

Risikofaktorer for krybbedød etter ”back to sleep” kampanjen



Studentoppgave, profesjonsstudiet i medisin ved UiO, kull V-06

Studenter: Heidi Råmunddal og Jorunn Haualand

Veileder: Åshild Vege

Innhold

Metode.....	3
Definisjon av krybbedød eller sudden infant death syndrome (SIDS)	4
Fellesstrekk ved SIDS	5
Funn ved obduksjonen.....	5
Patofysiologi.....	5
Samsoving og barnets sovemiljø.....	9
Mulige patofysiologiske mekanismer ved samsoving og soveomgivelser som disponerer for SIDS	11
Prenatal og postnatal røykeeksponering.....	13
Mulige patofysiologiske mekanismer som disponerer for SIDS ved røyking.....	14
Smokk som beskyttende faktor	15
Mulige mekanismer for hvordan bruk av smokk kan virke beskyttende mot SIDS	16
Amming som beskyttende faktor.....	16
Mulige mekanismer for at amming kan virke beskyttende mot SIDS	16
Dagens anbefalinger fra den amerikanske barnelege-foreningen:.....	17
Rutiner ved plutselig og uventet spedbarnsdød.....	18
Gåten er ikke løst.....	19
Litteratur.....	20

Innledning

Etter ”back to sleep” kampanjen på 1990- tallet, har det vært en kraftig reduksjon i antall tilfeller av krybbedød eller sudden infant death syndrome (SIDS). Selv om det i senere tid er gjort mange studier for å komme nærmere en eksakt patofysiologisk mekanisme, er dødsmekanismen enda ikke kjent. Forskning på risikofaktorer og beskyttende faktorer har vært viktig for å redusere forekomsten av krybbedød, og for å øke forståelsen rundt dødsfallene.

Som utgangspunkt for oppgaven har vi valgt å oppsummere det litteraturen sier om de mest sentrale risikofaktorene for SIDS, samt nevne noen mulige beskyttende faktorer. Vi har også tatt for oss mulige patofysiologiske mekanismer som kan ligge til grunn for de aktuelle risikofaktorene. Leie, samsoving, røyking og infeksjon er risikofaktorer som har vært sentrale i forskningen. Blant mulige beskyttende faktorer er amming og smokk de viktigste. Vi har valgt å avgrense oppgaven til faktorene nevnt ovenfor.

Innledningsvis gir vi litt bakgrunnsinformasjon med definisjoner og generelle fakta om krybbedød. Deretter tar vi for oss de ulike risikofaktorene, og til slutt oppsummerer vi dagens anbefalinger for forebygging av SIDS, samt noen av utfordringene man fremdeles står ovenfor i forbindelse med plutselig uventet spedbarnsdød.

Metode

Vi har gjort litteratursøk i PubMed. I samråd med veileder har vi kommet fram til de risikofaktorene vi ønsket å sentrere oppgaven rundt. Vi gjorde følgende emnesøk: (SIDS) AND (smoke), (SIDS) AND (prone sleeping), (SIDS) AND (pacifiers), (SIDS) AND (dummies), (SIDS) AND (breastfeeding), (SIDS) AND (overheating), (SIDS) AND (infection), (SIDS) AND (back to sleep).

Veileder har også gitt informasjon om aktuelle forskningsgrupper. Følgende søk er derfor også gjort: (Beal) AND (SIDS), (Fleming) AND (SIDS), (Blackwell) AND (SIDS), (Thach) AND (SIDS), (Mitchell) AND (SIDS), (Byard) AND (SIDS), (Krous) AND (SIDS), (Vege)

AND (SIDS), (Rognum) AND (SIDS). Videre har vi avgrenset søkene til bare å inkludere studier publisert etter 1990. Vi har brukt både enkeltstudier og oversiktsartikler, og primært hentet artikler publisert i internasjonale tidsskrifter som Pediatrics, Archives of Disease in Childhood, Lancet, BMJ, Arch Pediatrics Adolesens Medicine og Tidsskrift for den norske legeforening.

Definisjon av krybbedød eller sudden infant death syndrome (SIDS)

I 1969 fikk man den første internasjonalt anerkjente definisjonen av krybbedød. The National Institute of Child Health and Development (NICHD) holdt den andre internasjonale konferansen om plutselig spedbarnsdød, der Beckwiths presenterte sin definisjon av krybbedød: «Plutselig og uventet død hos et spedbarn eller lite barn som forblir uoppklart etter en adekvat obduksjon».¹

Etter den internasjonale SIDS-konferansen i Stavanger i 1994 ble "undersøkelse av omstendigheter ved dødsfallet" inkludert i definisjonen, og følgende definisjon ble foreslått: «Plutselig uventet spedbarnsdød, uforklarlig etter gjennomgang av sykehistorien, undersøkelse av omstendighetene ved dødsfallet og obduksjon».² Begrepet SIDS en eksklusjonsdiagnose, og kan ikke brukes dersom det finnes tegn til påført skade, eller organisk sykdom av en slik karakter, at dette kan forklare dødsfallet.³

En ny SIDS definisjon ble foreslått etter en ekspertkonferanse i San Diego i 2004. Dette er en strengere, og mer kategorisk definisjon som deler SIDS inn i flere undergrupper. Hensikten med denne nye definisjonen er å kunne bruke den i forskning, for slik å bedre kunne sammenligne krybbedødstudier fra ulike deler av verden.⁴

Forekomst

Det har skjedd en sterk reduksjon i antallet krybbedødsfall i Norge fra 1980-årene. Forekomsten var i gjennomsnitt 1,9 per 1000 levendefødte fra 1986-1990, og sank til 0,4 i perioden 1996-2000⁵, etter at det hadde vært satt fokus på å legge spedbarn i ryggeleie. Prevalensen av krybbedød varierer noe mellom ulike land. I dag har Japan og Nederland de lavest rapporterte SIDS ratene på henholdsvis 0,09 og 0,1 per 1000 levendefødte. New

Zealand har den høyeste rapporterte raten i industriland, med 0,8 per 1000 levendefødte. Mens USA og Storbritannia har rater på henholdsvis 0,56 og 0,41 per 1000 levendefødte.⁶

Fellesstrekk ved SIDS

Det er flere fellestrekk hos spedbarn som dør av SIDS, noe som var mest tydelig i tidsrommet med høye SIDS-rater. De fleste barna er mellom 2 og 4 måneder gamle, og det er flere gutter enn jenter. Nesten halvparten av barna som dør av SIDS har vist tegn til mild øvre luftveisinfeksjon den siste tiden før de døde. I halvparten av tilfellene er kroppstemperaturen forhøyet like etter døden.⁷ SIDS er mer vanlig om vinteren. Prevalensen av SIDS er høyere i noen etniske grupper. I USA er SIDS sjelden i den asiatiske gruppen, mens slike dødsfall er mer vanlig blant indianere og afro-amerikanere. I tillegg er prevalensen av SIDS høyere hos barn av unge mødre, og mødre med lav sosioøkonomisk status.⁸

Funn ved obduksjonen

Punktformige blødninger på thymus, og ofte også på hjerte og lunger, sees i ca 70% av SIDS tilfellene. Man finner vanligvis partiell atelektase i lungene. Av og til ses lyserødt skum i nese og svelg. Mikroskopisk sees stuvning, ødem og mange makrofager i lungene. Ofte er det også små lymfocyttansamlinger, både interstitielt og omkring bronkioler.⁹

Patofysiologi

En rekke hypoteser og teorier for hva som kan være dødsmekanismen ved SIDS har vært foreslått og forsket på, uten at noen entydig mekanisme er klarlagt. *Apne- og oksygenmangelteorien* som ble postulert på 70-tallet, ble kraftig svekket da det senere ble kjent at to av SIDS tilfellene med apne- tendens, egentlig var drap. *Hypoksi* som en del av dødsmekanismen, har man imidlertid ikke gått bort fra. Hypoxantin er et ATP nedbrytningsprodukt som er forhøyet ved hypoksi. Det er blant annet påvist økte nivåer av

hypoxantin i øyevæsken hos spedbarn døde av SIDS. Flere forskere hevder at SIDS kan skyldes *refleksmekanismer*.¹⁰ Vagale reflekser kan utløse apnè og hjertearrytmier. Hjertesvikt grunnet *forlenget QT- intervall* er også en teori.¹¹ Flere forskningsgrupper har interessert seg for *energisvikt på grunn av ATP- mangel*. ATP-mangel tenkes da å gi økt sårbarhet for SIDS ved mageleie, varme omgivelser og forkjølelse.¹²

Teorien om en *immunologisk overreaksjon* går ut på at SIDS-ofrene kan ha overreagert på en vanligvis helt ufarlig infeksjon. Dette underbygges blant annet av at man har observert lette infeksjoner i mange av SIDS tilfellene dagene før dødsfallet. Vege et al¹³ har påvist økt mengde interleukin- 6 (IL-6) i cerebrospinalvæsken hos SIDS ofre. IL-6 gir feber, noe som igjen kan indusere apnèer. Dette kan være starten på en serie hendelser som leder til døden.

En forskningsgruppe ved Rikshospitalet har postulert en *fatal trekant* (Fig 1) som viser hvordan flere faktorer til sammen bidrar til dødsmekanismen ved krybbedød.¹⁴ Barnet tenkes da å være i et sårbart trinn i utviklingen av CNS og immunsystemet, samtidig som det foreligger en eller flere predisponerende faktorer for SIDS. I følge modellen kreves i tillegg en utløserhendelse for at krybbedød skal inntreffe.

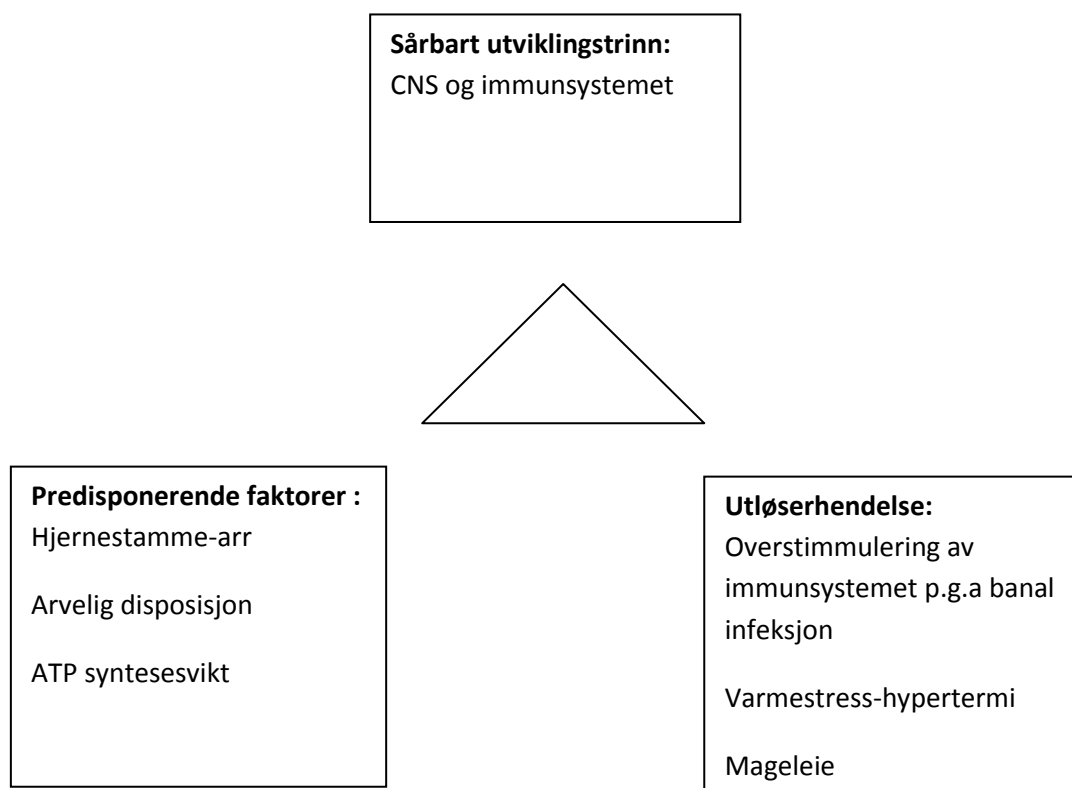


Fig 1

Inntreffer alle tre faktorer samtidig trigges en mekanisme som ender med døden. Dette er en ond sirkel hvor en triggerfaktor, som for eksempel en infeksjon eller mageleie, gir en økt varmeproduksjon, feber og nedregulering av åndedrettet, med påfølgende hypoksi og sirkulatorisk sjokk.

Leie

Etter at SIDS ble etablert som diagnose i 1969, ble det ut fra diagnosekriteriene registrert stigende forekomst av plutselig uventet spedbarnsdød utover 1970- og 1980- tallet. I mange industrialiserte land var SIDS den vanligste årsaken til postneonatal dødelighet.¹⁵

Årsaksforholdene rundt disse dødsfallene, samt predisponerende og beskyttende faktorer, fremstod som et mysterium. Mens patologer og fysiologer mer eller mindre kom til kort i sin forskning, gav epidemiologiske studier viktige bidrag til forståelsen av omstendighetene rundt dødsfallene.

Gjennom ulike evidensbaserte studier, ble det klart at mageleie var en sentral enkeltstående risikofaktor for forekomst av SIDS. Enkelte forskningsgrupper var i utgangspunktet skeptiske til at mageleie ble viet så stor oppmerksomhet, blant annet på grunn mulig erindringsskjevheter hos mor angående barnets sovestilling, samt mangel på en klar patofysiologisk mekanisme. Ytterligere evidensbasert forskning kunne imidlertid underbygge mageleie som signifikant risikofaktor for SIDS. Dette endret etter hvert de nasjonale anbefalingene for barns sovestilling.

Mitchell et al¹⁶ gjorde en kasus- kontroll studie i perioden 1987-1990, hvor sovestillingen hos SIDS- ofre ble sammenlignet med sovestillingen til et tilfeldig utvalg barn på samme alder. Studien konkluderer med at barn som både til vanlig, og på den aktuelle dagen ble lagt på ryggen, utgjør den gruppen som har lavest risiko for SIDS. Risikoen for SIDS var størst i den gruppen av barn som ved et unntakstilfelle ble lagt på magen. Studien underbygger derfor anbefalingen om å la barna sove på ryggen.

I 1995 ble det gjort en lignende studie for å kartlegge sovestillingen til 3 måneder gamle barn i Norge i perioden 1967- 1991¹⁷ Et tilfeldig utvalg av mødre ble spurt om blant annet sovestillingen til barnet, og resultatene ble så sammenlignet med sovestillingen til barn som døde i krybbedød i samme perioden. Undersøkelsen viste at tilfeller av mageleie økte jevnt

mellom 1970 og 1989, for så å ha en dramatisk nedgang i 1990. Antall tilfeller av SIDS i perioden viste seg å ha en signifikant sammenheng med mageleie.

En oversiktartikkel fra 1992¹⁸ belyser samme tematikk ved systematisk å oppsummere resultatene fra en rekke eksisterende studier. Alle de inkluderte enkeltstudiene viser en signifikant sammenheng mellom mageleie og forekomst av krybbedød.

Selv om ”back to sleep” kampanjen har gitt en dramatisk nedgang i antall SIDS- tilfeller, blir fremdeles mageleie praktisert. Det er derfor viktig å fortsette opplysningskampanjer for å redusere mageleie. Årsakene til at anbefalinger om ryngleie i enkelte grupper ikke tas til etterretning, samt hvilke tiltak som mest effektivt kan forebygge mageleie, er også viktige mål for nyere forskning.¹⁹

Mulige patofysiologiske mekanismer som disponerer for SIDS ved mageleie

Ved mageleie, spesielt på mykt underlag, tenkes det å kunne dannes en luftlomme rundt barnets ansikt med høye CO₂ verdier og lave O₂ verdier. Rebreathing av slik luft og den påfølgende hypoksien, vil kunne medvirke til at døden inntreffer. De fleste barn vil, når oksygenmetningen blir for lav, spontant endre hodets stilling for å kunne puste inn frisk luft. Denne naturlige korreksjonen av hypoksi gjennom hypoksiske gisp, vil kunne svekkes av mageleie, spesielt dersom barnet bare unntaksvis legges på magen.²⁰

Evnen til spontane oppvåkninger, altså autoresucitering, når respirasjonsfrekvensen blir for lav, er en annen beskyttelsesmekanisme for å unngå hypoksi.²¹ Dersom evnen til spontane oppvåkninger er redusert, vil barnet på grunn av mangelfull respirasjon kunne utvikle hypoksiske koma. Autoresucitering vil heller ikke kunne bedre hypoksien dersom barnet befinner seg i en rebreathingsituasjon, noe barn i mageleie oftere gjør.

Hodet utgjør hos små barn en forholdsvis stor del av kroppsoverflaten, og varmetap gjennom hodet er derfor viktig for å unngå overoppheting. For barn som legges på magen med ansiktet vendt ned, vil en stor del av hodet være i kontakt med underlaget. Temperaturreguleringen via hodet vil derfor være redusert, noe som kan tenkes å være en medvirkende faktor til overoppheting og død.²²

Teorien om overoppheting som en viktig risikofaktor er imidlertid omdiskutert.²³ Enkelte hevder at i en situasjon hvor hodet er så tildekket at varmetapet blir utilstrekkelig, vil en

livsfarlig hypoksi inntreffe før barnet er blitt så overopphetet at varmestresset i seg selv kan medføre død. I USA er det heller ikke påvist økt antall tilfeller av SIDS under hetebølgene om sommeren. Hypoksi og overoppheting i kombinasjon, vil muligens kunne potensere effekten av hverandre, noe som gjør kombinasjonen farligere enn de enkelte faktorene hver for seg.

Defekter ved homeostatiske funksjoner som medvirkende faktorer til SIDS, belyses i en oversiktsartikkel fra 2000²⁴. Mange av SIDS barna har en inadekvat respons fra respirasjonssystemet og det kardiovaskulære systemet, når det kreves endringer for å imøtekomme skiftende omgivelser. Redusert respons på innkommende nervesignaler tenkes å kunne gi denne inadekvate responsen.²⁵ Spørsmålet om det eksisterer et SIDS- gen ble forsøkt besvart av Siri H. Opdal og Torleiv O. Rognum²⁶. Studien konkluderer med at det ikke kan påvises noen sikker gendefekt som direkte kan forklare forekomsten av SIDS, men at en rekke genetisk betingede tilstander kan være predisponerende faktorer. Her inngår blant annet metabolske syndromer, koagulasjonsfaktordefekter, endret uttrykk av gener som påvirker immunsystem, serotonin- transporter gener, samt gener som påvirker temperaturreguleringen.

Samsoving og barnets sovemiljø

Potensielle risikofaktorer for SIDS i barnets sovemiljø er fremdeles et viktig forskningsfokus for ytterligere å redusere forekomsten av SIDS.²⁷ De fleste SIDS- tilfellene skjer nå i en samsovingssituasjon. Samsoving bidrar til at flere velger å brystnære sine barn, noe som i enkelte studier har vist å redusere risikoen for krybbedød. Ettersom samsoving ikke gir noe entydig bilde av den aktuelle sovesituasjonen, er det viktig å definere begrepet. Størrelsen på sengen, kvalitet på dyne, pute og madrass, omsorgspersonens røykevaner og ruspåvirkning, samt sosioøkonomiske forhold, bør inngå i den totale risikovurderingen ved samsoving.

Blair et al²⁸ gjorde en kasus- kontroll studie for å kartlegge faktorer som medvirker til utrygt sovemiljø for barnet. Studien fokuserte på demografiske og sosiale data, som barnets- og barnefamiliens helsehistorie, bruk av sigaretter, alkohol og narkotiske stoffer, samt detaljert informasjon rundt barnets sovemiljø. Resultatene viser at barn som samsover på sofa har en svært forhøyet risiko for SIDS. Barn som samsover med ikke- røykende foreldre, eller som

legges i egen seng etter innsovning, har i følge denne studien ingen signifikant forhøyet risiko for SIDS.

En oppsummeringsstudie på et europeisk materiale viser imidlertid at samsoving med barn under 8 uker disponerer for SIDS selv når mor ikke røyker.²⁹ Å dele rom med foreldre, viste seg å redusere risikoen for krybbedød. I gruppen av de yngste SIDS- barna som ble funnet døde i foreldrenes seng, var det økt forekomst av alkoholpåvirkede- og svært trette foreldre. Mange av barna i denne gruppen ble også funnet med tildekket hode. Det kan derfor stilles spørsmål ved om samsoving i seg selv er den største risikoen for SIDS , eller om det egentlig er konfunderende faktorer som gjør barn i denne gruppen sårbare for krybbedød.

En lignende studie ble gjort av Vennemann et al³⁰. Studien konkluderer med at forkomst av SIDS er overrepresentert i gruppen av barn som den aktuelle søvnen sov utenfor hjemmet, blant de som samsov i foreldrenes seng, og blant de som sov på sofa. Samsoving med bruk av tykke dyner og puter gir økt risiko, mens samsoving med bruk av tynne puter ikke gir økt risiko for SIDS. Ryggsoving på saueskinn, samt bruk av smokk viser seg å ha en viss beskyttende effekt. Etersom bruk av saueskinn er sterkt assosiert med tilhørighet i de øvre sosioøkonomiske klasser, noe som i seg selv er en beskyttende faktor, blir den beskyttende effekten mindre sikker. At barn som sov utenfor hjemmet hadde en økt risiko for SIDS, må muligens sees i sammenheng med andre risikofaktorer som forekommer i en slik situasjon. Dette kan blant annet være det å sove på underlag som ikke er egnet for små barn.

I tråd med den overnevnte internasjonale forskningen, konkluderer en norsk studie³¹ med at samsoving i ”usikre” omgivelser som for eksempel sofa, smal seng eller vannseng, er dokumentert å medføre økt risiko for plutselig uventet spedbarnsdød. Samsoving i ”sikre” omgivelser utgjør imidlertid ikke noen risiko for barnet. ”Sikre” omgivelser betyr blant annet sammen med en ikke-røykende forelder, og i en seng som er bred nok for begge. Flere internasjonale miljøer anbefaler nå at mødre både oppfordres til, og læres opp i å sove sammen med barna sine. Artikkelen konkluderer med at også nybakte mødre i Norge bør informeres om hvordan ”sikker” samsoving kan praktiseres.

Mulige patofysiologiske mekanismer ved samsoving og soveomgivelser som disponerer for SIDS

Da samsoving i seg selv ikke er noe entydig begrep, kan mange ulike patofysiologiske mekanismer trekkes inn som potensielt medvirkende faktorer.

Risiko for overoppheting og hypoksi øker dersom barnet sover med dyne over hodet. Forskning på om barn som samsover har økt risiko for å sove med tildekket hode er foreløpig tvetydig. Mens en studie fra New Zealand³² viser en økt forekomst av soving med tildekket hode hos samsovere, viser en studie fra UK³³ at samsoving beskytter barn mot å sove med tildekket hode.³⁴ Å sove med tildekket hode vil kunne resultere i en akutt temperaturmessig ubalanse, med påfølgende signifikante forandringer i kardiorespiratoriske og autonome parametre.

Ved rebreathing refereres det til en situasjon hvor det på grunn av tildekning av barnets hode, dannes en luftlomme rundt barnets ansikt med høye CO₂ verdier og lave O₂ verdier. Den påfølgende hypoksien vil da kunne medvirke til at døden inntreffer³⁵. Risikoen for overoppheting og hypoksi som tildekket hode medfører, er også relevant for andre omstendigheter ved samsovingssituasjonen. Å sove nær et voksent menneske gir i seg selv økt risiko for overoppheting, mens det å sove på et underlag som ikke er tilpasset små barn blant annet kan være en risikofaktor for rebreathing. Dette kan blant annet skje dersom barnet legges på et for mykt underlag som gir dårlig utskifting av luft rundt barnets hode.

Dersom mor røyker vil samsoving medføre en forhøyet risiko for SIDS gjennom den store tobakkesponeringen som barnet da utsettes for.³⁶

Infeksjon

Økt forekomst av SIDS i vinterhalvåret, årstiden hvor man også finner den høyeste forekomsten av infeksjoner, gjør det interessant å stille spørsmål ved om enkelte av SIDS-dødsfallene har en infeksiøs etiologi.³⁷ Ingen bakterie eller virus er foreløpig kjent som

enkelstående risikofaktor. Infeksjon tenkes imidlertid å kunne være en mulig stressfaktor, som kan bidra til død hos et sårbart barn.

Obduksjonsfunn ved SIDS-dødsfall har flere fellestrekk med funnene ved infeksjonsdød.³⁸ I halvparten av alle SIDS-tilfellene, er kroppstemperaturen forhøyet like etter døden.³⁹ Hos ca 70% finnes punktformige blødninger på thymus, og ofte også på overflaten av hjerte og lunger.⁴⁰ Bakterielle toksiner vil kunne gi et lignende bilde. Makroskopisk kan man i lungenene finne partiell atelektase, mens det mikroskopiske bildet preges av blodstuvning og væskeansamling intra-alveolært. Ofte finnes små, interstitielle lymfocytt-ansamlinger, spesielt omkring luftrørgrenene. Disse lungefunnene samsvarer med det man vil kunne finne ved lette infeksjoner i lunger og luftveier.

Også nivåene av en rekke biokjemiske markører målt ved SIDS-dødsfall, samsvarer med det man kan finne ved infeksjonsdødsfall.⁴¹ En har i studier sammenlignet grad av hypoksi hos grupper av barn som er døde av SIDS, infeksjon, og voldelig død. Grad av hypoksi verifiseres gjennom nivået av hypoxantin (Hx) målt i barnets øyevæske. SIDS-ofrene viste seg å ha signifikant høyere Hx-nivåer enn de som døde en voldelig død, mens det ikke var noen forskjell mellom SIDS-dødsfallene og infeksjonsdødsfallene. Funnene indikerer at det kan finnes likheter mellom dødsmechanismene ved SIDS og ved infeksjon.

På samme måte ble interleukin-6 (IL-6) nivåene målt i cerebrospinalvæske, og SIDS-gruppen ble sammenlignet med infeksjonsdødsfall og tilfeller av voldelig død⁴². IL-6 nivåene hos SIDS-ofrene var signifikant høyere enn hos dem som døde en voldelig død, men lavere enn hos infeksjonsdødsfallene. Halvparten av SIDS-tilfellene hadde imidlertid IL-6 nivåer som var like høye som hos infeksjonsdødsfallene. IL-6 spiller en viktig rolle i etableringen av immunresponsen, og kan indusere feber. Tilstedeværelsen av IL-6 ved SIDS kan indikere at immunaktivering spiller en rolle. Videre kan tilstedeværelsen av cytokiner i cerebrospinalvæsken påvirke respirasjonen hos sårbare individer.

Flere undersøkelser viser at omtrent halvparten av SIDS-dødsfallene har en kjent øvre luftveisinfeksjon like før døden. Etter døden kan det hos mange også påvises mucosal immunstimulering og økte nivåer av IL-6 i cerebrospinalvæsken.⁴³ En studie ved Vege et al stiller spørsmål ved om det eksisterte en sammenheng mellom sentral immunstimulering ved SIDS (uttrykt ved høye IL-6 nivåer i cerebrospinalvæsken), og perifer immunstimulering, uttrykt ved tilstedeværelsen av IgA, IgG og IgM immunocytter og T-lymfocytter i larynxslimhinnen, og HLA-DR ekspresjon i overflateepitelet og kjertlene i larynxveggen.

Resultatene viste at SIDS- barna med de høyeste nivåene av IL-6 i cerebrospinalvæsken, også hadde de høyeste nivåene av de immunologiske markørene perifert. IL-6 nivåene i cerebrospinalvæsken hadde med andre ord sammenheng med forekomst av IgA immunocytter og epitelial HLA-DR respons i larynxslimhinnen. Tegn på en humoral immunrespons i larynks kan indikere at barnet hadde en lavgradig respiratorisk infeksjon i forkant av døden. De høyeste IL-6 nivåene korresponderte med det man fant hos barn som døde på grunn av infeksjoner som meningitt og pneumoni. Dette styrker hypotesen om at enkelte tilfeller av SIDS kan være forårsaket av en immunologisk overreaksjon på en harmløs infeksjon.

Med utgangspunkt i påstanden om at immunisering øker forekomsten av SIDS, er det gjort forskning på sammenhengen mellom immunisering og SIDS⁴⁴. Alle barna i forskningsmaterialet hadde fått vaksine mot Bordetella pertussis, en sykdom som ofte medfører apneer. Immunisering vil sannsynligvis også gjennom en mer uspesifikk stimulering av immunsystemet, redusere forekomsten av andre typer infeksjoner. Studien viser at Bordetella pertussis- vaksinen kan ha en spesifikk beskyttende effekt overfor infeksjoner med Staphylococcus aureus. Den tenkte beskyttende effekten skyldes en kryssreaksjon mellom antistoffer etter vaksinen og pyrogene Staphylococcus-toksiner. Metaanalysen konkluderer med at immunisering ikke øker risikoen for SIDS, men faktisk halverer den.

Prenatal og postnatal røykeksponering

Etter kampanjen mot mageleie, er røyking i svangerskapet den viktigste modifiserbare risikofaktoren for SIDS. I Avon fant Fleming et al⁴⁵ at antallet SIDS barn som blir funnet i mageleie, falt fra 89% til 24% over en periode på 20 år. I den samme tidsperioden registrerte de at antallet SIDS mødre som røykte under svangerskapet økte fra 57% til 86%.

Det er kjent at røyking i svangerskapet har en rekke alvorlige konsekvenser for fosteret. Det medfører blant annet en betydelig risiko for lav fødselsvekt og for tidlig fødsel.⁴⁶ I Norge røyker 17,7 prosent av gravide, kun 8 prosent av disse slutter før termin.⁴⁷

Risikoen for krybbedød øker fire ganger ved tobakkseksponering in utero.⁴⁸ Blair et al fant at 62,6 % av mødre til SIDS-ofrene røykte under svangerskapet, mot 25,1% i

kontrollgruppen.⁴⁹ Risikoen øker i takt med antall sigaretter røykt per dag i svangerskapet. Røyker gravide mere enn 20 sigaretter per dag, er det en 15 ganger økt risiko for krybbedød.⁵⁰

Eldre studier har fokusert på den intrauterine effekten av røyk. Dette gjelder også for nyere studier, hvor det i tillegg fokuseres på effekt av postnatal eksponering. De fleste mødre som røyker i graviditeten fortsetter å røyke etter fødsel, noe som kan gjøre det vanskelig å skille effekten pre- og postnatal røykeeksponering.

Anderson and Cook⁵¹ gjorde en systematisk gjennomgang av 34 kasus-kontroll og kohort studier. Fire studier viste signifikant økt risiko for SIDS når mor røykte etter fødsel, selv når mor ikke røykte under svangerskapet. Dette tyder på en effekt av røyking i miljøet uavhengig av den intrauterine effekten, noe som underbygges av funnene man får ved å se på røykevaner til andre i husholdningen. Tre av studiene inkludert i oversiktsartikkelen så på risikoen når far er røyker og mor ikke- røyker. To viste en signifikant forhøyet risiko for SIDS også under slike omstendigheter. Blair et al fant også en uavhengig effekt av at andre i husholdningen røykte. Også her økte risikoen i takt med den mengden tobakk barna ble utsatt for.⁵²

Over 60 % av SIDS dødsfallene kan skyldes eksponering for tobakkrøyk både før og etter fødsel. Antallet SIDS tilfeller kan reduseres med nesten to tredjedeler dersom foreldrene ikke røyker.⁵³

Mulige patofysiologiske mekanismer som disponerer for SIDS ved røyking

Det er en klart økt risiko for SIDS ved røykeeksponering, og sammenhengen er så sterk og konsekvent at det tyder på at noe av innholdet i tobakk bidrar direkte i årsaksmekanismen som fører til døden.

Nedsatt evne til spontan oppvåkning som respons på hypoksi er en mulig mekanisme. Flere studier har vist nedsatt evne til spontan oppvåkning, og nedsatt respiratorisk respons på hypoksi hos spedbarn som har vært utsatt for tobakkseksponering in utero. Den direkte årsaken til dette er ikke kjent, men mye tyder på at tobakkseksponering påvirker det nevrorespiratoriske systemet som kontrollerer spontane oppvåkninger.⁵⁴

Prenatal eksponering for tobakk resulterer i nedsatt lungevolum og compliance.⁵⁵ Dette kan gi økt sårbarhet for virale respiratoriske infeksjoner. I tillegg forekommer virale respiratoriske infeksjoner hyppigere hos barn når foreldrene røyker.⁵⁶

Det er påvist forandringer i det serotonerge systemet i hjernestammen hos SIDS-ofrene. Det er usikkert om dette skyldes genetiske avvik, eller om forandringene skyldes tobakkseksponering in utero.⁵⁷

En annen mulig mekanisme er at spedbarn som har vært eksponert for tobakk, har en redusert evne til å regulere hjertefrekvensen som respons på stress. Forandringer i hjernestammen i områder som er viktige for den kardiorespiratoriske kontrollen, er også påvist hos SIDS-ofre.⁵⁸

Smokk som beskyttende faktor

Bruk av smokk varierer i stor grad både mellom land og innenfor landegrenser. I 1979 postulerte Cozzi et al⁵⁹ at bruk av smokk muligens beskytter mot SIDS. Mitchell et al⁶⁰ gav støtte til denne hypotesen med en studie publisert i 1993. Bruk av smokk har også kjente uønskede effekter, som økt forekomst av otitis media og andre infeksjoner, samt skade på tenner. I tillegg ammes ofte disse barna mindre.

En metaanalyse utført av Hauck et al⁶¹ viste redusert risiko for SIDS ved bruk av smokk, spesielt når den brukes i forbindelse med søvn. Å oppfordre til bruk av smokk vil være gunstig på populasjonsnivå. Ved bruk av smokk kunne ett SIDS-dødsfall vært unngått per 2733 spedbarn. Det anbefales å bruke smokk når barnet legges for å sove som en potensiell metode for å redusere risikoen for SIDS. Bruken av smokk bør begrenses til barnets første leveår, hvor risikoen for SIDS er størst. For barn som ammes, bør bruken introduseres etter at ammevaner er etablert.

Mulige mekanismer for hvordan bruk av smokk kan virke protektivt mot SIDS

Mekanismen for at smokk skulle minske risikoen for SIDS er ikke kjent. Blant mange hypoteser inngår blant annet at man ved bruk av smokk unngår mageleie, reduserer gastroøsofagal refluks og nedsetter terskelen for spontane oppvåkninger.⁶²

Amming som beskyttende faktor

Forskningen som foreligger viser til dels sprikende resultater, noe som muligens kan tilskrives usikkerheten rundt amming som uavhengig beskyttende faktor. Det egentlige spørsmålet blir da om amming i seg selv har en beskyttende effekt, eller om den egentlige forskjellen må tilskrives de konfunderende faktorene som følger mors ammevaner, kanskje spesielt knyttet til sosioøkonomisk status.

Alm et al⁶³ gjorde i perioden 1992-1995 en studie i Skandinavia, og fant en svak sammenheng mellom amming og reduksjon i antall SIDS- tilfeller. I England kunne ikke Gilbert et al⁶⁴ finne denne sammenhengen. Begge studiene tok høyde for konfunderende faktorer som mors røykevaner, barnets sovestilling og fødselsvekt. Flere variabler som også tenkes å ha sammenheng med sosioøkonomisk status er inkludert i begge analysene.

Selv om forskningen på sammenhengen mellom amming og SIDS er sprikende, gir amming ernæringsmessige og immunologiske fordeler som legitimerer promotering av amming som den optimale metode for ernæring av spedbarn.

Mulige mekanismer for at amming kan virke beskyttende mot SIDS

SIDS er assosiert med akutt øvre luftveisinfeksjoner og mage-tarm infeksjoner. Amming beskytter mot disse infeksjonssykdommene.

Dagens anbefalinger fra den amerikanske barnelege-foreningen⁶⁵:

1. Back to sleep kampanjen: barna bør legges på ryggen når de skal sove. Både sideleie og mageleie bør unngås. Sekundære omsorgspersoner, som blant annet besteforeldre og barnevakter, må også informeres om viktigheten av å unngå mageleie. Det er viktig å passe på at barna tilbringer en del tid i mageleie og i sittende stilling når de er våkne for å stimulere motorisk utvikling.
2. Bruk et fast liggeunderlag, helst en fast madrass med kun et laken på. Myke puter, saueskinn og lignende bør ikke brukes.
3. Unngå å ha myke objekter som puter, tepper og bamser i barnesengen. Brukes dyne bør denne festes rundt madrasskanten for å unngå at barnet får den over hodet.
4. Ikke røyk under svangerskapet, og sørg for å holde barnet i et røykfritt miljø.
5. Unngå samsoving. Barnet bør ikke sove i samme seng som foreldrene, men bør legges i en egen seng i nærheten av foreldrene. Barna kan tas over i foreldrenes seng for å bli ammet og trøstet, men bør legges tilbake i sin egen seng. Dersom omsorgspersonen er svært trett, bruker sederende medisiner, er påvirket av alkohol eller narkotika, bør det unngås å ha spedbarn i foreldresengen. Samsoving i sofa eller lenestol frarådes, og barnet bør heller ikke dele seng med andre barn.
6. Smokk kan brukes når barnet skal sove. Bruk av smokk kan muligens gi en risikoreduksjon. Det anbefales å bruke smokk frem til barnet er ett år. Smokk bør ikke settes inn igjen når barnet har sovnet, og barnet bør ikke tvinges til å ta den. Smokk som er dekket av søte løsninger bør unngås. Hvis barnet ammes bør man vente med å introdusere smokk til barnet er ca 1 måned gammelt, for å sikre at gode ammevaner etableres.
7. Unngå overoppheting. Barnet bør ikke ha på seg for mye klær når det skal sove, og det bør være passe temperatur på soverommet.
8. Ikke bruk kommersielle produkter som påstår å gi en redusert SIDS-risiko. Flere har vært introdusert på markedet, men ingen har vist å gi en sikker effekt.
9. Ikke bruk apparater for å overvåke hjertefrekvens og respirasjon som en metode å redusere SIDS risiko. Dette er ikke bevist å gi en risikoreduksjon.

Rutiner ved plutselig og uventet spedbarnsdød

Den kraftige reduksjonen i antall SIDS tilfeller de siste 20 årene gjør at helsepersonell sjeldnere møter problemstillingen. Dette gir dårligere kompetanse blant dem som skal håndtere tilfellene.

Alle tilfellene av plutselig og uventet spedbarnsdød skal legges inn på nærmeste barnesykehus, hvor det blir ført vanlig journal i sykehusets regi. Da disse dødsfallene alltid anses som unaturlige, har legen plikt til snarest å underrette politiet. Rettsmedisiner obduserer barnet på oppdrag fra politiet. Dersom obduksjonen avkrefter straffbare forhold, avslutter politiet saken. Den berørte familien følges da videre opp av helsevesenet. Tidligere mottok familien et standardformulert brev med informasjon om at straffesaken var henlagt, når det ikke forelå noen straffbare forhold. Dette er ikke lenger en del av politiets rutine i disse sakene. Sykehusene og primærhelsetjenesten har ansvaret for oppfølging av de rammede familiene. Landsforeningen Uventet barnedød bidrar med informasjon og støtte både til helsepersonell og de rammede familiene.⁶⁶

Fra 1. november 2010 har helsevesenet lovpålagt plikt til å tilby dødstedsundersøkelse ved alle tilfeller der barn under 4 år dør plutselig og uventet. Det vil si i de tilfeller der det ikke foreligger mistanke om straffbare forhold. Formålet er å sikre informasjon som kan bidra til å gi økt forståelse av hvordan barnet døde. Det er frivillig for foreldrene å benytte seg av tilbudet, og helsetjenesten må ha skriftlig samtykke fra foreldrene før undersøkelsen kan foretas. Foreldrene kan trekke sitt samtykke tilbake på et hvert tidspunkt. Helse- og omsorgsdepartementet har gitt Folkehelseinstituttet i oppdrag å organisere ordningen med dødstedsundersøkelser.⁶⁷

Ordningen blir administrert i samarbeid med Rettsmedisinsk institutt ved Universitetet i Oslo. Undersøkelsen blir utført av et team bestående av to personer. Det er ønskelig at legen som foretar obduksjonen også deltar i undersøkelsen på dødsstedet, da det er viktig å sammenholde funnene fra obduksjonen med funnene på dødsstedet. Foreldre og omsorgspersoner har anledning til å stille spørsmål til teamet som kommer til dødsstedet. Selv om formålet med dødstedsundersøkelse ikke er å yte helsehjelp, viste et prøveprosjekt utført i perioden 2001-2004, at mange foreldre opplevde dødstedsundersøkelsen som nyttig og viktig.⁶⁸

Etterforskning i regi av politiet iverksettes dersom obduksjonen eller andre forhold avdekker mistanke om straffbare forhold. Dødsstedsundersøkelse i regi av helsetjenesten blir da ikke iverksatt. Dødsstedsundersøkelsen skal finne sted så snart som mulig etter obduksjonen, og helst innen 48 timer etter at barnet har kommet til sykehuset. Dersom det avdekkes mistanke om straffbart forhold etter at dødsstedsundersøkelsen er påbegynt, skal undersøkelsen i regi av helsetjenesten avbrytes. Den videre oppfølgingen skal da skje i regi av politiet.

Etter undersøkelsen vil det bli holdt et møte mellom dem som foretok undersøkelsen og helsepersonell på sykehuset for å sammenholde funnene, og trekke den endelige konklusjonen om dødsårsaken. Denne informasjonen skal også formidles i en oppfølgingsamtale med foreldrene.⁶⁹

I Norge har lovverket angående rutinene rundt dødsstedsundersøkelse ved SIDS vært under stadig forandring. At helsevesenet nå har en lovpålagt plikt til å tilby dødsstedsundersøkelse, regnes fra et rettsmedisinsk ståsted som et fremskritt. Det kan helt klart være mye viktig informasjon å hente i omgivelsene rundt dødsfallet. Forskningen viser at stadig flere av SIDS ofrene kommer fra lavere sosioøkonomiske grupper. Et økende problem er tilfellene hvor det er vanskelig å utelukke omsorgsvikt eller mishandling. Rutinemessig dødsstedsundersøkelse vil kunne bidra til å oppklare disse gråsonedødsfallene. Ved å gjøre en omfattende undersøkelsesprosedyre av dødsstedet til rutine, vil en samtidig unngå stigmatisering og mistenkeliggjøring av de familiene som rammes av krybbedød.

Gåten er ikke løst

Gåten er ikke løst. Dødsmekanismen ved SIDS er ennå ikke kjent. Kunnskap om risikofaktorer som leie, samsoving, røyk og infeksjon har i varierende grad bidratt til å redusere forekomsten av krybbedød. Det trengs videre forskning på både risikofaktorer, beskyttende faktorer og patofysiologi, for å øke forståelsen av SIDS, for slik å kunne redusere forekomsten ytterligere. Kanskje kan også en rutinemessig undersøkelsesprosedyre av dødsstedet gi verdifulle innspill til ny hypotesetekning som grunnlag for videre forskning. Selv om ”back to sleep”- kampanjen på 1990- tallet har gitt en dramatisk nedgang i antall tilfeller av krybbedød, rammes fremdeles for mange av denne tragedien. Forhåpentligvis vil videre forskning kunne løse gåten.

Litteratur

- ¹ Cordner SM, Willinger M. The definition of the sudden infant death syndrome. In: Rognum TO, ed. Sudden Infant Death Syndrome: New trends in the Nineties. Oslo, Norway: Scandinavian University Press. 1995: 18-20.
- ² Rognum TO. «Krybbedød» eller vuggedød i Norden. Ugeskr Læger 1999; 161: 6612-8.
- ³ Byard RW, Krous HF. Sudden infant death syndrome: overview and update. *Pediatr Dev Pathol* 2003; 6: 112-27.
- ⁴ Krous HF, Beckwith JB, Byard RW, Rognum TO, et al. Sudden infant death syndrome and unclassified sudden infant deaths: a definitional and diagnostic approach. *Pediatrics* 2004; 114: 234-238.
- ⁵ www.ssb.no
- ⁶ Moon RY, Horne RSC, Hauck FR. Sudden infant death syndrome. *Lancet* 2007; 370: 1578-87.
- ⁷ Stanton AN. Overheating and cot death. *Lancet* 1984; 8413: 1199-1201.
- ⁸ Se 3.
- ⁹ Åshild Vege doktorgrad ved UiO, 1998.
- ¹⁰ Se 2
- ¹¹ Se 2
- ¹² Se 2.
- ¹³ Vege Å, Rognum TO, Scott H, Aasen A, Saugstad OD. SIDS cases have increased levels of Interleukin-6 in the cerebrospinal fluid. *Acta Pædiatr* 1995; 84: 193-196.
- ¹⁴ TO Rognum. Lærebok i Rettsmedisin. 1 utgave, 3 opplag 2008. Kapittel 23.
- ¹⁵ T. Dwyer MD, MPH, A.-L. Ponsonby MB, BS, PhD. Sudden infant death syndrome and prone sleeping. doi:10.1016/annepidem.2009.01.024
- ¹⁶ E.A. Mitchell, Bradley T. Thach, John M.D. Thompson, Sheila Williams. Changing infant's sleep position increasing risk of sudden infant death syndrome. *Arch Pediatr Adolesc Med/Vol* 153, nov 1999.
- ¹⁷ Lorentz M Irgens, Trond Markestad, Valborg Baste, Patricia Schreuder, Rolv Skjærven, Nina Øyen. Sleeping position and sudden infant death syndrome in Norway 1967- 91. *Archives of Diseases in Childhood*. 1995; 72: 478- 482.
- ¹⁸ AAP Task Force on Infant Positioning and SIDS. Positioning and SIDS. *Pediatrics*. 1992; 89: 1120-1126.
- ¹⁹ Michael J. Corwin, Samuel M Lesko, Timothy Heeren, Richard M. Vezina, Carl E. Hunt, Frederick Mandell, Mary Mc Clain, Allen A Mitchell. Secular changes in sleep position during infancy: 1995- 1998. *Pediatrics* 2003; 111: 52-60.
- ²⁰ Aloka L. Patel, Kathy Harris, Bradley T. Thach. Inspired CO₂ and O₂ in sleeping infants rebreathing from bedding: relevance for sudden infant death syndrome. *Journal of Applied Physiology*. 2001; 91: 2537-2545.
- ²¹ Ronald M. Harper, Hannah C. Kinney, Peter J. Fleming, Bradley T. Thach. Sleep influences on homeostatic functions: implications for sudden infant death syndrome. *Respiration Physiology*. 2000; 119: 123-132.
- ²² PS Blair, EA Mitchell, EMA Heckstall- Smith, PJ Fleming. Head covering a major modifiable risk factor for sudden infant death syndrome: a systematic review. *Arch.Dis.Child*. 2008; 93:778-783.
- ²³ Joshua R. Scheers- Masters, Mario Schootman, Bradley T. Thach. Heat stress and sudden infant death syndrome incidence: A united states population epidemiologic study. *Pediatrics*. 2004; 113: e586-e592.
- ²⁴ Se 21
- ²⁵ Se 21
- ²⁶ S.H.Opdal, T.O. Rognum. The Sudden Infant Death Syndrome Gene: Does it exist?. *Pediatrics*. 2004; 114: e506- e512.
- ²⁷ Arne Stray Pedersen, Marianne Arnestad, Åshild Vege, Lisbeth Sveum, Torleiv Ole Rognum. Samsoving og krybbedød. *Tidsskr Nor Lægeforen*. 2005; 125: 2919-21.
- ²⁸ Peter S Blair, Peter J Fleming, Iain J Smith, Martin Ward Platt, Jeanine Young, Pam Nadin, PJ Berry, Jean Golding, and the CESDI SUDI research group. Babies sleeping with parents: case-control study of factors influencing the risk of sudden infant death syndrome.
- ²⁹ RG Carpenter, LM Irgens, PS Blair, PD Fleming, J Huber, G Jorch, P Schreuder. Sudden unexplained infant death in 20 regions in Europe: case control study. *The Lancet*. 2004; 363: 185-91.
- ³⁰ Metchtilde M. Vennemann, Thomas Bajanowski, Bernd Brinkmann, Gerhard Jorch, Cristina Sauerland, Edwin A. Mitchell and the GeSID Study, Group. Sleep Environment Risk Factors for Sudden Infant Death Syndrome: The German Sudden Infant Death Syndrome Study. *Pediatrics*. 2009; 123:1162-1170.
- ³¹ Se 30

-
- ³² Se 26
- ³³ Se 26
- ³⁴ Se 22
- ³⁵ Se 20
- ³⁶ C. McGarvey, M. McDonell, K. Hamilton, M. O'Regan, T. Matthews. *Arch. Dis. Child.* 2006; 91: 318-323.
- ³⁷ Roger W. Byard, Henry F. Kraus. Sudden infant death syndrome: Overview and update. *Pediatric and Developmental Pathology.* 2003; 6: 112-127.
- ³⁸ Se 14
- ³⁹ Se 14
- ⁴⁰ Se 14
- ⁴¹ Vege Å, Chen Y, Hauge S, Saugstad OD, Rognum TO. Vitreous humor hypoxanthine levels in SIDS and infectious death. *Acta Pædiatr.* 1994; 83: 634-639.
- ⁴² Vege Å, Rognum TO, Scott H, Aasen AO, Saugstad OD. SIDS cases have increased levels of interleukin- 6 in cerebrospinal fluid. *Acta Pædiatr.* 1995; 84: 193-196
- ⁴³ Vege Å, Rognum TO, Ånestad G, IL-6 cerebrospinal fluid levels are related to laryngeal IgA and epithelial HLA-DR respons in sudden infant death syndrome. 1999.
- ⁴⁴ M.M.T Vennemann, M Hoffgren, T Bajanowski, H.-W Hense, E.A. Mitchell. Do immunisation reduce the risk for SIDS? A meta-analysis. *Vaccine.* 2007; 25: 4875-4879.
- ⁴⁵ Fleming P, Blair P S. Sudden Infant Death Syndrome and parental smoking. *Early Human Development* 2007; 83: 721-725.
- ⁴⁶ Trond Markestad. *Klinisk Pediatri* 2 utgave. 2009. Kapittel 10; 108.
- ⁴⁷ www.helsedirektoratet.no
- ⁴⁸ Mitchell EA, Ford RPK, Syewart AW, Taylor BJ, Becroft DMO, Thompson JMD, Scragg R, Hassall IB, Barry EM, Roberts A, Roberts AP. Smoking and the Sudden infant death syndrome. *Pediatrics* 1993; 91: 893-896.
- ⁴⁹ Bair PS, Fleming PJ, Bensley D, Smith I, Bacon C, Taylor E, et al. Smoking and the sudden death syndrome: results from 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: 195-8.
- ⁵⁰ Se 2.
- ⁵¹ Anderson HR, Cook DG. Passive smoking and sudden infant death syndrome: review of the epidemiological evidence. *Thorax* 1997; 52: 1003-1009.
- ⁵² Se 50
- ⁵³ Se 50
- ⁵⁴ Chang AB, Wilson SJ, Masters IB, Yuill M, Williams G, Hubbard M. Altered arousal response in infants exposed to cigarette smoke. *Arch. Dis. Child.* 2003; 88: 30-33.
- ⁵⁵ Greenough A, Yuksel B, Cheeseman P. Effect of in utero growth retardation on lung function at follow-up of prematurely born infants. *Eur Respir J.* 2004; 24: 731-3.
- ⁵⁶ Se 45
- ⁵⁷ Paterson DS, Trachtenbert FL, Thompson EG, Belliveau RA, Beggs AH, Baranall RA, et al. Multiple serotonergic brainstem abnormalities in Sudden Infant Death Syndrome. *JAMA.* 2006; 296: 2124-32.
- ⁵⁸ Se 45
- ⁵⁹ Cozzi F, Albani R, Cardi E. A common pathophysiology for sudden cot death and sleep apnoea: " the vacuum-glossoptosis syndrome. *Med Hypotheses* 1979; 329- 338.
- ⁶⁰ Mitchell EA, Taylor BJ, Ford RP, et al. Dummies and the sudden infant death syndrome. *Arch Dis Child.* 1993; 68: 501-504.
- ⁶¹ Hauck FR, Omojokun OO, Siadaty MS. Do Pacifiers Reduce the Risk of Sudden Infant Death Syndrome? A Meta-analysis. *Pediatrics* 1005; 116: e716-e723.
- ⁶² Mitchell EA, Blair PS, L'Hoir MP. Should Pacifiers Be Recommended to Prevent Sudden Infant Death Syndrome? *Pediatrics* 2006; 117: 1755-1758.
- ⁶³ Alm B, Wennergren G, Norvenius SG, Skjærven R, Lagercrantz H, Helweg-Larsen K, Irgens LM. Breast feeding and the sudden infant death syndrome in Scandinavia, 1992-95. *Arch. Dis. Child* 2002; 86: 400-402.
- ⁶⁴ Gilbert RE, Wigfield RE, Fleming PJ, Berry PJ, Rudd PT. Bottle feeding and the sudden infant death syndrome. *BMJ* 1995; 310: 88-90.
- ⁶⁵ Kattwinkel J, Hauck FR, Keenan ME, Malloy M, Moon RY. The Changing Concept of Sudden Infant Death Syndrome: Diagnostic Coding Shifts, Controversis Regarding the Sleeping Environment, and New Variables to Consider in Reducing Risk. *Pediatrics* Vol. 116 No. 5 November 2005.
- ⁶⁶ Se 14

⁶⁷ www.fhi.no

⁶⁸ Se 69

⁶⁹ Se 69