

# **SUDDEN INFANT DEATH SYNDROME**

**(SIDS)**

EN LITTERATURSTUDIE

Hege Lien  
11.semester medisin  
Universitetet i Oslo  
2011

## Innholdsfortegnelse

<i>Hensikt med oppgaven</i>	<i>side 3</i>
<i>Et historisk tilbakeblikk</i>	<i>side 4 - 5</i>
<i>Definisjoner</i>	<i>side 6 - 7</i>
<i>Trippelrisikohypotesen</i>	<i>side 7 - 8</i>
<i>SIDS i tall</i>	<i>side 9 - 10</i>
<i>Epidemiologiske risikofaktorer</i>	<i>side 11 - 14</i>
<i>Fysiologi</i>	<i>side 14 - 17</i>
<i>Genetiske risikofaktorer</i>	<i>side 18 - 24</i>
<i>Konklusjon</i>	<i>side 25</i>
<i>Kildehenvisninger</i>	<i>side 26 - 28</i>

**Hensikt med oppgaven:**

I denne oppgaven har jeg ønsket å se nærmere på fenomenet krybbedød, eller Sudden infant death syndrome (SIDS). Jeg vil forsøke å gi en oversikt over utviklingen av kunnskapen om SIDS. Jeg vil også forsøke å gi en oversikt over de viktigste kjente epidemiologiske risikofaktorene og fysiologiske mekanismer som kan være ansvarlig for effekten av disse. I tillegg vil jeg se nærmere på samspillet med ulike genetiske faktorer som kan øke risiko for,- eller muligens alene være årsak til SIDS.

**Metode:**

Bakgrunnsartikler er funnet ved usystematiske søk i Medline og Cochrane i 2009 og 2010. Veileder, Ola Didrik Saugstad, har hjulpet til med artikkelutvelgelsen.

## **Innledning:**

### **Et historisk tilbakeblikk:**

Sudden infant death syndrome (SIDS) er et moderne begrep for et gammelt fenomen. Det indikerer at ingen kjent dødsårsak kan diagnostiseres.<sup>29</sup>

Den første svenske folketellingen fra 1749 rapporterte at spedbarnsmortaliteten var ca 200 pr 1000 levendefødte. Lenge før Opplysningstiden var det imidlertid en spesiell undergruppe av spedbarnsdødsfallene som skilte seg ut fra den enorme spedbarnsmortaliteten ellers, nemlig de plutselige og uventede dødsfallene. 1. kongebok i Det gamle testamentet omtaler dette: «..and this woman's child died in the night; because she overlaid it.» Kirken anså tidlig slik «overligging» av spedbarn som et brudd på 5. bud «Du skal ikke slå i hjel». «Overligging» av spedbarn ble ansett som en synd av den Irske kirke allerede i 6. århundre. Kirken straffet lovbryteren.<sup>29</sup>

I 16. århundre ble Sverige et protestantisk land. Imidlertid fortsatt kirken å straffe med en delvis utestengelse fra kirken, når spedbarn ble «ligget ihjel» ved et uhell. Siste rest av en slik straff forsvant ikke fra den svenske kirken før på midten av det 19. århundre.<sup>29</sup>

Sent på 1800-tallet og tidlig på 1900-tallet begynte leger å bevege seg i retning av en ny hypotese om årsaken til disse uventede spedbarnsdødsfallene: nemlig at spedbarnet døde på grunn av en såkalt indre kvelning forårsaket av det man trodde var en patologisk forstørret thymus. Siden thymusene hos disse spedbarna var større sammenlignet med barna som hadde vært syke før dødsfallet inntraff, ble det feilaktig trodd at denne «abnormalt» store thymusen hadde presset sammen trachea posterior for den og dermed forårsaket en intern kvelning av barnet.<sup>30</sup>

På 1940-tallet var tilstanden viden akseptert av leger både i Europa og USA og fikk etterhvert navnet status thymolymphaticus. Røntgenstråling var nokså nytt på denne tiden og leger hadde oppdaget at dersom man bestrålet brystet til et spedbarn, forsvant nærmest thymus. Ut ifra dette begynte selv de beste akademiske pediaterne å krympe thymus med røntgenstråling hos mange normale spedbarn for å forhindre krybbedød. Faktum var at de store thymusene var helt normale hos friske spedbarn og vokste tilbake til sin originale størrelse få dager etter bestrålingen. Selvsagt hadde de aldri forårsaket kompresjon av barnas luftrør. En fotnote er at mange av disse uheldige barna senere utviklet cancer i thyroidea som et resultat av bestrålingen.<sup>30</sup>

Fra 1950 til 1990 økte fokuset på tilstanden og man lagde mange nye hypoteser som skulle forklare fenomenet krybbedød og endte opp med å forkaste nesten like mange. Under følger en oversikt over ulike hypoteser man har vært gjennom i det 20. århundre.<sup>30</sup>

Table 1. The SIDS time-line: Where we've been and how we got here.

<i>Hypotheses as to Cause</i>	<i>Research and Related Matters</i>
Biblical times: Maternal "overlying"	
The 1940s: Status thymico-lymphaticus*	
The 1950s: Viral inflammation of the airways* Hypogammaglobulinemia*	
The 1960s: Hypersensitivity to cow's milk* Overwhelming viremia* Hypoparathyroidism* "Flawed" myocardial conduction system*	Epidemiologic aspects of SIDS Parent groups formed in USA Initial NICHD involvement Development of international conferences The name "SIDS" coined and defined (USA)
The 1970s: Poisonings* Spontaneous idiopathic apnea "Tissue markers"/ hypoxemia+/- Identifying the "infant at risk"†	
The 1980s: Morphologic changes in the CNS	The NICHD Epidemiologic Study
The 1990s: The prone sleeping position Bradycardia	

\* Eventually disproved.

+/- 3 of 7 verified.

† No longer considered feasible.

## Ulike definisjoner:

Krybbedød, eller Sudden Infant Death Syndrome (SIDS), ble først definert i 1969 av den amerikanske pediateren J. Bruce Beckwith som «Plutselig død hos et spedbarn eller småbarn, som er uforklart ut fra sykehistorien, og hvor en grundig obduksjon ikke kan demonstrere noen adekvat årsak til død». I 1994, ble «undersøkelse av omstendigheter ved dødsfallet» inkludert i definisjonen. Nødvendigheten av å utføre en dødsstedsundersøkelse for å kunne bruke SIDS-betegnelsen har vært gjenstand for debatt helt siden 1969. Dette endret allikevel ikke det faktum at SIDS forble en eksklusjonsdiagnose.<sup>1,2</sup>

I januar 2004 ble nok en SIDS-definisjon foreslått. Denne definisjonen, som er strengere og mer kategorisk enn tidligere definisjoner, er tenkt til bruk i forskning for bedre å kunne sammenlikne SIDS-studier verden over: «plutselig uventet død hos et spedbarn under 1 års alder, hvor døden antas å ha inntruffet under søvn, som forblir uforklart etter en grundig undersøkelse, inkludert en fullstendig obduksjon og gjennomgang av omstendighetene ved dødsfallet og sykehistorien.» Mens tidligere definisjoner har vært basert på SIDS som en eksklusjonsdiagnose inkluderer den nye definisjonen noen få positive kriterier som et mer strikt aldersspenn og at dødsfallet antas å skje under søvn. Videre er det forslag om tre undergrupper for SIDS definert etter aldersgrupper og ulike funn ved omstendighetene og obduksjonen:<sup>1,2</sup>

### Kategori 1A SIDS:

klassiske funn ved SIDS tilstede og fullstendig dokumentert. Inkluderer de dødsfallene som faller inn under den generelle definisjonen og som også møter følgende krav:

- Mellom 21 dager og 9 måneders alder
- Ingen funn i sykehistorien, inkludert fødsel til termin (gestasjonsalder  $\geq 37$  uker)
- Normal vekst og utvikling
- Ingen liknende dødsfall blant søsken eller nære slektninger (tanter, onkler, søskenbarn)

Omstendigheter ved dødsfallet:

- Utførelse av dødsstedsundersøkelse, og mulige forklaringer til døden utelukket
- Funnet i et trygt sovemiljø uten tegn til ulykkesrelatert død.<sup>1,2, 28</sup>

Obduksjon:

- Ingen funn som kan forklare døden. Mindre inflammasjon i luftveiene er godtatt; punktblødninger på indre organer støtter diagnosen, men er ikke et obligatorisk eller diagnostisk funn
- Ingen tegn til skader, omsorgssvikt eller mishandling
- Ingen funn av uttalt stress i thymus eller binyrene. Enkelte makrofager er godtatt
- Negative resultater ved toksikologiske, mikrobiologiske, røntgenologiske, undersøkelser, kjemisk undersøkelse av øyevæske og screening for stoffskiftesykdommer (metabolsk screening).<sup>1,2, 28</sup>

### Kategori IB SIDS:

Klassiske funn ved krybbedød tilstede men ufullstendig dokumentert. Inkluderer spedbarnsdødsfall som faller inn under den generelle definisjonen, og som også møter kravene i kategori IA men hvor dødsstedsundersøkelse ikke er utført og/eller en/flere av følgende undersøkelser ikke er utført: toksikologi, mikrobiologi, røntgen, kjemisk undersøkelse av øyevæske eller metabolsk screening.<sup>1,2, 28</sup>

Kategori II SIDS: Inkluderer spedbarnsdødsfall som møter kriteriene for kategori I bortsett fra en/flere av følgende:

- alder utenfor rammen av kategori I, men innenfor første leveår.

- mekanisk hindring av åndedrettet (accidental asphyxia) ikke sikkert stadfestet
- liknende dødsfall blant søsken eller nære slektninger som ikke er vurdert som mistenkelig eller grunnet en kjent arvelig tilstand.
- sykelige tilstander i ukene etter fødsel (neonatal- og perinatalperioden) som for eksempel for tidlig fødsel, hvor spedbarnet anses friskt igjen på dødstidspunktet.<sup>1,2, 28</sup>

#### Obduksjon:

- unormal vekst og utvikling som ikke anses av betydning for døden.
- uttalte inflammasjonsforandringer eller andre funn som ikke er tilstrekkelige til å forklare døden.

**Kategori III SIDS:** Denne kategorien er foreslått kun med hensikt å kunne få statistiske data fra situasjoner hvor en obduksjon ikke kan utføres for eksempel på grunn av religion eller økonomiske forhold. Kasusene i denne gruppen passer inn under den generelle definisjonen, men har ikke blitt obdusert.<sup>1,2</sup>

#### Trippelrisikohypotesen:

Flere forskere har foreslått variasjoner av en trippelrisiko-modell/det fatale triangel/trippelrisikohypotese i et forsøk på å forklare patogenesen ved en del av SIDS-tilfellene. (Filiano og Kinney, 1994; Rognum og Saugstad, 1993; Wedgewood, 1972). Denne bygger på tanken om at SIDS kan oppstå som et resultat av at tre separate og nødvendige faktorer opptrer samtidig hos et spedbarn:

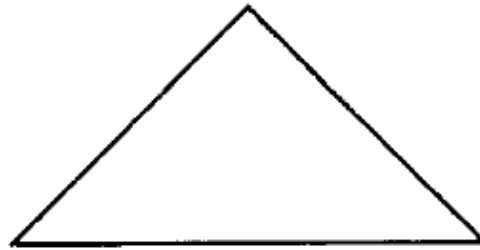
- 1) en predisponerende faktor (astrogliose, en abnormalitet i hjernen, genetiske faktorer)
- 2) en sårbar og kritisk periode i utviklingen av CNS, mucosal immunitet og/eller homeostatisk kontroll
- 3) en eksogen faktor (for eksempel infeksjon, hypertermi, sovestilling)<sup>5, 25</sup>

Jeg vil i denne oppgaven forsøke å beskrive de ulike faktorene i denne hypotesen og hvordan de kan henge sammen.



(Illustrasjon: <http://www.sidscenter.org>)

**Vulnerable developmental  
stage of CNS and mucosal immunity**



**Predisposing factors.  
Astrogliosis,  
genetic make-up**

**Trigger event  
Overstimulation of the  
mucosal immune system?**

*Fig. 3. The hypothesis of a "fatal triangle" in SIDS*

*Fra 25) Rognum T.O., Saugstad O.D. Biochemical and immunological studies in SIDS victims. Clues to understanding the death mechanism. Acta Pædiatrica Suppl 389: 82-5. 1993*

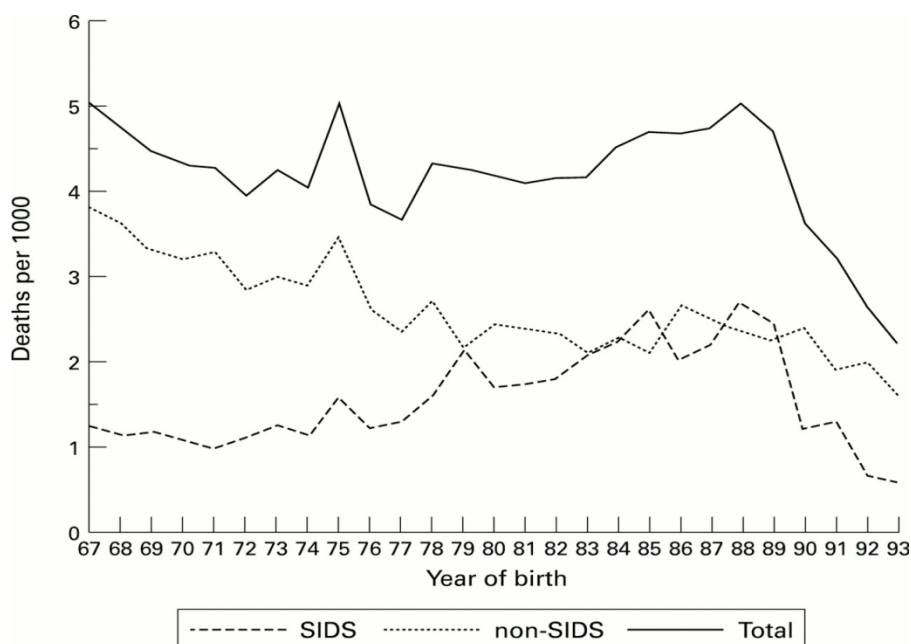


## SIDS-utviklingen i tall:

De nordiske landene opplevde en dramatisk i økning SIDS-tilfeller på 1980-tallet, i samsvar med en total økning i postperinatale dødsfall. På denne tiden var kunnskapen om modifiserbare risikofaktorer begrenset. Flere studier ble igangsatt i bl.a. Nederland, England, New Zealand og Norge og etterhvert kom rapporter som sterkt antydte at mageleie som soveposisjon var assosiert med SIDS.<sup>15</sup>

Risikoreduksjonskampanjen for å forhindre mageleie hos spedbarn ble lansert for alvor i Norge i 1990, i Danmark i 1991 og Sverige i 1992 og førte til en betydelig nedgang i antall SIDS-tilfeller.<sup>15</sup>

SIDS-insidensen i Norge var 1,25 per 1000 levendefødte i 1967, nådde en topp på 2,69 i 1988 og



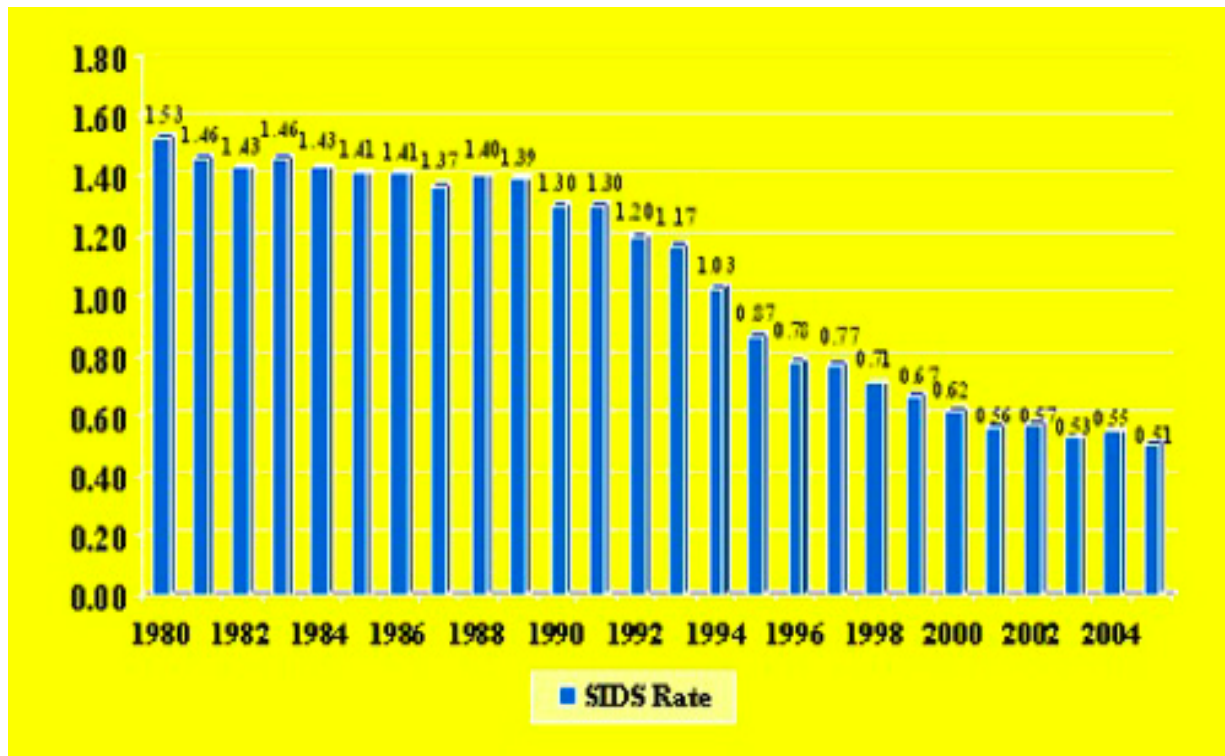
falt til 1,22 i 1990 etter innføringen av intervensjonsprogrammet.<sup>13, 15</sup>

*Fra 13) Daltveit A.K., Øyen N., Skjærven R., Irgens L.M. The epidemic of SIDS in Norway 1967-93: changing effects of risk factors. Archives of disease in childhood 1997; 77: 23-27.*

Flere andre studier fant også tall som illustrerte den samme nedgangen. Arnestad et al fant en insidens på 1,8 per 1000 levendefødte i 1989, 0,6 per 1000 etter 1993.<sup>14</sup>

Antall krybbedødstilfeller i Norge var 142 i 1989, 74 i 1991, 37 i 1993, 22 i 2002 og 15 i 2003. Forekomsten av krybbedødstilfeller i 2004 var 0,4 per 1000 levendefødte og svarer til omtrent 23 tilfeller av krybbedød årlig.<sup>11</sup>

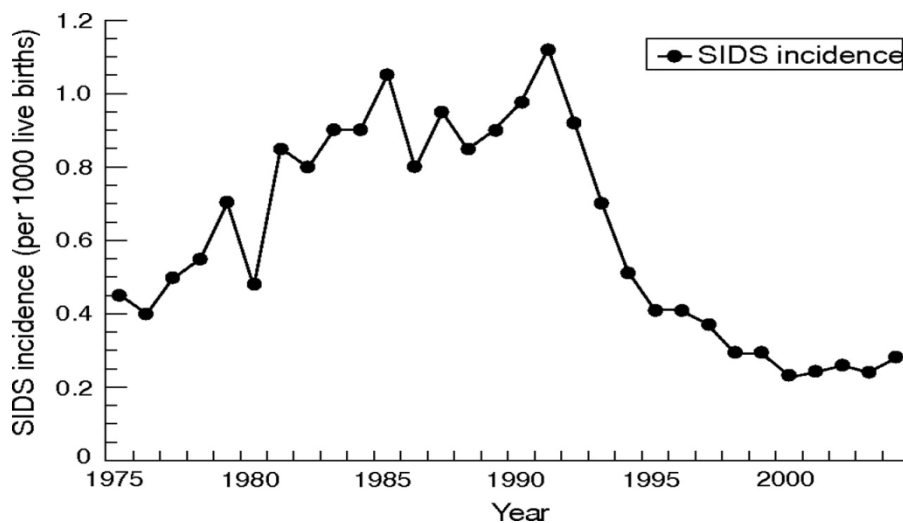
Man har også sett en tilsvarende nedgang i andre land etter innføring av risikoreduksjonskampanjer. I USA er antallet idag 0,54 pr 1000 levendefødte.<sup>12</sup>



Illustrasjon: U.S. Annual SIDS Rate per 1,000 Live Births

Kilde: CDC and National Center for Health Statistics <http://www.sids.org/nannualrates.htm>

I Sverige har utviklingen sett slik ut:<sup>17</sup>

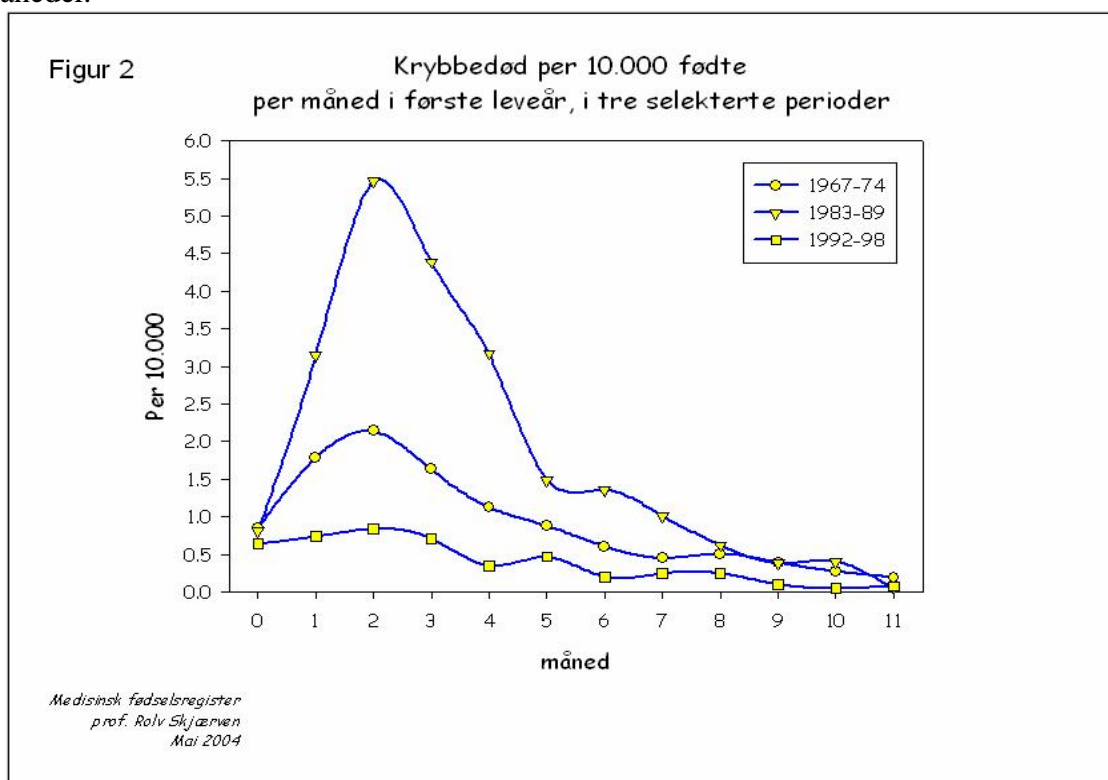


Fra 17) Illustrasjon: SIDS incidence in Sweden 1975–2004, cases per 1000 live births. Data are from the National Board of Health and Welfare and forensic departments in Sweden.

På tross av kraftig nedgang i prevalensen av SIDS de siste to tiår er dette fremdeles den ledende årsaken til spedbarnsdød i alderen 1 måned til 1 år i industriland. <sup>3</sup> Dette har ansporet til videre forskning for å avdekke underliggende risikofaktorer i de tilfellene som ikke kan forklares med at barnet sover i mageleie.

## Epidemiologiske faktorer

SIDS opptrer sjelden/mindre ofte i første levemåned, viser en topp i prevalens mellom 2 og 4 måneder for så igjen å dale. Ca 90% av alle SIDS-tilfellene opptrer i løpet av de første 6 levemåned. <sup>3</sup>



### Sosiodemografiske faktorer

Selv om SIDS finnes i alle sosiale lag er lav sosioøkonomisk status, mors unge alder, mors lave utdanningsnivå og ugifte status assosiert med en økt risiko for SIDS. <sup>4</sup>

På tross av den generelle nedgangen i SIDS på verdensbasis ser man fortsatt forskjeller mellom ulike etniske grupper. I USA ser man at spedbarn som tilhører afroamerikanske eller indianske folkegrupper eller er innfødte fra Alaska har SIDS-rater som er 2-3 ganger det nasjonale gjennomsnittet, uavhengig av sosioøkonomisk status. Maorier på New Zealand og aboriginere i Australia har også en høyere risiko for SIDS sammenlignet med resten av befolkningen. <sup>3</sup> Denne forskjellen kan kanskje delvis forklares ved biologiske forskjeller, som for eksempel medfødte genetiske varianter, som jeg vil komme tilbake til senere, men også forskjeller i vaner og levestil har en betydning. For eksempel ser man at hos afroamerikanere er det dobbelt sannsynlighet for at barnet blir plassert i mageleie. I tillegg er det dobbelt sannsynlighet for samsøving, sammenlignet med den hvite delen av den amerikanske befolkningen. <sup>3</sup>

### Røyking

Mors røyking under svangerskapet er en stor risikofaktor i nesten alle epidemiologiske studier som er gjort på SIDS.<sup>3</sup> I studier som sammenlignet SIDS-rater før og etter innføringen av risikoreduksjonskampanjer fant man at spedbarn av mødre som røykte hadde en tredoblet risiko for å dø av SIDS i forhold til barn av mødre som ikke røykte før innføringen av risikoreduksjonskampanjene og femdoblet risiko etter. De fleste studier har vist en dose-avhengig effekt av røyking, men validiteten av det selvrapporterte sigarettforbruket er usikker. Det er muligens også en uavhengig effekt av fars røyking.<sup>4</sup>

Postnatal eksponering for tobakksrøyking kan se ut til å være en separat risikofaktor i noen studier som er blitt utført, men det er vanskelig å skille denne ut fra prenatal eksponering.<sup>3</sup> Prenatal røykeeksponering resulterer i nedsatt lungevolum og nedsatt compliance i tillegg til nedsatt mulighet til å regulere hjerterefrekvensen under stress. I tillegg til dette har nikotin nevrotogene effekter som kan endre autonome *pathways* som igjen kan føre til redusert oppvåkning ved hypoksi og andre stimuli. Alle disse effektene kan direkte påvirke SIDS-risikoen. Sannsynligvis ville en tredjedel av alle SIDS-tilfeller kunne vært forhindret hvis røykeeksponering in utero hadde blitt eliminert.<sup>3</sup>

### Maternelt alkoholinntak

Generelt har ikke studier så langt klart å vise en assosiasjon mellom alkoholinntak prenatalt eller postnatalt og SIDS. Men i én studie gjort på Indianere i Nord Amerika (Iyasu et al. 2002) ble det vist at alkoholinntak rundt befruktning og inntak av meget store mengder alkohol i første trimester var assosiert med en henholdsvis seksdoblet og åttedoblet risiko for SIDS.<sup>4</sup>

En nederlandsk studie (L'Hoir et al. 1998) påviste at mors inntak av alkohol de siste 24 timer før barnets død var assosiert med en dobbelt til åttedoblet risiko.<sup>4</sup> En tredje studie (Burd et al. 2004) har vist av søsken av barn med føtalt alkoholsyndrom har en tidoblet risiko for SIDS sammenlignet med kontroller.<sup>4</sup>

### Maternelt narkotika-/medikamentmisbruk

Resultatene som knytter narkotika-/medikamentmisbruk sammen med SIDS er motstridende. Generelt har studier knyttet mors misbruk av opiat er til en økt risiko for SIDS, fra en dobbelt til en femtendoblet risiko.<sup>4</sup>

### Kjønn

Gutter har større sannsynlighet for å dø av SIDS enn jenter, med en ratio på 60:40.<sup>3</sup>

### Mageleie vs ryggeleie:

At barnet sover i mageleie er bevist å øke spedbarnets risiko for SIDS. Etter at antallet barn som sover i mageleie har blitt redusert i den generelle populasjonen har odds ratioen for barn som fremdeles sover i mageleie økt. I Norge har for eksempel odds ratioen for SIDS blant barn som sover i mageleie økt fra 2.0 før opplysningskampanjene til 11.0 etter. (Markestad et al. 1995) Barna med høyest risiko kan være de som vanligvis sover på annen måte enn mageleie, men som legges slik siste gang før dødsfallet inntreffer (unaccustomed prone/uvant med mageleie) eller de som har skiftet stilling av seg selv og blir funnet i mageleie (sekundært mageleie/sekundært pronert).<sup>4</sup>

Etter opplysningskampanjene mot å legge barn i mageleie har frekvensen av barn i sideleie som dør av SIDS økt, slik av risikoen for side- og mageleie nå er ca den samme. Dette fordi sideleiestillingen er svært ustabil og mange barn vil rulle over til mageleie når de ligger i sideleie.<sup>3</sup> Dette kan kalles sekundært mageleie/sekundært pronert.

### Dyner og overoppheting:

Myke madrasser, dyner, puter, tepper og lignende har vist seg å være en viktig risikofaktor. Særlig har kombinasjonen av myke soveomgivelser og mageleie vist seg å være betydningsfull.<sup>3</sup> En studie har vist at risikoen da kan være tjuedoblet (Hauck et al 2003).<sup>4</sup>

Høy romtemperatur og multiple lag av klær eller tepper på spedbarnet har også blitt assosiert med en økt SIDS-risiko. Den økte risikoen for overoppheting er særlig tilstede når barnet sover i mageleie og varmetap fra ansiktet reduseres, risikoen er mindre tydelig når barnet sover i ryggleie.<sup>3</sup> Flere studier har vist at interaksjonen mellom overoppheting og barn i mageleie øker risikoen for SIDS seks til ti ganger (Ponsonby et al 1993; Williams et al 1996).<sup>4</sup>

#### Samsoving:

Når foreldre deler seng med spedbarnet gjør dette amming lettere og nærheten til barnet blir større. Likevel har flere epidemiologiske studier vist at dette kan være svært farlig for barnet, særlig når det er flere enn én voksen i sengen med barnet, barnet er under elleve uker gammelt og når sengedelingen foregår gjennom hele natten. Risikoen øker ytterligere hvis de voksne har drukket alkohol, er meget slitne og spesielt hvis mor røyker.<sup>3</sup> Imidlertid er det evidens for at det å sove i samme rom som foreldrene uten å sove i samme seng fører til en risikoreduksjon på ca 1/3 i forhold til å sove i egen seng i eget rom.<sup>4</sup>

#### Smokkbruk:

Flere publiserte kasus-kontroll-studier har vist en betydelig redusert risiko for SIDS hvis barnet bruker smokk ved leggetid. Blant annet fant en studie fra California (Li et al 2006) en odds ratio på 0.08 og denne reduserte risikoen ble funnet i alle sosiodemografiske kategorier og i alle risikokategorier som ble undersøkt, inkludert barn som ble ammet. Det er vanskelig å vite om denne risikoreduksjonen skyldes en direkte effekt fra smokken eller fra assosiert atferd fra foreldrene og barnet knyttet til denne. Men det er økende evidens for at bruk av smokk har en rekke direkte fysiologiske påvirkninger.<sup>4</sup> Smokkbruk har vist seg å føre til lavere oppvåkningsterskel, økt evne til å puste gjennom munnen hvis den nasale luftveien blokkeres og å påvirke soveposisjonen til barnet.<sup>3</sup>

#### Amming

Epidemiologiske studier har hatt motstridende funn i forhold til den beskyttende effekten av amming på SIDS. Noen studier har vist en beskyttende effekt, mens andre ikke har vist denne når man har justert for sosioøkonomisk status, dvs at amming er et uttrykk for livsstil eller sosioøkonomisk status og ikke en uavhengig faktor.<sup>3,4</sup>

En analyse fra USA (Chen, Rogan 2004) fant at amming er assosiert med en nedsatt risiko for postneonatal død generelt, men ikke en nedsatt risiko for SIDS. Fysiologiske studier har vist at spedbarn som blir ammet har en lettere oppvåkning fra søvn ved 2-3 måneder.<sup>3</sup>

#### Sammenhenger mellom samsoving, amming, smokkbruk og SIDS:

En rapport fra Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten gjennomgikk i 2005 relevant forskning på området rundt samsoving, amming, bruk av smokk og SIDS. Denne viste bl.a. at barn som sover i foreldrenes seng blir ammet mer enn barn som sover alene. Forskningen kunne imidlertid ikke si sikkert om samsoving fremmer amming eller om resultatet skyldes at det er mødre som ammer mye som velger å sove sammen med barna. De fant også at forskningen ikke hadde vist noen sammenheng mellom samsoving og økt risiko for SIDS hos spedbarn over åtte uker.

Samsoving når mor har røykt i svangerskapet og/eller mor eller partner røyker etter fødsel øker risiko for SIDS. Det er uklart om samsoving øker risiko for SIDS blant nyfødte yngre enn åtte uker. Smokkbruk i spedbarnsperioden har antagelig ikke effekt på om barnet ammes eller ikke. Det er uklart om tidlig introduksjon av smokk påvirker hvor lenge barn blir ammet. Bruk av smokk er forbundet med redusert risiko for SIDS. Måten studiene er utført på gjør at det er vanskelig å være helt sikker på om det faktisk er en årsakssammenheng. Det er uklart om amming er en viktig beskyttende faktor mot SIDS.<sup>11</sup>

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten konkluderte med at samsoving er uheldig dersom mor har røkt i svangerskapet og/eller mor eller partner røyker etter fødselen. På grunn av måten de fleste studiene har blitt gjennomført på kunne de ikke trekke sikre slutninger om sammenhengen mellom amming og SIDS, amming og smokkbruk, samsoving og amming, samsoving og SIDS (over åtte uker) og smokkbruk og SIDS. Forskning har hittil ikke avklart om samsoving er uheldig når barnet er yngre enn åtte uker.<sup>11</sup>

#### Medfødte tilstander/medisinske tilstander på spedbarnstadiet

Flere svangerskapsrelaterte faktorer er assosiert med en økt risiko for SIDS, noe som antyder et suboptimalt miljø in utero. Disse risikofaktorene er bl.a. lav fødselsvekt, for tidlig fødsel, intrauterin veksthemming og kortere intervaller mellom mors svangerskap.<sup>4</sup>

Premature spedbarn og spedbarn med lav fødselsvekt har opp til fire ganger så høy risiko for å dø av SIDS som spedbarn født på termin. Risikoen øker jo tidligere født barna er og jo lavere fødselsvekten er. Premature spedbarn som blir plassert i mageleie har like stor risiko for å dø av SIDS som barn født på termin. Men premature spedbarn blir oftere plassert i mageleie på intensivavdelinger for å forbedre respirasjonen. En studie fra en neonatal avdeling (Baht et al 2006) viste at premature barn sov lengre, hadde færre oppvåkninger fra søvn og flere episoder med apné når de sov i mageleie. Ut i fra dette kan man slutte at også premature barn bør legges i ryggeleie så snart det er medisinsk forsvarlig.<sup>3</sup>

Spor etter en nylig infeksjon er et vanlig funn ved SIDS-obduksjoner. Øvre luftveisinfeksjoner fire uker før dødsfallet finner man i 53% av SIDS-tillfellene, sammenlignet med 38% hos kontrollgruppen. I den samme studien fant man også at færre SIDS-tilfeller (33%) sammenlignet med kontrollgruppen (68%) hadde fått pertussisvaksine.<sup>3</sup>

## **Fysiologi**

Ettersom de ulike miljøfaktorene assosiert med SIDS har blitt kjent, har man begynt å stille spørsmål om sammenhengen mellom disse og fysiologiske mekanismer som ligger til grunn. Siden 1985 har en rekke prospektive studier blitt satt i gang for å forsøke å svare på dette: Over 20.000 spedbarn ble observert en natt i et søvnlaboratorium, 40 av disse døde senere av SIDS.<sup>6</sup>

Følgende parametre ble vurdert: søvnregistrering og analyse, dataanalyse av søvnstadier, kardiorespiratorisk analyse og måling av oksygenmetning, scoring av oppvåkning, analyser av hjertefrekvens og bestemmelse av oppvåkningsterskel.

I tillegg ble den fysiologiske effekten av prenatale risikofaktorer (mors røyking under svangerskap) og postnatale risikofaktorer (mageleie, sedative medikamenter, romtemperatur, tildekking av spedbarnets ansikt ved sengetøy, bruk av smokk og amming) hos normale spedbarn analysert.<sup>6</sup>

#### Metode:

- Søvnregistrering og analyse:

Alle spedbarna sov i ryggeleie, hadde på seg en pyjamas og hadde en lett dyne over seg. Følgende variabler ble målt: EEG (elektroencefalogram), EOG (elektrooculogram), digastrisk elektromyogram og EKG (elektrokardiogram). I tillegg målte man respirasjonsbevegelser, luftstrømninger gjennom nesen og oksygenmetning. Kroppsbevegelser ble også registrert.

- Søvnstadier:

Hvert 30 s ble målt som enten nREM-søvn, REM-søvn, udefinerbar søvn eller våkenhet.

Søvn effektiviteten ble definert som tiden tilbrakt i søvn delt på den totale observasjonsperioden, ganget med 100.

- Kardiorespiratorisk- og oksygenmetning:

Definisjon apné: Midlertidig respirasjonsstopp. Søvnapnéer ble i denne studien registrert dersom de varte 3 s eller mer. Periodisk søvn ble definert som minst 3 apnéer delt opp av mindre enn 20 s. med respirasjon.

- Scoring av oppvåkning:

1) Subkortikale hendelser. 2) Kortikale *arousals*. 3) Oppvåkning (barnet gråter og/eller åpner øynene).

- Bestemmelse av oppvåkningsterskel:

Auditorisk oppvåkningsterskel. (3 s, 3 cm fra øret, 50-100dB) En respons ble registrert hvis den kom innen 10 s etter stimulus.)

Analyse:

### De fremtidige SIDS-ofrene:

Søvnapné:

Forlengede søvnapnéer har lenge vært antatt å være en risiko for SIDS. I en studie (Kato et al. 2001) fant man at sammenlignet med kontrollgruppen, hadde spedbarna som senere døde av SIDS signifikant flere og hyppigere episoder med søvnapné. Varigheten av apnéene overskred ikke 15 s. I begge gruppene var frekvensen av søvnapnéer høyere hos guttene enn hos jentene.

Man har postulert at en arousalreaksjon gjør et sovende spedbarn i stand til å våkne opp og overleve når eksponert for en livstruende stressor. Disse tilstandene kan for eksempel være obstruktive apnéer, øsofagale reflukser, rytmeforstyrrelser og ekstern årsak til asfyksi. Hvis spedbarnet ikke er i stand til å våkne opp og gjenoppta normal kardiorespiratorisk kontroll, blir den abnormale tilstanden ikke avbrutt og spedbarnet dør.

Observasjonen av de hyppige obstruktive søvnapnéepisodene og den reduserte kroppsbevegelsen og arousals som man så hos de fremtidige SIDS-ofrene, ble vurdert som ytterligere indirekte evidens for en mulig søvnrelatert hemming av respiratorisk- og arousalkontroll hos noen av spedbarna som døde av SIDS. Funnet av kronisk vevshypoksi som man har sett hos noen SIDS-ofre har blitt knyttet til hypoksemi på grunn av gjentatt luftveisobstruksjon. Fortykkingen av basalmembranen i stemmebåndene hos SIDS-ofre kan være et resultat av gjentatt glottislukking.

Hjertefrekvens og autonom kontroll:

(Franco et al. 1998) (18 SIDS-ofre sammenlignet med 36 kontroller)

De fremtidige SIDS-ofrene hadde signifikant større LF/HF-ratio. (Low frequency/High frequency: mål på sympatovagal balanse) Observasjonen støtter konklusjonen om at sammenlignet med kontrollene, hadde SIDS-ofrene en større sympatovagal kontroll, dette på tross av tilstedeværelsen av obstruktive søvnapnéer. Denne kraftige sympatiske kontrollen kan være et resultat av en gjentatt eksponering for hypoksisk stress, som for eksempel forårsaket av obstruktive søvnapnéer. Den kan også skyldes forskjeller i hjernestammen eller korteks som påvirker autonom kontroll.

I tillegg hadde SIDS-ofrene en høy desynkronisert topp med sympatisk tonus på natten, noe som ikke ble observert hos kontrollene. Denne spesielle toppen opptrådte på et tidspunkt hvor de fleste SIDS-ofrene dør.

Den kliniske signifikansen av de respiratoriske og autonome karakteristika trenger å bli evaluert. Det gjenstår å se om disse bidrar indirekte eller direkte til disse spedbarnas død.<sup>6</sup>

### Spedbarna som ikke døde av SIDS:

1) Søvnapneer:

Franco et al. 1999 studerte spedbarn mellom 2-28 uker, friske og født til termin. Ingen hadde kjent historie med apné. Man fant da bl.a at mellom 2-7 uker hadde spedbarna signifikant hyppigere

apnéer enn i andre aldersgrupper. Mellom 8-11 uker gammel var obstruktive apnéer signifikant hyppigere hos gutter enn hos jenter.

## 2) Arousal, hjertefrekvens og autonom kontroll:

Som nevnt tidligere, er SIDS assosiert med en nedsatt arousal-reaksjon under søvn. Dette skjedde hovedsaklig på slutten av søvnperioden når de fleste SIDS-tilfellene inntreffer. Alle studiene på arousal ble foretatt på friske spedbarn født nær eller til termin i søvnlaboratorier gjennom en hel natt. Spontane arousalreaksjoner ble registrert i tillegg til reaksjoner på en auditiv stressor. Dette ble brukt for å evaluere arousal-terskler og bestemme spedbarnets kontrollmekanismer under søvn.

### 2.1) Prenatal faktor: røyking under svangerskap (Leslie og Fave, 1992).

Mødrene ble definert som ikke-røykere, lette røykere (1-9 sigaretter per dag) og røykere (10 sigaretter eller flere per dag). Under søvn viste det seg at spedbarn av røykere hadde hyppigere og lengre søvnapnéer eller spedbarna i de to andre gruppene. RR for røykere = 2,76. Det var et dose-responsforhold mellom antallet sigaretter som ble røkt under svangerskapet og frekvensen av obstruktive søvnapnéer. Fars røyking økte bare risikoen hvis mor også røykte. Mors røyking etter fødsel ble ikke signifikant knyttet til risikoøkning.

Ettersom SIDS har blitt relatert til både prenatal sigarettøyking og hemmet vekkbarehet fra søvn, ble det evaluert om spedbarn av mødre som røyket under svangerskapet hadde en høyere auditiv arousal-terskel enn spedbarn av ikke-røykende mødre. Kahn et al. 1994 studerte 26 nyfødte og 24 spedbarn 12 uker gamle. Resultatene viste at mer intens auditiv stimulering var nødvendig for arousal hos nyfødte ( $p=0,002$ ) og 12 uker gamle spedbarn ( $p=0,044$ ) av mødre som røyket under svangerskapet enn barna av ikke-røykende mødre. Det ble konkludert med at nyfødte og spedbarn av røykende mødre hadde en høyere arousalterskel enn barn av ikke-røykere.

I en annen undersøkelse (Franco et al. 1999) av 36 spedbarn mellom 6 og 16 uker fant man at barn av røykende mødre hadde en signifikant økt sympatovagal balanse av hjertefrekvensen enn barn av ikke-røykere.

### 2.2) Postnatal faktor: Sederende medikamenter

En mulig sammenheng har blitt sett mellom bruken av phenothiazineholdige medikamenter og SIDS. Disse medikamentene brukes ofte i behandlingen av nasopharyngitt hos spedbarn i flere europeiske land, og har potente antihistamine, sedative og antitussive effekter. Phenothiazinholdige preparater blir brukt signifikant mer hos fremtidige SIDS-ofre enn hos kontroller. En studie (Kahn og Blum, 1982) undersøkte kardiorespiratoriske responser og søvnmønstre hos 4 spedbarn en natt før inntak av medikamentet og tre netter etter daglig inntak av medikamentet. Funn den første natten var normale hos alle spedbarna. Den neste målingen viste en økning i total søvntid, en reduksjon av antallet og varigheten av oppvåkninger, en økning av nREM III-søvn og en reduksjon av kroppsbevegelser. I tillegg hadde alle spedbarna en økning av sentrale og obstruktive apneer. Det ble konkludert med at phenothiaziner hemmer arousal og respirasjonsmekanismer hos friske spedbarn under søvn, og bør unngås gitt til spedbarn under 1 år.

### 2.3) Postnatal faktor: Mageleie

Assosiasjonene mellom mageleie og SIDS har vært kjent siden 50-tallet. Flere hypoteser vedrørende årsaksforholdet har blitt foreslått: tilfeldig kvelning, nasal obstruksjon, posterior plassering av mandibula, økt øvre luftveismotstand, gjeninnpusting av CO<sub>2</sub>, hemmingen av cerebral blodtilførsel på grunn av cervical hyperekstensjon, økt temperatur/nedsatt varmeutskillelse fra ansiktet og hemmede arousalresponser.

Ponsonby et al. (1992) sammenlignet 80 spedbarn, median alder 13 uker, 40 spedbarn som vanligvis sov i ryggeleie og 40 som vanligvis sov i mageleie. De to gruppene ble justert for alder, svangerskapsvekt, fødselsvekt, alder og total observasjonstid. Alle sovnet i sin vanlige posisjon, men ble hver 3. time snudd fra mageleie til ryggeleie eller omvendt.



Man fant ikke i noen av gruppene signifikant forskjell mellom mageleie og ryngleie for følgende variabler: antallet forandringer i søvnstadier, antallet større kroppsbevegelser, prosentandel av REM-søvn, oksygenmetning, kroppstemperatur, gjennomsnittlig respirasjonsfrekvens, evaporasjonsrate fra pannen eller antallet og lengde på apnéer.

I begge gruppene fant man imidlertid at mageleie var assosiert med en høyere hjerterefrekvens, lengden på søvn (+16%) og lengden på nREM-søvn (+25%). Spedbarna hadde i tillegg en signifikant reduksjon i antallet (-40%) og lengden (-43%) på oppvåkninger. Man fant ingen forklaring på den søvninduserende effekten av mageleie.

En annen studie (Schechtman et al. 1992) sammenlignet 25 friske spedbarn med median alder 9 mnd i forhold til mageleie vs. ryngleie. Studiene konkluderte med at spedbarna hadde høyere arousal-terskel for lydstimuli i mageleie enn i ryngleie. Funnene kunne ikke entydig forklares. Mulige hypoteser er forskjellen i mekanoreseptorresponsen i brystveggen eller forskjeller i blodtrykk og/eller baroreseptorresponsen.

#### 2.4 Postnatal faktor: Romtemperatur

En studie ble utført på 20 friske barn, median alder 11.5 uker (7-18 uker), som ble observert en natt. (Murphy and Campbell, 1987). De ble eksponert for tre ulike romtemperaturer: 20, 25 og 30 grader celsius.

Ved økende temperatur i omgivelsene, ble signifikante forandringer observert: spedbarnas hyppighet av sentrale apnéer økte signifikant under REM-søvn, ikke under nREM-søvn; spedbarna fikk en signifikant høyere basal hjerterefrekvens; lavere parasympatisk aktivitet og en større sympatovagal hjerterytmebalanse. Den basale oksygenmetningen sank ved økende temperatur.

Det ble av denne studien konkludert med at hos friske sovende barn, forårsaker selv en mild økning i kroppstemperatur signifikante forandringer i kardiorespiratoriske og autonome parametre, hovedsaklig under REM-søvn.

#### Oppsummering fysiologiske mekanismer:

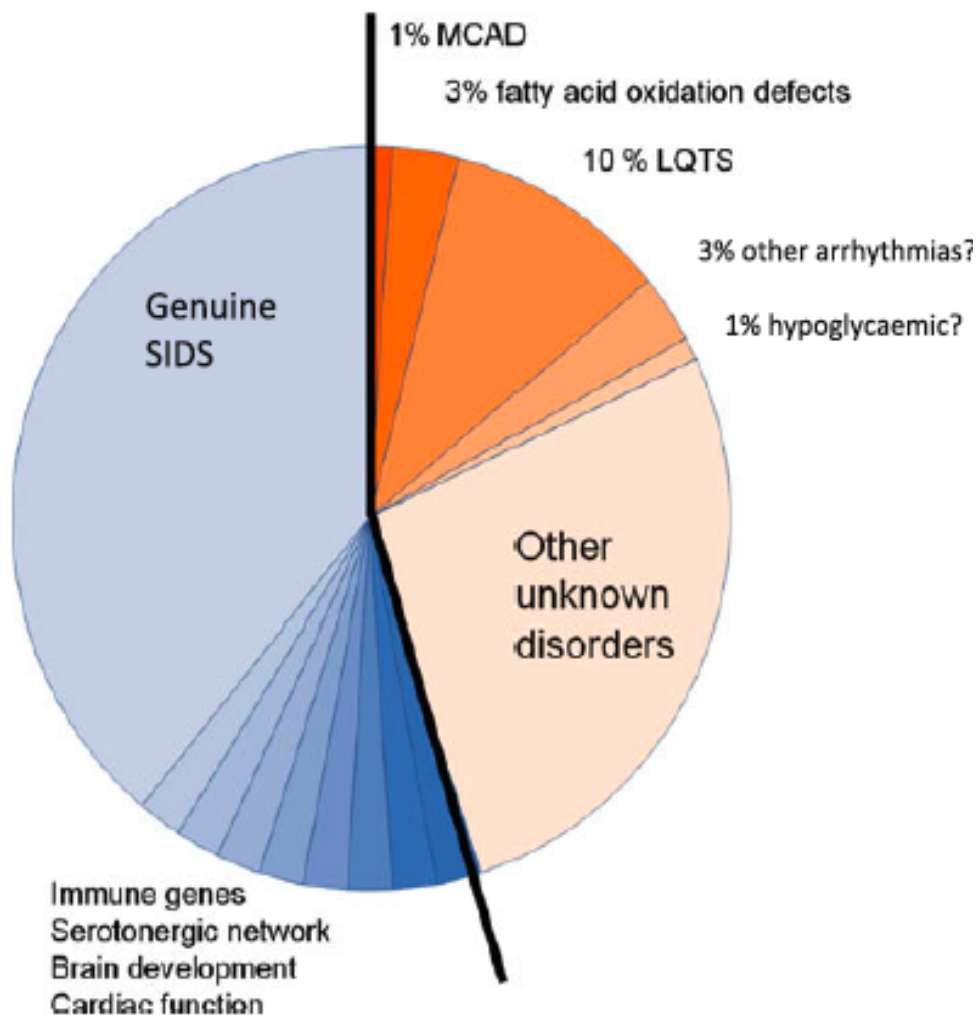
De fysiologiske studiene som er gjort på basis av epidemiologiske funn bidrar med noen ledetråder til fysiologiske mekanismer som er knyttet til SIDS. SIDS er en multifaktoriell tilstand som inkluderer tre hovedgrupper av årsaker; modningsprosesser, medisinske tilstander og miljøfaktorer. Alle kan tenkes å forårsake SIDS, enten alene eller i kombinasjon. De synes alle å lede til den samme endelige pathway: en tilbøyelighet til nedsatt arousal fra søvn og en økning av den sympatovagale balansen av hjerterefrekvensen. Disse karakteristika kan være nødvendige vilkår for at døden inntreffer under ufordelaktige forhold.<sup>6</sup>

Beskrivelsen av de fysiologiske mekanismene er langt fra fullført, men ser ut til å involvere både oppvåkningerresponsen, og kardiaale mekanismer under autonom kontroll under innsovning/oppvåkningerprosessen.<sup>6</sup>

## Genetiske faktorer og SIDS:

Risikoreduksjonskampanjen «Back to sleep» fra 1992 var en av flere som identifiserte modifiserbare miljøavhengige risikofaktorer for SIDS. Denne førte til en reduksjon i SIDS-insidensen fra 1,2 per 1000 levende fødsler i 1992 til 0.529 per 1000 levende fødsler i 2003 i USA. Men på tross av nedgangen fortsatte barn i alle etniske grupper å bli rammet av SIDS, og tillegg var noen etniske grupper i større risiko enn andre. Dette førte til en økt interesse for mulige underliggende genetiske faktorer, som i samspill med miljøfaktorer muligens kunne forklare årsaken til SIDS.<sup>7</sup>

Plutselig spedbarnsdød kan deles i to hovedkategorier: forklarte og uforklarte. Foruten ulykker, drap og infeksjoner kan genetiske tilstander som MCAD-mangel og LQTS representere forklarte dødsårsaker. I uforklarte dødsfall, diagnostisert som SIDS, forklarer ikke obduksjon, sykdomshistorie eller omstendigheter rundt dødsfallet årsaken til dødsfallet.<sup>21</sup> Visse genmutasjoner kan representere åpenbare dødsårsaker, som feks LQTS-mutasjoner. Imidlertid er det også mutasjoner og polymorfismer som kan representere risikofaktorer som kan indusere fatale situasjoner når de kombineres med miljøfaktorer. F.eks. kan noen LQTS-gener føre til hjertestans når de kombineres med acidose.<sup>1</sup>



**Fig. 1** Possible causes of sudden unexpected infant death

Fra 21) Opdal S.H., Rognum T.O. Gene variants predisposing to SIDS: current knowledge. *Forensic Sci Med Pathol.* 2010 Jul 11.

## Genforandringer som kan være direkte årsak til SIDS:

### 1) Hjertearytmier:

Kardiale kanalopatier omfatter en rekke genetiske hjerterytmeforstyrrelser som er forårsaket av defekte natrium- eller kaliumkanaler. Disse arvelige arytmisyndromene inkluderer; kongenitalt lang QT-syndrom (LQTS), Brugada syndromet (BrS) og Katekolaminerg polymorf ventrikkeltakykardi (CPVT). Hypotesen om at unormal kardial repolarisering og QT-forlenging kunne forklare en rekke av SIDS-tilfellene, ble først foreslått i 1976. (Maron et al. 1976; Schwartz, 1976) Mer enn 20 år senere kom resultatene fra en 18 år lang prospektiv studie som inkluderte over 34000 spedbarn med EKG tatt levedag 3 eller 4. I denne kohorten ble 24 spedbarn diagnostisert med SIDS. En gjennomgang av EKG fra 1. leveuke viste at 50% av SIDS-ofrene hadde en QTc > 0,44 ms, sammenlignet med 2,5% av den gjenværende kohorten av spedbarn. (Schwartz et al. 1998).<sup>7</sup>

Odds ratioen for forlenget QTc overgår nesten alle de klassiske risikofaktorene knyttet opp mot SIDS, som for eksempel mageleie og sigarettksponering.<sup>7</sup> Denne studien demonstrerte at forlenget QTc er en stor risikofaktor for SIDS og at forlenget QTc i første leveuke enten er 1) en markør for generell autonom instabilitet som igjen indikerer et «sårbart spedbarn» (antyder at QTc er for autonom dysregulering som CRP er for inflammasjon); eller 2) indikerer et «sårbart spedbarn» som bærer en potensielt dødelig LQTS-predisponerende genetisk faktor.<sup>7</sup>

Den seneste studien gjort så langt på LQTS og SIDS (Arnestad et al 2007) inkluderte 201 norske SIDS-kasuser og 182 kontroller. Denne fant at 9.5% av alle SIDS-tilfellene hadde funksjonelle signifikante genetiske varianter i LQTS-genene.<sup>21</sup>

Det er antatt at 5-10% av alle SIDS-kasuser er assosiert med defekte kardiale ionekanaler og dermed en økt risiko for dødelige arrytmier. Disse resultatene åpner for muligheten av kardiale kanalpolymorfismer bidrar til trippelrisikohypotesen ved SIDS.<sup>7</sup>

### 2) Fettsyremetabolisme:

Feil i fettsyremetabolismen har blitt grundig studert i SIDS-tilfeller. Det mest undersøkte enzymet er MCAD, som katalyserer det første steget i  $\beta$ -oksidasjonen av fettsyrer. MCAD-mangel er en relativt vanlig medfødt metabolsk forstyrrelse, som ofte blir synlig i stressituasjoner som f.eks. faste kombinert med en infeksjon. Hvis tilstanden forblir udiagnostisert kan den være dødelig. Man har funnet minst 20 ulike mutasjoner i MCAD-genet.<sup>8</sup> Studiene på dette genet tyder så langt på at MCAD-mangel ikke er en hyppig årsak til SIDS.<sup>21</sup>

### 3) Glukosemetabolisme:

I ekstreme situasjoner kan lave glukosekonsentrasjoner føre til død. Imidlertid er det vanskelig å bevise at hypoglykemi er dødsårsak fordi blodglukosekonsentrasjonen ikke kan bestemmes nøyaktig ved obduksjon. Allikevel er en hypotese at proteiner involvert i reguleringen av blodglukose kan spille inn i SIDS. Studier har til nå ikke funnet bevis for at gener involvert i glukosemetabolismen er relevant i patogenesen ved SIDS.<sup>8</sup>

### 4) Trombose:

En annen hypotese går ut på at genetiske riskofaktorer for cerebral trombose kan forårsake mikrofarkter i hjernestammen i første levemåneder. Imidlertid undersøkte en dansk studie (Larsen et al. 2000) 121 SIDS-tilfeller for 3 vanlige punktmutasjoner ved familiær trombofili og konkluderte med at venetrombose ikke er en viktig faktor ved SIDS.<sup>8</sup>

## Genpolymorfismer som kan predisponere et spedbarn for SIDS under visse omstendigheter:

### 5) Infeksjon/inflammasjon:

Mange SIDS-ofre har et aktivert immunsystem, noe som kan indikere at de er sårbare for enkle infeksjoner. Ca. halvparten av SIDS-ofrene har hatt symptomer på lette øvre luftveisinfeksjoner før dødsfallet inntraff, og det mucosale immunsystemet er stimulert sammenlignet med spedbarn som er ofre for en plutselig traumatisk død.<sup>21</sup>

#### Komplementfaktor (C4):

Et at de første genene ble undersøkt for å se på sammenhengen mellom immunforsvaret og SIDS, var genet som koder for komplementfaktor 4 (C4). En årsak til en slik sårbarhet for infeksjon kan være en partiell delesjon av C4-genet, som er svært polymorft. Slike partielle delesjoner er svært vanlig og finnes hos 5-20% av kaukasiske individer. C4-genet ble undersøkt hos både tyske (Schneider et al 1989) og norske (Opdal et al 1999) SIDS-tilfeller, men ingen av studiene oppdaget noen forskjell mellom SIDS-tilfellene og kontrollene når det kom til genfrekvenser. Imidlertid fant begge studiene en assosiasjon mellom lette infeksjoner før død og partielle delesjoner av C4-genet, noe som kan indikere at kombinasjonen av disse to faktorene kan føre til en økt risiko for SIDS.<sup>8</sup>

#### Cytokiner:

Cytokiner spiller en viktig rolle i immunforsvaret ved å bl.a regulere intensiteten og varigheten av immunresponsen.<sup>8</sup> Tidligere studier av SIDS har funnet en forhøyet immunaktivitet i både lunger, trachea, spyttkjertler og tarmmucosa i tillegg til forhøyede nivåer av IL-6 i cerebrospinalvæske. En hypotese er at immunreaksjonen som er observert i SIDS-tilfeller er på grunn av en ufordelaktig kombinasjon av funksjonelle polymorfismer i cytokingenene. Dette kan forklare hvorfor noen spedbarn er mer sårbare for infeksjon og dermed være en del av den genetiske predisposisjonen for SIDS.<sup>22</sup> Interleukingenene som har blitt undersøkt i sammenheng med SIDS så langt er: IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, IL-10, IL-12, IL-13, IL-16, IL-18, TGF, TNF $\alpha$  og IFN $\gamma$ .<sup>21</sup>

IL-10 er et viktig immunregulatorisk cytokin som spiller en stor rolle i utviklingen av infeksjons sykdom.<sup>8</sup> Det har vist seg vanskelig å bestemme det eksakte forholdet mellom IL-10-genotypen og IL-10-produksjon.<sup>21</sup> Opdal et al (2003) konkluderte bl.a med at i en gitt situasjon kan et spedbarn med en ugunstig IL-10 genotype utvise en aberrant IL-10 produksjon og dermed kan man anta at disse genene er viktig del av årsaksbildet ved SIDS.<sup>8</sup>

En britisk studie som undersøkte vanlige polymorfismer i genene for IL-4, IL-6, IFN $\gamma$ , TGF og VEGF viste signifikante forskjeller for IL-6 og VEGF. Funnene for IL-6 ble bekreftet i en australsk studie, imidlertid ble dette ikke bekreftet i en norsk studie fra 2007.<sup>21</sup>

Ferrante et al (2010) har senere undersøkt totalt 10 SNPer i genene for IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, IL-3, IL-16, og IL-18 i tillegg til IL-1 $\alpha$  og IL-1 $\beta$  hos 204 norske SIDS-tilfeller og 131 voksne avdøde kontroller.<sup>22,23</sup> Den eneste assosiasjonen til SIDS som ble funnet var to polymorfismer i genet for IL-1 $\alpha$ . Det er tidligere rapportert at begge disse polymorfismene kan gi en abnormal ekspresjon av genet.<sup>23</sup> Assosiasjoner ble også funnet mellom genotype for IL-8 og soveposisjon.<sup>22</sup> I tillegg har Ferrante et al (2010) også vist en assosiasjon mellom TNF $\alpha$  promoter polymorfismer og SIDS.<sup>24</sup>

Disse funnene støtter opp under teorien om at ufordelaktige genetiske profiler i interleukingenene er involvert i SIDS som en genetisk risikofaktor. Både høye nivåer og forlenget eksponering for det proinflammatoriske cytokinet TNF $\alpha$  kombinert med redusert utslipp av for eksempel det anti-inflammatoriske cytokinet IL-10, kan forårsake en immunologisk ubalanse.<sup>24</sup> En vanlig forkjølelse kan dermed, ifølge hypotesen om det fatale triangel, være triggeren som induserer den skadelige immunologiske ubalansen hos et spedbarn i en sårbar utviklingsperiode av det mucosale immunsystemet.<sup>24</sup>

## 6) Serotonintransportør

Flere studier (bl.a Panigrahy et al. 2000, Kinney et al. 2003 og Ozawa og Okado 2002) fant en redusert serotoninerg reseptorbinding i hjernestammen ved obduksjon av SIDS-ofre, sammenlignet med kontroller. Kinney et al fant at det medullære serotoninssystemet var unormalt i over 50% av SIDS-tilfellene.<sup>9, 12</sup>

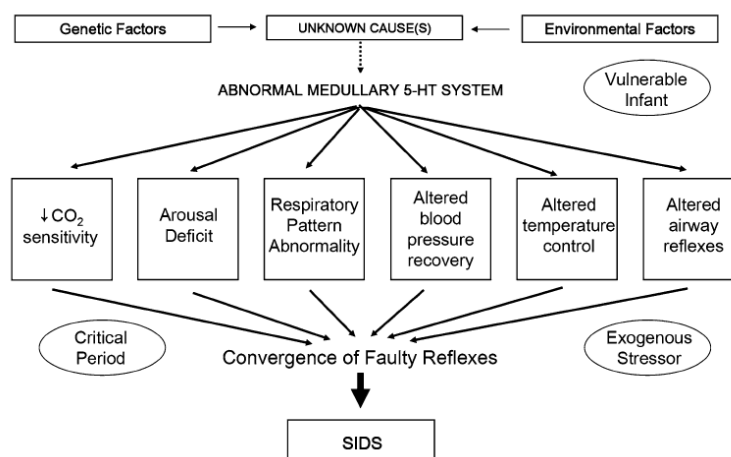
Fordi serotonin påvirker en rekke fysiologiske systemer som respirasjonsregulering, det kardiovaskulære systemet, temperatur og søvnsyklus, i tillegg til interaksjoner mellom immunsystemet og nervesystemet, motiverte de nevropatologiske funnene til nye studier på gener involvert i det serotoninerge systemet.<sup>7, 8</sup> Tidligere prospektive studier hadde allerede vist at spedbarn som senere døde av SIDS hadde abnormaliteter i sin respiratoriske og eller autonome kontroll under søvn og ved oppvåkning.<sup>9</sup> Man har også funnet forhøyede nivåer av hypoxantin hos spedbarn som har dødd av SIDS, noe som kan indikere episoder med oksygenmangel før fødsel. Dette kan muligens tilskrives en ineffektiv autoresusitasjon på grunn av et dysregulert 5-HT-system.<sup>18</sup>

Hypotesen Kinney et al framsatte var at en undergruppe av SIDS-tilfellene kan forklares ved en utviklingsabnormalitet i det medullære serotoninerge systemet som resulterer i en svikt i beskyttende responser på livstruende stressfaktorer (feks hypoksi, asfyksi, hyperkapné, ubalanse i temperatur og apné) under søvn i en kritisk utviklingsperiode. Videre modifiserte de trippelrisikohypotesen til å innebære: et spedbarn med en underliggende *sårbarhet i det serotoninerge systemet* dør når det blir utfordret av en *homeostatisk stressor* under en *kritisk utviklingsperiode*.<sup>9</sup>

Et eksempel på en potensiell negativ effekt av 5-HT-dysfunksjon er manglende evne til autoresusitasjon, feks gispning. Forsøk gjort på mus viser at natriumavhengige kanaler i pacemakernevroner i hjernestammen er essensielle for gispning, og at disse igjen er avhengige av endogent 5-HT for å fungere. Altså, i fravær av 5-HT fyrer ikke disse nevronene, og dermed er ikke gispning, den helt nødvendige mekanismen for autoresusitering, mulig.<sup>9</sup>

Et annet eksempel er hvordan 5-HT-nevroner er kjemosensitive og justerer respirasjonen etter CO<sub>2</sub>/O<sub>2</sub>-nivåer for å forårsake oppvåkning. Svikt i kjemosensitiviteten i situasjoner hvor spedbarnet inspirerer nylig ekspirerte gasser (som resulterer i hyperkapné) f.eks i mageleie, kan bidra til å forklare patogenesen av søvnrelaterte SIDS-tilfeller.<sup>9</sup>

### Brainstem Hypothesis in SIDS



**Figure 2** A model of the pathogenesis of sudden death in a subset of SIDS infants. According to this model, SIDS in this subset is due to an abnormality in the medullary 5-HT system of the brainstem due to an unknown cause. When the infant, made vulnerable by this underlying abnormality, is exposed to a stress, e.g., rebreathing exhaled gases in the face-down position, during the

critical period, sudden death results from a confluence of abnormal homeostatic reflexes that are influenced by the medullary 5-HT system. The risk of sudden death is increased by a range of genetic and environmental factors, such as 5-HT-related polymorphisms and cigarette smoking, respectively, that compound the underlying 5-HT abnormality.

Figur fra 9) Kinney H.C.: *Abnormalities of the brainstem serotonergic system in the sudden infant death syndrome: a review.*

Selv om det serotoninerge systemet er omfattende, blir serotoninfunksjonen regulert av et enkelt protein, serotonintransportøren (5-HTT). 5-HTT kontrollerer lengden og styrken på interaksjonen mellom serotonin (5-HT) og dets reseptorer ved å regulere reopptaket av 5-HT fra det ekstracellulære rom.<sup>7</sup> Genet som koder for dette proteinet er lokalisert på kromosom 17q11.1-q12 og funksjonelle polymorfismer i dette området har blitt beskrevet og undersøkt.<sup>18</sup>

Tre ulike 5-HTT-polymorfismer har blitt undersøkt i kaskontrollstudier av SIDS; *5-HTT promoter polymorfismer*; *5-HTT intron 2 variable tandem repeat region (VNTR)* og *5-HTT 3' untranslated region*.

#### *5-HTT promoter polymorfismer:*

I promoterregionen gir en 44 bp deleksjon/insertion-polymorfisme opphav til to ulike alleler, som har blitt kalt kort (S) og lang (L).<sup>18</sup> To studier (Narita et al. 2001 og Weese-Mayer et al. 2003) fant begge en assosiasjon mellom det lange allelet (L-allelet) av serotonintransportøregenet og SIDS. Studiene fant også signifikante forskjeller i dette genområdet mellom kasuser og kontroller i japanske (25% / 27 SIDS) og amerikanske (73% / 87 SIDS) populasjoner. I tillegg fant Weese-Mayer et al (2003) forskjeller i frekvensen av L-allelet mellom afroamerikanere og kaukasiske amerikanere. Opdal et al (2010) fant at 60,4% av SIDS-tilfellene hadde et L-allel og 36,8% hadde L/L-genotypen, sammenlignet med henholdsvis 53,5% og 28,4% hos kontrollene. Disse resultatene er nesten de samme som Weese-Mayer et al fant i 2003.

I tillegg fant den norske studien at spedbarn som ble funnet døde i mageleie oftere hadde S/S-genotypen, mens spedbarn funnet døde i andre posisjoner oftere hadde L/L-genotypen. Man kan ut ifra dette spekulere om at siden soving i mageleie er en slik sterk miljømessig risikofaktor for SIDS, avhenger disse dødsfallene mindre av en genetisk predisposisjon, mens en sterkere genetisk faktor er nødvendig i kombinasjon med mindre risikofylte soveposisjoner.<sup>18</sup>

Det har blitt vist at L-allelet gir opphav til en mer effektiv promoter, noe som resulterer i en økt genekspresjon, og at celler med L/L-genotypen produserer høyere nivåer av 5-HTT mRNA enn celler med S/L- og S/S-genotyper. Høyere mRNA-nivåer resulterer i et mer effektivt reopptak av serotonin og dermed et lavere serotoninnivå i synapsene, noe som kan bidra til en dysregulering av det serotoninerge systemet og dermed predisponere for SIDS.<sup>18</sup>

Ut ifra disse resultatene kan det tyde på at promoterpolymorfismer i 5-HTT spiller en viktig rolle i SIDS-risiko, og at det også kan være med på å forklare forskjellene i risiko mellom ulike etniske grupper. SIDS-ratene er høyere hos afroamerikanere og lavere hos japanere, og frekvensen 5-HTT-L-allelet er høyere hos afroamerikanere og lavere hos japanske kontroller. Dette understreker også viktigheten av at kasuser og kontroller tilhører samme etniske gruppe.

#### *5-HTT intron 2 VNTR:*

Som ved promoterpolymorfismene, varierte allelfrekvensen og genotypfordelingen og mellom etniske grupper, med en høyere frekvens av repetisjonsallelet hos afroamerikanere, hos både kasuser og kontroller. Det var også store variasjoner mellom afroamerikanske SIDS-kasuser og kontroller, men det ble ikke funnet disse forskjellene hos den kaukasiske gruppen. Både L-allelet og intron 2 VNTR-allelet er assosiert med en økt ekspresjon av serotonintransportøren i ulike hjerneregioner, og dermed lavere synaptiske serotoninivåer.<sup>7, 8, 10, 18</sup>

#### *5-HTT 3' untranslated region:*

Denne polymorfismen ble ikke funnet å være assosiert med SIDS. Det ble heller ikke funnet signifikante forskjeller mellom den afroamerikanske og den kaukasiske gruppen.<sup>7, 8, 10, 18</sup>

I tillegg undersøkte Kinney et al (2010) om 5-HT-reseptorabnormalitetene var assosiert med et redusert nivå av 5-HT og/eller et redusert nivå av *TPH2* (*tryptophan hydroxylase*), et nøkkelenzym i 5-HT-produksjonen.<sup>12</sup>

### 5-HT og TPH2:

Kinney et al (2010) fant at i tillegg til lave nivåer av 5-HT, hadde spedbarna som døde av SIDS lave nivåer av TPH2. Dette peker mot en underproduksjon av 5-HT, i motsetning en overproduksjon, som viktig del av patogenesen.<sup>12</sup>

### 7) Det autonome nervesystemet, embryologisk utvikling

Hypotesen om ubalanse i det serotoninerge systemet indikerer at det er et forhold mellom ANS-dysregulering og SIDS. Weese-Mayer et al (2004) undersøkte gener med relevans til det tidlige embryologiske utviklingen av det autonome nervesystemet. De fant bl.a. 11 sjeldne mutasjoner og 4 vanlige polymorfismer i genene som ble undersøkt. Når man undersøkte genene separat fant man at allelfrekvensene ikke skilte seg fra hverandre når man sammenlignet de 92 SIDS-kasusene med de 92 kontrollene, selv om totalt 15 % av SIDS-tilfellene hadde en sjelden mutasjon, sammenlignet med 2% av kontrollene. Dette kan tyde på at spesifikke polymorfismer i disse genene kan føre til en økt risiko for SIDS, muligens på grunn av en forstyrret utvikling i sentralnervesystemet.<sup>21</sup>

Et gen som er av spesiell interesse i denne sammenhengen er PHOX2B-genet som er et nøkkelgen i utviklingen av sentralnervesystemet. Hele PHOX2B-genet har blitt undersøkt i to SIDS-populasjoner (Kijima et al og Rand et al). Resultatene fra de to studiene var motstridende.<sup>21</sup>

Et annet gen av interesse i forhold til SIDS er TPSYL-genet, som er et testisspesifikt Y-lignende gen på kromosom 6.<sup>21</sup> Dette genet uttrykkes i den føtale hjernen hvor det kan være av betydning for endret regulering av spesifikke utviklingsgener. Dette er interessant fordi det er evidens for at en utviklingsforstyrrelse i det serotoninerge systemet kan spille en rolle i SIDS.<sup>26</sup>

Hering et al (2006) fant ingen signifikante forskjeller i TPSYL-genet mellom SIDS-kasuser og kontroller. Resultatene fra studier på dette genet har til nå har tydet på at genetisk analyse av TPSYL-genet er av begrenset betydning for SIDS.<sup>21</sup>

### 8) Gener for nikotinmetaboliserende enzymer

Eksposering for tobakk, både prenatalt og postnatalt, har blitt identifisert som en av de viktigste risikofaktorene i etiologien til SIDS. I tillegg er tobakk etablert som et teratogen for det utviklende fosteret og har blitt knyttet til prematur fødsel, abruptio placentae, intrauterin veksthemming, dødfødsler og spontanaborter. Et forhold mellom tobakkeksposisjon og endret ANS-funksjon har lenge vært kjent hos voksne med både kronisk og akutt tobakkeksposisjon, og også hos spedbarn utsatt for røyking prenatalt (Franco et al. 2000).<sup>7</sup>

Gener involvert i nikotinmetabolismen ble derfor identifisert som mulige kandidater for videre studier på det genetiske grunnlaget for SIDS. Muligheten til å omdanne toksiske metabolitter i sigarettøyk til mindre skadelige bestanddeler er nøkkelen til å redusere de skadelige effektene av tobakkeksponering. Polysykliske aromatiske hydrokarboner (PAH) er noen av de viktigste carcinogene i sigarettøyk og blir metabolisert gjennom en tofoldig prosess. Cytokrom 450 1a1 er enzymet ansvarlig for del 1 av metabolismen. Glutathion S-transferase (GST) eller Uridin difosfat (UDP)-glukuronosyltransferase er ansvarlig for del 2 og fullfører omdanningen av PAH til bestanddeler som kan skilles ut av kroppen.<sup>7</sup>

Polymorfismer i både CYP1a1 og GSTT1 har blitt rapportert å påvirke den metabolske detoksifikasjonen av sigarettøyk.

Rand et al. (2006) undersøkte frekvensen av kjente CYP1a1- og GSTT1-polymorfismer i 106 SIDS-kasuser og 106 kontroller. Det ble ikke funnet forskjeller i frekvensen av GSTT1 homozygote delesjoner mellom SIDS-kasusene og kontrollene i hverken den totale gruppen, eller mellom den afroamerikanske og den kaukasiske gruppen. Det ble heller ikke funnet noen assosiasjon mellom SIDS og noen av de tre CYP1a1-polymorfismene som ble undersøkt.<sup>7</sup>

## 9) Termoregulering:

Det har blitt spekulert i om en inadekvat termoregulering spiller en rolle i SIDS, og en mulighet er at dette kan tilskrives defekter i heat-shock-proteinet. (Hsp) Dette proteinet er viktig for normale fysiologiske celleprosesser og er involvert i opprettholdelsen av termobalansen, reparasjon av denaturerte celleproteiner og intracellulær transmembran transport. En studie (Rahim Ra et al, 1996) fant en sterk assosiasjon mellom tap av et fragment av Hsp60-genet og SIDS, imidlertid ble kun 12 tilfeller undersøkt.<sup>8</sup>

## 10) Aquaporin-4:

Flere studier har rapportert funn av en økt hjernevekt og ødem ved obduksjon av SIDS-tilfellene. Resultatene har antydning at en forstørret hjerne har vært til stede allerede ved fødsel, og ikke som et resultat av en disproporsjonal postnatal vekst. Man har spekulert i om de forstørrede hjernene som ses hos noen SIDS-tilfeller er på grunn av en forstyrret utvikling i vannhomeostasen i hjernen. De viktigste proteinene når det gjelder vanntransport er aquaporinene, som muliggjør en rask transport av vann over plasmamembranen. Aquaporin-4 er den viktigste vannkanalen i hjernen og spinalkanalene og spiller en viktig rolle i utviklingen av hjerneødem.<sup>20</sup> Man ønsket å undersøke AQP4-genet hos SIDS-tilfeller og å relatere disse funnene til hjernevekt for å teste hypotesen om at en genetisk bestemt forstyrret utvikling i vannhomeostasen i hjernen er en predisponerende faktor i SIDS. Opdal et al (2010) fant en sammenheng mellom T-allelet og CT/TT-genotypen i SNPen rs2075575 og SIDS. Denne SNPen er lokalisert i promotorregionen i AQP4-genet. Disse funnene kan indikere at rs2075575 kan være av betydning som en predisponerende faktor for SIDS og at CT/TT-genotypen er assosiert med en økt hjerne-/kroppsvektratio hos spedbarn som dør av SIDS.<sup>21</sup>

## 11) Brain-derived neurotrophic factor (BDNF):<sup>19</sup>

BDNF og dens reseptor TrkB spiller en viktig rolle i hjernens utvikling og nevroplastisitet. Den regulerer bl.a. nevroners overlevelse, nevrogenese og synaptisk plastisitet. BDNF er også nødvendig for en normal utvikling av den sentrale respiratoriske output som opptrer etter fødselen. Det er flere funn som gjør BDNF interessant i sammenheng med SIDS. De fleste SIDS-tilfellene har hatt perioder med hypoksi før dødfallet, noe som er viktig fordi man har observert en nedsatt respirasjonsfrekvens og hypoksi-driv av respirasjonen i BDNF-knock-out-mus. Det er også vist at selv en delvis hemming av BDNF-ekspressjon forårsaker en dysregulering av det serotoninerge systemet.<sup>19</sup> I tillegg til dette er det vist at nikotin påvirker BDNF-nivået i hjernestammen. Mors røyking er en velkjent risikofaktor for SIDS. På bakgrunn av dette ønsket man bl.a. å studere BDNF-polymorfismen val66met for å se om man fant forskjeller mellom SIDS-kasus og kontroller. Opdal et al (2010) fant ingen forskjeller i val66met-distribusjon mellom SIDS-tilfellene og kontrollene. Disse funnene indikerer at denne polymorfismen ikke er av betydning når det gjelder SIDS. Imidlertid er det andre polymorfismer i BDNF-genet som må undersøkes nærmere for å fullt ut kunne utelukke BDNFs betydning ift SIDS.<sup>19</sup>



## Konklusjon:

SIDS er en kompleks, multifaktoriell lidelse hvor videre forskning er nødvendig for å fullt ut forstå de relevante interaksjonene mellom genetiske og miljømessige risikofaktorer som påvirker årsaksforholdene. Epidemiologisk evidens og intervensjoner basert på denne forskningen har hjulpet til å redusere insidensen av SIDS. Nåværende utfordringer er bl.a. formidling av retningslinjene til alle som tar seg av spedbarn, formidling av retningslinjene på kulturelt passende måter, og en videre overvåking av SIDS-trendene og andre resultater assosiert med gjennomføringen av disse retningslinjene.<sup>4</sup>

Gitt diversiteten av resultatene vi ser i dag, støtter genetiske studier det kliniske intrykket man har om SIDS, nemlig at det er en heterogen tilstand, med mer enn en mulig genetisk etiologi. Det er usannsynlig at en mutasjon eller polymorfisme alene er den predisponerende faktoren i alle SIDS-tilfellene. Imidlertid er det sannsynlig at det finnes flere «SIDS-gener» som ved polygen nedarving predisponerer spedbarn for SIDS, sammen med miljømessige risikofaktorer.<sup>8</sup>

Alle mutasjoner som ligger til grunn for metabolske forstyrrelser som er kjent assosiert med livstruende hendelser er mulige kandidater for gener som er involvert i tilfeller av SIDS, enten som en faktisk dødsårsak eller som en predisponerende faktor. Det er imidlertid viktig å skille mellom dødelige mutasjoner, som f.eks. LQTS, og polymorfismer som er normale genvarianter, men som er suboptimale i kritiske situasjoner og dermed predisponerer spedbarn for SIDS. I de tilfellene hvor man identifiserer en mutasjon som forårsaker en dødelig genetisk tilstand bør man ikke klassifisere dødsfallet under SIDS, men som et dødsfall som er forklart.<sup>8</sup>

Fordi det er en genetisk forbindelse mellom de ulike polymorfismene og en kompleks sammenheng mellom genproduktene, bør en større genomstudie utføres for å belyse assosiasjonene som er observert i mindre genstudier.<sup>22</sup>

Med det nåværende kunnskapsnivået er det imidlertid viktig å være forsiktig når man bruker genetiske markører og mutasjoner i relasjon til SIDS. Det forskes fortsatt på feltet. Det er viktigere enn noen gang at en grundig postmortemundersøkelse, inkludert evaluering av sykehistorie, omstendigheter rundt dødsfallet og obduksjonsfunn, blir utført.<sup>8</sup>

## Kildehenvisninger:

- 1) Landsforeningen for uventet barnedød  
<http://www.lub.no/artikler/midd-7yydta>
- 2) Beckwith J Bruce. *Defining the Sudden Infant death syndrome*. Arch Pediatr Adolesc Med. 2003;157:286-290.
- 3) Moon Rachel Y, Horne Rosemary S C, Hauck Fern, R. *Sudden infant death syndrome*. Lancet 2007;370:1578-87
- 4) Hunt Carl E, Hauck Fern R. *Sudden infant death syndrome*. Canadian Medical Association Journal. 2006;174,13:1861-69
- 5) Guntheroth Warren G, Spiers Phillip S. *The triple risk hypotheses in sudden infant death syndrome*. Pediatrics 2002;110:e64
- 6) Kahn A, Sawaguchi T, Sawaguchi A, Grosswasser J, Franco P, Scaillet S, Kelmanson I, Dan B. *Sudden infant deaths: from epidemiology to physiology*. Forensic science i international 2002;130: 8-20. Elsevier
- 7) Weese-Mayer D.E., Ackerman M.J., Mararzita M.L., Berry-Kravis E.M. *Sudden Infant Death Syndrome: review of implicated genetic factors*. American Journal of Medical Genetics Part A. 2007 Apr 15;143A(8):771-88.
- 8) Opdal S.H., Rognum T.O. *The sudden infant death syndrome gene: does it exist?* Pediatrics 2004; 114; e506-e512
- 9) Kinney H.C.: *Abnormalities of the brainstem serotonergic system in the sudden infant death syndrome: a review*. Pediatric and developmental pathology 8, 507-524, 2005.
- 10) Narita N., Narita M., Takashima S., Nakayama M., Nagai T., Okado N. *Serotonin transporter gene variation is a risk factor for sudden infant death syndrome in the Japanese population*. Pediatrics 2001; 107; 690-692
- 11) Alquist R, Grøgaard J, Hellenes K, Hofmann B, Myr R, Reinart L, Rognum T, Nilsen A, Nilsen E, Saugstad O, Aalen O. *Samsoving, smokk, amming og krybbedød – finnes det en sammenheng?.* Rapport fra Kunnskapscenteret nr 05 – 2005.
- 12) Duncan J.R., Paterson D.S., Hoffman J.M., Mokler D.J., Borenstein N.S., Belliveau R.A., Krous H.F., Haas E.A., Stanley C., Nattie E.E., Trachtenberg F.L., Kinney H.C. *Brainstem serotonergic deficiency in sudden infant death syndrome*. JAMA 2010; 303(5): 430-437.
- 13) Daltveit A.K., Øyen N., Skjærven R., Irgens L.M. *The epidemic of SIDS in Norway 1967-93: changing effects of risk factors*. Archives of disease in childhood 1997; 77: 23-27.
- 14) Arnestad M, Andersen M, Vege Å, Rognum T.O. *Changes in the epidemiological pattern of sudden infant death syndrome in southeast Norway, 1984-1998: implications for future prevention and research*. Arch. Dis. Child. 2001; 85; 108-115.

- 15) Markestad T, Skjærven R, Irgens L.M., Helweg-Larsen K, Alm B, Norvenius G, Wennergren G. *Combined effects of sleeping position and prenatal risk factors in sudden infant death syndrome: the Nordic epidemiological SIDS study*. Pediatrics 1997; 100; 613-62
- 16) Leiter J.C., Böhm I. *Mechanisms of pathogenesis in the sudden infant death syndrome*. Respiratory physiology & neurobiology 159 (2007) 127-138.
- 17) Alm B., Möllborg P., Erdes L., Pettersson R., Åberg N., Norvenius G., Wennergren G. *SIDS risk factors and factors associated with prone sleeping in Sweden*. Arch Dis Child 2006;91:915-919 doi:10.1136/adc.2005.088328
- 18) Opdal S.H., Vege Å., Rognum T.O. *Serotonin transporter gene variation in sudden infant death syndrome*. Acta Pædiatrica 2008: 97, pp. 861-86
- 19) Opdal S.H., Melien Ø., Hynnekleiv T., Rognum T.O. *The brain-derived neurotrophic factor val66met polymorphism and unexpected infant death*. Acta Pædiatrica 2011: 100, pp. 86-89
- 20) Opdal S.H., Vege Å., Stray-Pedersen A., Rognum T.O. *Aquaporin-4 gene variation and sudden infant death syndrome*. Internation Pediatric Research Foundation, Inc. 2010: Vol 68, no. 1
- 21) Opdal S.H., Rognum T.O. *Gene variants predisposing to SIDS: current knowledge*. Forensic Sci Med Pathol. 2010 Jul 11. [Epub ahead of print]
- 22) Ferrante L., Opdal S.H., Vege Å., Rognum T.O. *IL-1 gene cluster polymorphisms and sudden infant death syndrome*. Human immunology 71 (2010) 402-406
- 23) Ferrante L., Opdal S.H., Vege Å., Rognum T.O. *Cytokine gene polymorphisms and sudden infant death syndrome*. Acta Pædiatrica 2010: Vol 99, Issue 3, pp. 384-388
- 24) Ferrante L., Opdal S.H., Vege Å., Rognum T.O. *TNF- $\alpha$  promoter polymorphisms in sudden infant death syndrome*. Human Immunology 2008: 69, 368-373
- 25) Rognum T.O., Saugstad O.D. *Biochemical and immunological studies in SIDS victims. Clues to understandig the death mechanism*. Acta Pædiatrica Suppl 389: 82-5. 1993
- 26) Opdal S.H., Rognum T.O. *New insight into sudden infant death syndrome*. The Lancet 2004: Vol 364, pp. 825-826
- 27) Paterson D.S., Trachtenberg F.L., Thompson E.G., Belliveau R.A., Beggs A.H., Darnall R., Chadwick A.E., Krous H.F., Kinney H.C. *Multiple serotonergic brainstem abnormalities in sudden infant death syndrome*. JAMA. 2006; 296: 2124-2132.
- 28) Krous H.F., Beckwith B., Byard R.W., Rognum T.O., Bajanowski T., Corey T., Cutz E., Hanzlick R., Keens, T.G., Mitchell E.A. *Sudden infant death syndrome and unclassified sudden infant deaths; a definitional and diagnostic approach*. Pediatrics 2004; 114; 234-238.
- 29) Norvenius SG. *Some medico-historic remarks on SIDS*. Acta Pædiatrica Suppl 389: 3-9. 1993

- 30) Valdes-Dapena M. *A half century of progress: The evolution of SIDS research*. Rognum TO (ed.): *Sudden Infant Death Syndrome. New trends in the Nineties*. Scandinavian University Press 1995.