornici ove teorije vjeruju da toplinski udar možda i nije povezan sa stvarnim povišenjem tjelesne temperature. Ne treba zaboraviti da povišena tjelesna temperatura pogoduje razvoju bakterija i njihovih toksina.^{6,29,54}

SIDS obično nastupa između ponoći i šest sati ujutro, no nepoznato je zašto je to tako. Treba imati na umu da novorođenče spava čak do 20 sati dnevno, što dovodi u uzročnu vezu SIDS i spavanje. Nedonošeno dijete provede čak do 80% svoga spavanja u REM fazi

(u REM fazi dolazi do blage desinhronizacije EEG-a, dok zdravo novorođenče to čini svega 38%). Poznato je da su u REM fazi interkostalni respiracijski mišići neaktivni i gube svoj tonus, što zasigurno utječe na funkciju disanja i to na način da oni podupiru torakalnu hrskavičnu stijenkku prilikom disanja, što je vrlo važno da se ne gubi volumen pluća za respiraciju (ako interkostalni mišići ne podupiru toraks, značajan dio snage ošita se gubi u nastojanju da to kompenzira, što ide na štetu udahnutog volumena zraka). Pri tome može doći do zamora ošita, a samim time do slabije oksigenacije, hipoksije i zastoja disanja.^{29,54}

Središnji živčani sustav i model trostrukoga rizika u SIDS-a

Filliano i Kinney 1994. godine predstavili su svoju teoriju trostrukoga rizika u kojoj navode da je SIDS rezultat tri preklapajuća čimbenika: osjetljivo novorođenče, kritičan razvojni stadij u kontroli homeostaze i vanjski stresor. Oni smatraju da se SIDS javlja kod djece koja su u osnovi osjetljiva (bilo zbog genetskog poremećaja ili poremećaja u strukturi moždanoga debla), koja dožive neki okidač (opstrukcija protoka zraka kod disanja, infekcija ili izloženost duhanskom dimu majke) i to u osjetljivom razvojnom razdoblju centralnoga živčanoga ili imunosnoga sustava.⁵⁵ Iako su i ranije postojale slične teorije, Filliano i Kinney prvi su naglasili važnost prenatalnoga oštećenja moždanoga debla i važnost poremećaja neurotransmiterskih sustava.⁵⁵ Još je 1983. godine pronađena reaktivna gliozna moždanoga debla u 10 od 45 slučajeva SIDS, što iznosi 22%.⁵⁶

Kinney je iznio jednu studiju od 41 slučaja SIDS-a gdje u samo dva slučaja nalazi izoliranu hipoplaziju *nucleus arcuatus*.⁵⁷ U oko 89% obduciranih žrtava SIDS-a perzistiraju retikularne niti u području ponsa i medule, a u oko 50% slučajeva pronađe se povećani broj astroglije u području moždanoga debla, što govori o nedostatnoj histogenezi mozga induciranoj hipoksijom, najvjerojatnije tijekom prenatalnoga razdoblja.^{58,59} Potrebno je najmanje četiri dana da se razvije astrogliozna, dakle to nije akutni događaj, već dugotrajniji kronični poremećaj koji prethodi SIDS-u.⁶⁰ Smatra se da SIDS uključuje neurološki kompromitiranu novorođenčad koja nemaju razvijene kompenzacijske mehanizme tijekom spavanja, a koja su tijekom fetalnoga života imala hipoksične inzulte i alteracije neurotransmiterskih receptora u regijama mozga, odgovorne za kardiovaskularnu kontrolu. Na središnjem se živčevlju vide promjene koje su rezultat perinatalne protrahirane hipoksije (perzistencija retikularnih niti u ponsu i meduli, astroglija u moždanome deblu, gliozna jezgara moždanih živaca, defekti neurotransmiterskih receptora,

neuralna apoptoza, mikrotromboze, hipoplazija *nucleus arcuatus*, subkortikalna leukomalacija, te hipoksično-ishemične promjene). Obdukcijom umrle djece od SIDS-a Storm i sur.^{8,58} pronašli su proces glioze u moždanom deblu, što bi, uz obdukcijski nalaz fibroelastoze endokarda, bila potvrda protrahirane perinatalne hipoksije.⁵⁹

Ostale teorije i sindrom paralize uslijed straha (the fear paralysis reflex)

Radi se o specifičnom području, ventralnoj meduli, koja sadrži serotonergične neurone koji inerviraju strukturu moždanoga debla i produžene moždine važne za održavanje homeostaze respiracije, krvnoga tlaka, termoregulacije i pobudenosti općenito. Greška tih serotonergičnih neurona da održe ili proizvedu odgovarajuće homeostatičke odgovore na životno ugrožavajuće čimbenike (asfiksija, hipoksija, hiperkapnija) tijekom spavanja, može dovesti do pojave SIDS-a.⁶¹ Provedeno je nekoliko studija u kojima su otkrivene morfološke ili biokemijske manjkavosti neurona ventralne medule, poput imaturnosti, tj. znate građe neurona djece preminule od SIDS-a. Manjak serotonina ili broja serotonergičnih neurona u tijelu dovodi do niza poremećaja (depresije, agresije, prisilnoga ponašanja, poremećaja spavanja, bradikardije, dok je u pokusu sa životinjama izostala reakcija vazokonstrikcije u koži i potkožju, što je dovelo do hipotermije). Autori vjeruju kako je to jedan od osnovnih mehanizama koji uzrokuje SIDS.^{61,62}

Za razliku od svih ostalih teorija (razne infekcije, toksini, poremećaji u neurotransmiterima itd.), teorija sindroma paralize uslijed straha (*fear paralysis reflex*) predstavlja mogući okidački mehanizam SIDS-a. To je atavistički refleks urođen svim životinjama, koji se evocira strahom uslijed neke prijeteće situacije. Važni stimulanzi koji bi mogli biti od važnosti kod novorođenčadi su iznenadni i nepoznati zvukovi, odvajanje od majke i obitelji ili iznenadno izlaganje nepoznatom okruženju. Glavne karakteristike odgovora na ove stimulanse su trenutna motorička paraliza (produljena ili generalizirana ukočenost tijela), neodgovaranje na druge podražaje, isprekidana i duboka bradikardija koja se može razviti u asistoliju i fatalne aritmije. Mada ova teorija nije dovoljna sama po sebi, autori smatraju da, uz kombinaciju s drugim dokazanim čimbenicima (genetski, pušenje majke prenatalno i postnatalno), može biti važan okidač pojave SIDS-a, koji se, otkriven na vrijeme, može izbjeći. Ovaj refleks, kao i svaki drugi centralni refleks, ne ostavlja tragove u organizmu, što objašnjava često negativne nalaze na obdukcijama.⁶³

Zaključak

SIDS je i dalje značajan javnozdravstveni problem s brojnim mogućim teorijama koje se isprepliću. Do sada se govori o oko četrdesetak mogućih uzroka SIDS-a, što čini istraživanja i dokaz mogućih etiopatogenetskih čimbenika teškim i kompliciranim.⁶ Mogući uzroci koji se najviše spominju su sljedeći:

- Demografski čimbenici: nizak socioekonomski status roditelja, posebno majke, neobrazovane majke, samohrane majke (neka su istraživanja i statistički podaci pokazali da je pojavnost SIDS-a čak do 50% veća ako je dijete bilo bez oca).⁶⁴
- Prenatalni čimbenici: trudnice mlađe od 20 godina, trudnice starije od 35 godina, kratki razmak između trudnoća, multipla trudnoća, multiparitet, preeklampsija/eklampsija, eventualne komplikacije u trudnoći, nedonošenost, niska porođajna težina, intrauterini zastoj rasta, uteroplacentalna insuficijencija, abuzus opijata i alkohola, pušenje u trudnoći, urinarna infekcija majke, hipotireoza, debljina majke, anemija majke.⁸
- Postnatalni čimbenici: neadekvatna njega i ishrana dojenčeta, pušenje, položaj spavanja djeteta, pretjerano oblačenje i utopljanje dojenčeta, mekana podloga za spavanje i jastuk, plišane igračke, dijeljenje kreveta s drugim ukućanima, godišnje doba, virusna ili gastrointestinalna infekcija unazad nekoliko dana, izostanak dojenja, neprovođenje pasivne imunizacije, poremećaji respiracijske muskulature, genetski čimbenici (polimorfizam serotonin transportnog gena 5-HTT).⁶⁵

Prema današnjim spoznajama, očito se radi o sindromu koji je posljedica nekoliko čimbenika koji su međusobno jako različiti, a povezani su s nepovoljnim prenatalnim i postnatalnim zbivanjima. Protrahirana intrauterina hipoksija ili opetovani hipoksični inzulti tijekom fetalnoga života zasigurno i dokazano ostavljaju posljedice na razvitak mozga kao najosjetljivijeg tkiva na hipoksiju, mada u fetalnom i ranom neonatalnom razdoblju postoje dobro razvijeni defanzivni mehanizmi za obranu od hipoksije i mehanizmi moždane plastičnosti. Ultrastrukturne promjene u moždanom jezgama (glioza, apoptoza, nezrelost struktura), defekti u neurotransitorskim receptorima, napose onim serotoninergičkim, hiperplazija karotidnog tjelešca, te povećana celularna gustoća parenhima pluća vide se u većine djece umrle od SIDS-a. Lokalni biohumoralni odgovor na

prolongirano intrauterino hipoksično stanje očituje se u povećanoj koncentraciji raznih biokemijskih medijatora, poput hipoksantina, citokina, eritropoetina i drugih, što tumači da je posrijedi bilo dulje razdoblje izlaganja tkiva na hipoksiju.^{1-10,14-18}

Stoga je za nastanak SIDS-a nužno prethodno oštećenje regulacijskih mehanizama, što kod ponovnih izlaganja hipoksiji izostane učinak autoresuscitacije na možebitnu prolongiranu ekspiracijsku apneju i hipoventilaciju, a uz ostale postojeće čimbenike rizika, pokreće kaskadu akutne kariorespiracijske insuficijencije, te nastupa naprasna smrt.

Literatura

1. Fearn SW. Sudden and unexplained death of children Lancet 1834.;23:246.
2. Kinney HC, Thach BT. The sudden infant death syndrome. N Engl J Med 2009;361:795-805.
3. Willinger M, James LS, Catz C. Defining the sudden infant death syndrome (SIDS): deliberations of an expert panel convened by the National Institute of Child Health and Human Development. *Pediatr Pathol.* 1991;11:677-684.
4. Švel I, Marušić Della Marina B, Pirkić A, Strinović B. Učestalost iznenadne smrti dojenčeta na području gradske zajednice općina Zagreb. *Arhiv ZMD.* 1984; 28:2-105.
5. Habek D, Živko M, Kulaš T, Selthofer R. Sudden infant death syndrome and perinatal risk. *J Perinat Med.* 2005;33 Suppl I;261.
6. Rožman A. Sindrom iznenadne dojenačke smrti u Bjelovarsko-bilogorskoj županiji od 1991.-2011. Diplomski rad. Studij sestinstva Visoke tehničke škole u Bjelovaru, 2013.
7. Michael JC. Sudden infant death syndrome: risk factors and risk reduction strategies. Official reprint from UpToDate, Jun 12, 2012.
8. Habek D, Habek JC, Jugović D, Salihagić A. Intrauterina hipoksija i sindrom iznenadne dojenačke smrti. *Acta Med Croatica.* 2002;56:109-18.
9. Hunt CE. The cardiorespiratory control hypothesis for sudden infant death syndrome. *Clin Perinatol.* 1992; 19:757-71.
10. Remmers JE, deGroot WJ, Sauerland EK, Anch AM. Pathogenesis of upper airway occlusion during sleep. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol.* 1978; 44:931-938.
11. Tryba AK, Pena F, Ramirez JM. Gasping activity in vitro: a rhythm dependent on 5-HT_{2A} receptors. *J Neurosci.* 2006;26:2623-2634.
12. Toppin VA, Harris MB, Kober AM, Leiter JC, St-John WM. Persistence of eupnea and gasping following blockade of both serotonin type 1 and 2 receptors in the in situ juvenile rat preparation. *J Appl Physiol* 2007;103:220-227.
13. Fleming PJ, Levine MR, Long AM, Cleave JP. Postneonatal development of respiratory oscillations. *Ann N Y Acad Sci.* 1988;533:305-13.

14. Thach BT. The role of respiratory control disorders in SIDS. *Respir Physiol Neurobiol.* 2005;149:343-53.
15. Guntheroth WG, Spiers PS. The triple risk hypotheses in sudden infant death syndrome. *Pediatrics.* 2002;110:e64.
16. Rochester DF. Respiratory muscles and ventilatory failure: 1993 perspective. *Am J Med Sci.* 1993;305:394-402.
17. Rehan VK, Laiprasert J, Wallach M, Rubin LP, McCool FD. Diaphragm dimensions of the healthy preterm infant. *Pediatrics.* 2001;108:E91.
18. Nichols DG. Respiratory muscle performance in infants and children. *J Pediatr.* 1991;118:493-502.
19. Muller NL, Bryan AC. Chest wall mechanics and respiratory muscles in infants. *Pediatr Clin North Am* 1979;26:503-16.
20. Callahan LA, Supinski GS. Sepsis-induced myopathy. *Crit Care Med.* 2009;37:S354-67.
21. Supinski GS, Ji X, Callahan LA. The JNK MAP kinase pathway contributes to the development of endotoxin-induced diaphragm caspase activation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2009;297:R825-34.
22. Supinski G, Nethery D, Nosek TM, Callahan LA, Stofan D, Di Marco A. Endotoxin administration alters the force vs. pCa relationship of skeletal muscle fibers. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2000;278:891-6.
23. Fujimura N, Sumita S, Aimonio M, et al. Effect of free radical scavengers on diaphragmatic contractility in septic peritonitis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162:2159-65.
24. Drew JS, Farkas GA, Pearson RD, Rochester DF. Effects of a chronic wasting infection on skeletal muscle size and contractile properties. *J Appl Physiol.* 1988;64:460-5.
25. Divangahi M, Matecki S, Dudley RW, et al. Preferential diaphragmatic weakness during sustained *Pseudomonas aeruginosa* lung infection. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169:679-86.
26. Lanone S, Taillé C, Boczkowski J, Aubier M. Diaphragmatic fatigue during sepsis and septic shock. *Intensive Care Med.* 2005;31:1611-17.
27. Supinski GS, Wang W, Callahan LA. Caspase and calpain activation both contribute to sepsis-induced diaphragmatic weakness. *J Appl Physiol.* 2009;107:1389-96.
28. Scott CB, Nickerson BG, Sargent CW, Dennies PC, Platzker AC, Keens TG. Diaphragm strength in near-miss sudden infant death syndrome. *Pediatrics.* 1982;69:782-4.
29. Harper RM. Sudden infant death syndrome: a failure of compensatory cerebellar mechanisms? *Pediatr Res.* 2000;48:140-142.
30. Meny RG, Carroll JL, Carbone MT, Kelly DH. Cardiorespiratory recordings from infants dying suddenly and unexpectedly at home. *Pediatrics.* 1994;93:44-49.
31. Ledwidge M, Fox G, Matthews T. Neurocardiogenic syncope: a model for SIDS. *Arch Dis Child.* 1998;78:481-483.
32. Schechtman VL, Harper RM, Kluge KA, Wilson AJ, Hoffman HJ, Southall DP. Cardiac and respiratory patterns in normal infants and victims of the sudden infant death syndrome. *Sleep.* 1988;11:413-424.
33. Yiallourou SR, Walker AM, Horne RS. Prone sleeping impairs circulatory control during sleep in healthy term infants: implications for SIDS. *Sleep.* 2008;31:1139-1146.
34. Kinney HC, Thach BT. The sudden infant death syndrome. *N Engl J Med.* 2009;361:795-805.
35. Schwartz PJ. Cardiac sympathetic innervation and the sudden infant death syndrome. A possible pathogenetic link. *Am J Med.* 1976;60:167-172.
36. Lutherer LO, Lutherer BC, Dormer KJ, Janssen HF, Barnes CD. Bilateral lesions of the fastigial nucleus prevent the recovery of blood pressure following hypotension induced by hemorrhage or administration of endotoxin. *Brain Res* 1983;269:251-257.
37. Tester DJ, Ackerman MJ. Sudden infant death syndrome: how significant are the cardiac channelopathies? *Cardiovasc Res* 2005;67:388-396.
38. Livolsi A, Niederhoffer N, Dali-Youcef N, et al. Cardiac muscarinic receptor overexpression in sudden infant death syndrome. *PLoS one.* 2010;5:e9464.
39. Klaver EC, Versluijs GM, Wilders R. Cardiac ion channel mutations in the sudden infant death syndrome. *In J Cardiol.* 2011;152:162-70.
40. Valdes-Dapena M, Gilbert-Barness E. Cardiovascular causes for sudden infant death. *Pediatr Pathol Mol Med.* 2002;21:195-211.
41. Tester DJ, Dura M, Carturan E, et al. A mechanism for sudden infant death syndrome (SIDS): stress induced leak via ryanodine receptors. *Heart Rhythm* 2007;4:733-739.
42. Schwartz PJ, Priori SG, Dumaine R, et al. A molecular link between the sudden infant death syndrome and the long – QT syndrome. *N Engl J Med.* 2000;343:262-267.
43. Goldwater PN. Sudden infant death syndrome: a critical review of approaches to research. *Arch Dis Child.* 2003;88:1095-1100.
44. Sayers NM, Drucker DB, Hutchinson IV, Barson AJ. Preliminary investigation of lethally toxic sera of sudden infant death syndrome victims and neutralisation by commercially available immunoglobulins and adult sera. *Fems Immunol Med Microbiol.* 1999;25:193-198.
45. Highet AR, Berry AM, Bettelheim KA, Goldwater PN. The frequency of molecular detection of virulence genes encoding cytolysin A, high-pathogenicity island and cytolethal distending toxin of *Escherichia coli* in cases of sudden infant death syndrome does not differ from that in other infant deaths and healthy infants. *J Med Microbiol.* 2009;58:285-9.
46. Sparks DL, Hunsaker JC, 3rd. The pineal gland in sudden infant death syndrome: preliminary observations. *J Pineal Res.* 1988;5:111-18.
47. Sturner WQ, Lynch HJ, Deng MH, Gleason RE, Wurtman RJ. Melatonin concentrations in the sudden infant death syndrome. *Forensic Sci Int.* 1990;45:171-80.

48. Gitto E, Pellegrino S, Gitto P, Barberi I, Reiter RJ. Oxidative stress of the newborn in the pre- and postnatal period and the clinical utility of melatonin. *J Pineal Res.* 2009;46:128-39.
49. Kinney HC, Thach BT. The sudden infant death syndrome. *N Engl J Med.* 2009;361:795-805.
50. Rehan VK, Nakashima JM, Gutman A, Rubin LP, McCool FD. Effects of the supine and prone position on diaphragm thickness in healthy term infants. *Arch Dis Child.* 2000;83:234-8.
51. Mitchell EA, Scragg I, Clements M. Soft cot mattresses and the sudden infant death syndrome. *N Z Med J.* 1996;109:206-207.
52. Paluszynska DA, Harris KA, Thach BT. Influence of sleep position experience on ability of prone-sleeping infants to escape from asphyxiating microenvironments by changing head position. *Pediatrics.* 2004;114:1634-1639.
53. Fleming PJ, Blair PS, Baron C et al. Environment of infants during sleep and risk of the sudden infant death syndrome: results of 1993-5 case-control study for confidential inquiry into stillbirths and deaths in infancy. Confidential enquiry into stillbirths and deaths regional coordinators and researchers. *BMJ.* 1996; 313:191-196.
54. Cornwell AC, Feigenbaum P, Kim A. SIDS, abnormal night time REM sleep and CNS immaturity. *Neuropediatrics.* 1998;29:72-9.
55. Filiano JJ, Kinney HC. A perspective on neuropathologic findings in victims of the sudden infant death syndrome: the triple-risk model. *Biol Neonate.* 1994;65:194-197.
56. Kinney HC, Burger PC, Harrell FE, Jr, Hudson RP, Jr. "Reactive gliosis" in the medulla oblongata of victims of the sudden infant death syndrome. *Pediatrics.* 1983;72:181-187.
57. Kinney HC, Filiano JJ. Brainstem research in sudden infant death syndrome. *Pediatrician.* 1988;15:240-250.
58. Storm H, Nylander G, Saugstad OD. The amount of brainstem gliosis in sudden infant death syndrome (SIDS) victims correlates with maternal cigarette smoking during pregnancy. *Acta Paediatr.* 1999;1: 13-18.
59. Valdes Dapnea M. The sudden infant death syndrome: pathologic findings. *Clin Perinatol.* 1992;19:701-16.
60. Del Bigio MR, Becker LE. Microglial aggregation in the dentate gyrus: a marker of mild hypoxic-ischemic brain insult in human infants. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 1994;20:144-151.
61. Kinney HC, Randall LL, Sleeper LA, et al. Serotonergic brainstem abnormalities in Northern Plains Indians with the sudden infant death syndrome. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2003;62:1178-1191.
62. Paterson DS, Trachtenberg FL, Thompson EG, et al. Multiple serotonergic brainstem abnormalities in sudden infant death syndrome. *JAMA.* 2006;296:2124-2132.
63. Kaada B. The sudden infant death syndrome induced by "the fear paralysis reflex"? *Med Hypotheses.* 1987; 22:347-356.
64. Mathews TJ, Menacker F, MacDorman MF. US Centers for Disease Control and Prevention National Center for Health Statistics. Infant mortality statistics from the 2002 period: linked birth/infant death data set. *Natl Vital Stat Rep.* 2004; 53:1-29.
65. Hunt CE. Gene-environment interactions: implications for sudden unexpected deaths in infancy. *Arch Dis Child.* 2005; 90:48-53.

