

Sindrom iznenadne dojenačke smrti

Starešinić, Ana

Master's thesis / Diplomski rad

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:670172>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-28**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Ana Starešinić

Sindrom iznenadne dojenačke smrti

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2019.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Ana Starešinić

Sindrom iznenadne dojenačke smrti

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2019.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za sudsku medicinu Medicinskog fakulteta, pod mentorstvom doc.dr.sc. Marije Baković, i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2018./2019.

Kratice

5-HT – serotonin

AMP – adenzin monofosfat

BDNF – moždani neurotrofni čimbenik (engl. brain-derived neurotrophic factor)

CCHS – sindrom kongenitalne centralne hipoventilacije (engl. congenital central hypoventilation syndrome)

CFS – cerebrospinalna tekućina (engl. cerebrospinal fluid)

CNS – središnji živčani sustav (engl. central nervous system)

CO₂ – ugljični dioksid

CPTV – kateholaminergička polimorfna ventrikularna tahikardija (engl. catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia)

DNK – deoksiribonukleinska kiselina

EC – enterokromafine stanice

EKG – elektrokardiogram

ELISA – enzimski imunosorbentni test (engl. enzyme-linked immunosorbent assay)

GABA – gamaaminobuterična kiselina

GI – gastrointestinalni sustav

HLPC – tekućinska kromatografija visoke razlučivosti (engl. high-performance liquid chromatography)

INF – interferon

IL-1 – interleukin 1

IL-10 – interleukin 10

IL-6 – interleukin 6

ISAP – Međunarodni standardizirani obdukcijski protokol (engl. International Standardised Autopsy Protocol)

NEB – neuroepitelna tjelešca

NGS – next generation sequencing

NK1R – neurokinin 1 receptor

O₂ – kisik

PBC – pre-Bötzinger kompleks

PNEC – plućne neuroendokrine stanice

RNK – ribonukleinska kiselina

SIDS – sindrom iznenadne dojenačke smrti

SNP – polimorfizam pojedinačnog nukleotida (engl. single nucleotide polymorphism)

SP – tvar P (engl. substance P)

SUDI – iznenadna neočekivana smrt dojenčadi

SUIDC – iznenadna neočekivana smrt djece starije od godine dana

TNF- α – čimbenik tumorske nekroze alfa

TPH2 – triptofan hidroksilaza 2

TRH – tireotropin otpuštajući hormon

VNTR – varijabilni broj tandemskih ponavljanja (engl. variable number of tandem repeats)

VUS – inačice nepoznatog značenja (engl. variants of unknown significance)

Sadržaj

1. Uvod	1
2. Terminologija i definiranje	3
2.1. Iznenadna neočekivana smrt u dojenčadi (SUDI)	5
2.2. Iznenadna neobjašnjena smrt u djece starije od godinu dana (SUDC).....	6
3. Rizični i protektivni čimbenici	7
3.1. Čimbenici rizika	7
3.1.1. Spavanje na boku i potrbušni položaj	7
3.1.2. Izloženost duhanskom dimu i opojnim drogama.....	8
3.1.3. Spavanje u istom krevetu.....	8
3.1.4. Pregrijavanje.....	9
3.1.5. Prematuritet	9
3.2. Protektivni čimbenici	9
3.2.1. Dojenje	9
3.2.2. Duda varalica.....	9
3.2.3. Zajednička soba	10
4. Teorije nastanka	10
5. Obdukcija i pregled dojenčeta	13
5.1. Očevid	13
5.2. Pregled medicinske dokumentacije	13
5.3. Obdukcijski protokol.....	14
5.4. Vanjski pregled.....	14
5.5. Unutarnji pregled.....	15
5.6. Mikroskopski nalaz	15
6. Neuropatologija moždanog debla povezana sa SIDS-om	16
6.1. Izostanak odgovora na podražaj	16
6.2. Disfunkcija multineurotransmitterske mreže.....	17
6.3. Serotonergički sustav	18

6.4. Tvar P	19
7. Citokini, infekcije, imunitet i SIDS	19
7.1. Citokini i interleukini	20
7.2. Geni za citokine i interleukine u SIDS-u.....	22
7.2.1. Interleukin 6	22
7.2.2. Interleukin 10	22
7.2.3. Interleukin 1	22
7.2.4. TNF- α	23
7.3. Varijacije interleukinskih gena kao rizični čimbenici za SIDS	23
8. Utjecaj genetskog nasljeđa na SIDS.....	24
8.1. Next generation sequencing	25
8.2. Genetske varijacije u sklopu SIDS-a.....	25
9. SIDS biomarkeri.....	27
9.1. Postmortalni biomarkeri	27
9.1.1. Biomarkeri povezani sa serotoninском neurotransmisijom.....	27
9.1.2. Postmortalni biomarkeri povezani sa hipoksijom	28
9.1.3. Postmortalni biomarkeri povezani sa infekcijom	30
10. Zaključak.....	30
11. Zahvale	31
12. Literatura	32
13. Životopis.....	43

Sažetak

Naslov: Sindrom iznenadne dojenačke smrti

Autor: Ana Starešinić

Sindrom iznenadne dojenačke smrti (SIDS), u narodu odavno poznat kao „smrt u kolijevci“, jedna je od najstrašnijih nerazjašnjenih tragedija ljudskog roda. Pojam SIDS vežemo uz situaciju kada se, prethodno naoko zdravo dojenče, nakon stavljanja na spavanje pronađe mrtvo, a nakon opsežne sudskomedicinske obrade koja uključuje pregled mjesta smrti, sudskomedicinsku obdukciju s brojnim dodatnim analizama te pregled zdravstvenog kartona djeteta, i dalje nije moguće razlučiti uzrok smrti. Predloženi su mnogi mehanizmi nastanka poput gušenja/asfiksije u potrbušnom položaju, centralne i/ili obstruktivne apneje, neodgovarajuće razvijen mehanizam odgovora na promjene razine kisika i ugljičnog dioksida (hipoksiju i hiperkarbiju), neadekvatne mehanizme samooživljavanja, te neodgovarajuć odgovor zaštitnih mehanizama na životno ugrožavajuće podražaje iz okoline. SIDS i danas izaziva kontroverze jer je po nekima upitna dijagnoza bez patognomoničnih značajki, dok se s druge strane ponekad nekritički i olako pripisuje svim slučajevima dojenačkih smrti. Dodatno se lome koplja i oko pitanja pripada li SIDS u kategoriju bolesti uzrokovanih jednim uzrokom ili je to sindrom sa zajedničkim značajkama i heterogenim čimbenicima rizika koji imaju aditivni efekt. Upravo zato neki SIDS nazivaju i dijagnoza bez bolesti. Premda sudskomedicinska obrada i dalje ne daje konačne odgovore, dosadašnji pomaci u razumijevanju SIDS-a predstavljaju jedan od velikih uspjeha u zdravstvenoj skrbi dojenčadi.

Ključne riječi: SIDS, dojenče, apneja, potrbušni položaj, spavanje

Summary

Title: Sudden infant death syndrome

Author: Ana Starešinić

Sudden infant death syndrome (SIDS), also known as “cot death” is one of the most serious, unexplained tragedies of our times. The term “SIDS” is used when a sleeping infant, under the age of one year, who has apparently been healthy, is found unexpectedly dead, and forensic evaluation that consists of scene investigation, forensic autopsy and examination of the medical records of the child, is unable to discern a cause of death. Multiple sleep-related mechanisms have been proposed to cause SIDS. These mechanisms include suffocation/asphyxiation in the face-down sleep position, central and/or obstructive sleep apnea, impaired-state-dependent responses to hypoxia and/ or hypercarbia, inadequate autoresuscitation, defective autonomic regulation of blood pressure or thermal responses, and abnormal arousal to life-threatening challenges during sleep. It has been a somewhat controversial term that on one hand has been criticized for not being a proper diagnosis with pathognomonic features, contrasting on the other hand with situations where it has been uncritically and inconsistently applied to all manner of infant deaths. It has been argued that SIDS constitutes a disease with a single cause, an argument which is at odds with those who feel that it is instead a syndrome with common features, and probable heterogeneous and additive risk factors. For this reason it has been called a “diagnosis without a disease”. Despite the shortcomings of forensic medicine, the SIDS story over the past several decades has been one of the great successes in infant healthcare.

Keywords: SIDS, infant, apnea, prone position. sleeping

1. Uvod

Sindrom iznenadne dojenačke smrti (*Sudden infant death syndrome*, SIDS) nije fenomen modernog doba, već je tragedija koja prati ljudsku civilizaciju tisućama godinama. U narodu je odavna poznat kao „smrt u kolijevci“, a jedan od najstarijih zapisa možemo pronaći u Starom zavjetu Biblije, u Knjizi Kraljeva. (1) Ipak, mnogi se od tih slučajeva mogu pripisati situacijama gdje su roditelji spavali u istom krevetu s dojenčecom, što je dovelo do slučajnog nalijeganja na dojenče i rezultiralo asfikičnim ozljedama, a to više ne pripada u domenu SIDS-a.

U srednjem je vijeku nalijeganje na dijete shvaćeno vrlo ozbiljno te je s vremenom doguralo i do kategorije zločina. (2) Tijekom 18. st. u Europi je uvedena čak i uporaba zaštitne drvene pregrade (*arcuccio*) za krevet i popratnih oštrih kazni ukoliko se roditelji nisu pridržavali propisanih zakona koji su se ticali uređenja rasporeda spavanja. (3)

Iako je ideja o nalijeganju na dojenče kao jedinom uzroku iznenadne smrti dojenčeta prevladavala kroz dugo razdoblje, tijekom 19. st. dolazi do novih dokaza koji to pobijaju. Tako je 1830. Kopp izložio hipotezu o uvećanom timusu kao vodećem uzroku iznenadnih smrti u dojenčadi te je nastala teorija o tzv. *statusu thymico-lymphaticusu*. Smatrao je kako uvećani timus dovodi do kompresije dušnika te tako dovodi do smrtnog ishoda. O toj se teoriji raspravljalo još dugi niz godina pa je tako moguće naići na jednu od takvih rasprava i u izdanju našeg *Liječničkog vjesnika*, iz 1926. godine. (4)

Daljnje su pretpostavke oko etiologije SIDS-a išle u smjeru proučavanja uvjeta u kojima dojenče spava pa su tako predložena brojne hipoteze, poput one o udisanju toksičnih spojeva iz starih madraca ili hipoteze o ponovnom udisanju izdahnutog ugljičnog monoksida kao potencijalnih uzroka SIDS-a, ali istraživanja su pokazala kako te teorije nemaju nikakvo uporište. Danas postoji konsenzus struke da je etiologija SIDS-a multifaktorska i najprihvaćeniji model nastanka je model „trostrukog rizika“ autora Filiana i Kinneyja.

Zastrašujući aspekt SIDS-a jest da se javlja bez upozorenja, u naoko zdrave dojenčadi, a roditelji uglavnom nisu svjedoci letalnog ishoda jer se SIDS događa u snu. Unatoč mnogim predloženim mehanizmima nastanka, SIDS i dalje ostaje dijagnoza temeljena na eliminaciji ostalih dijagnoza, a predloženi se dijagnostički kriteriji i dalje nejednako primjenjuju te ih obducenti različito interpretiraju pa se tako dijagnoza ponekad prelako, a ponekad prerestriktivno upisuje. Prerestriktivno prepisivanje dijagnoze SIDS otvara potencijalni teren za sudsku tužbu radi liječničke pogreške, dok je preliberalno korištenje dijagnoze SIDS (ponekad i kod slučajeva dojenčadi sa letalnim genetskim poremećajima ili čedomorstva) dovelo do oštrih kritika sudskih medicinara koji se zalažu kako je SIDS postao koš za smeće u kojeg se olako čitava plejada različitih simptoma i bolesti i koji ometa u traženju pravog uzroka smrti u dojenčadi. (5,6)

Usprkos svim naporima, SIDS i dalje ostaje vodeći uzrok iznenadne smrti u dojenčadi u zapadnom svijetu, gdje na njega otpada gotovo 50% svih postneonatalnih smrti, pa je tako ujedno i u Hrvatskoj među prvih 10 vodećih uzroka smrti dojenčadi te time predstavlja važan javnozdravstveni, klinički i sudskomedicinski problem (1,7,8)

Tablica 1. Vodeći uzroci dojenačkih smrti u Hrvatskoj u 2017. Preuzeto iz: HZJZ, Izvješće o smrti dojenčadi za 2017. Izvor podataka: Državni zavod za statistiku, 2018. Godine, Obrada podataka: Hrvatski zavod za javno zdravstvo, 2018. godine; dostupno na: https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2018/09/Dojenacke_smrti_2017.pdf

MKB-X šifra i dijagnoza	BROJ	% U UKUPNIM SMRTIMA
P02 Fetus i novorođenče na koje djeluju komplikacije posteljice, pupkovine i ovojnica	15	10,1
P01 Fetus i novorođenče na koje djeluju komplikacije trudnoće u majke	11	7,4
P36 Bakterijska sepsa u novorođenčeta	8	5,4
P22 Respiracijski distres novorođenčeta	7	4,7
R95 Sindrom iznenadne dojenačke smrti	6	4,1
P07 Poremećaji kratke gestacije i niske porođajne težine	5	3,4
P39 Infekcije specifične za perinatalno razdoblje	5	3,4
Q25 Prirodene malformacije velikih arterija	5	3,4
Q33 Prirodene malformacije pluća	5	3,4
Q91 Edwardsov sindrom i Patauov sindrom	5	3,4
VODEĆI UZROCI SMRTI	72	48,7
UKUPNI BROJ UMRLE DOJENČADI	148	100

2. Terminologija i definiranje

Razvojem novih tehnologija i boljih okvira definiranja unaprjeđuje se i razumijevanje SIDS-a, međutim i dalje zaostaju mnogi problemi.

Termin SIDS je po prvi puta predložen 1969. s namjerom skretanja pozornosti na skupinu dojenčadi sa karakterističnim zajedničkim kliničkim značajkama, a čija se smrt dogodila iznenada, u postnatalnom periodu. (5) Radna je skupina, na čelu sa dr. Beckwithom, u Seattleu, 1969. izglasala prvu jedinstvenu definiciju SIDS-a koja je glasila: „Iznenadna smrt dojenčeta ili malog djeteta, koja je neočekivana te kod koje se detaljnim postmortalnim pregledom ne uspije pronaći adekvatan uzrok smrti.“ Iz nje je jasno kako je već tada SIDS postao dijagnoza eliminacije, a možemo vidjeti i kako nisu dani nikakvi specifični ograničavajući parametri te nedostaje čak i oštro ograničenje kad su u pitanju godine. Unatoč tome što je definicija iz 1969. poprilično široka i permisivna, uskoro je postalo jasno kako slučajevi čine jedinstven epidemiološki profil koji obuhvaća: smrt u snu, dob između 2 i 4 mjeseca, sezonalnu distribuciju te zajedničke patološke značajke uočene na obdukciji (petehijalna krvarenja, plućni edem, manji upalni infiltrati pronađeni u respiratornom traktu, prazan mjehur). Upravo iz tog razloga postaje jasno da riječ „sindrom“, kojoj su se mnogi odupirali, itekako odgovara pripisati ovom stanju, posebice dok se promatra ovakav niz slučajeva sa zajedničkim karakteristikama. (5,9) Nadalje, zbog očitih nedostataka ove definicije, u suradnji sa grupom iz Nacionalnog instituta za zdravlje djece i ljudski razvoj (National Institute of Child Health and Human Development, NICHD) iz SAD-a, 1991. je objavljena nova definicija SIDS-a koja glasi: „Iznenadna smrt dojenčeta, mlađeg od godine dana, koja ostaje nerazjašnjena unatoč temeljitom istraživanju slučaja, uključujući i potpunu obdukciju, istragu mjesta smrti te istrage medicinske povijesti/anamneze“. Ključni element ovdje predstavlja jasno dobno ograničenje te naglašavanje činjenice da je kod iznenadne dojenačke smrti potrebna istraga i revidiranje medicinske dokumentacije, a ne samo obdukcija, te kako ti elementi nisu proizvoljni, već prijekopotrebni u procesu dijagnosticiranja SIDS-a.

Naposljetku je, nakon oštih kritika, negodovanja i mnogih pokušaja prepravljanja i dopunjavanja definicije, ipak prihvaćen prijedlog klasifikacije u kategorije te je upravo to dovelo do stvaranja nove definicije u San Diegu. Pod pokroviteljstvom CJ fondacije (CJ Foundation), neprofitne udruge koja se bavi problematikom SIDS-a, sazvan je 2004. godine panel u San Diegu, s ciljem ponovnog pokušaja definiranja SIDS-a. Definicija iz San Diega glasi: „Iznenadna i neočekivana smrt dojenčeta mlađeg od 1 godine, sa nastupom fatalne epizode u snu, a koja ostaje nerazjašnjena i nakon temeljite istrage koja uključuje kompletnu sudskomedicinsku obdukciju i pregled okolnosti vezanih uz smrt i medicinske dokumentacije.“ Kao što možemo vidjeti, panel je nastojao staviti što više naglaska na istragu oko okolnosti smrti i pregled okoline u kojoj se dojenče nalazilo. Nadalje, uz opću definiciju, izglasana je i lista subkategorija, sve s ciljem pomaganja oko procjene, klasifikacije i dijagnoze specifičnih slučajeva. (5,9–11)

Tablica 2. Kriteriji prema San Diego klasifikaciji, preuzeto iz: Bajanowski T, Vege Å, Byard RW, Krous HF, Arnestad M, Bachs L, et al. Sudden infant death syndrome (SIDS)-Standardised investigations and classification: Recommendations. Forensic Sci Int. 2007;165(2–3):129–43; dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16806765>

	Povijest bolesti	Okolnosti smrti	Obdukcija
Opća definicija SIDS-a	Iznenadna i neočekivana smrt. Ispod godine dana starosti. Smrt nastupila tijekom spavanja. Povijest bolesti ne objašnjava smrt.	Neobjašnjene i nakon obavljene istrage i opsežnih analiza.	Neobjašnjena i nakon učinjene obdukcije.
Specifične definicije			
Kategorija IA SIDS	<ol style="list-style-type: none"> 1. Dijete starije od 21. dana i mlađe od 9 mjeseci 2. Neupečatljiva povijest bolesti 3. Terminska trudnoća (>37 tjedana) 4. Normalan rast i razvoj 5. Nema zabilježenih sličnih smrtnih slučajeva u braće i sestara / rodbine 	Očevid obavljen, ali nije dao nikakve odgovore. Sigurna okolina za spavanje. Nema dokaza o nesreći.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Nema patoloških nalaza koji bi bili letalni. 2. Nema neobjašnjene traume, znakova o zlostavljanju, zanemarivanju ili nenamjernom ozljeđivanju. 3. Nema znakova involucije timusa 4. Negativna toksikološka, mikrobiološka, radiološka analiza; kemijska analiza vitrozne tekućine i metabolički skrining također negativni.
Kategorija IB SIDS	1.-5. (kriteriji za IA)	Nije obavljen očevid	<ol style="list-style-type: none"> 1.-4. i 5. Jedna od analiza nije izvršena: toksikološka, mikrobiološka, radiološka, kemijska analiza vitrozne tekućine i metabolički skrining
Kategorija II SIDS	<p>Razlike prema kriterijima za kategoriju I:</p> <ol style="list-style-type: none"> 6. Dobna granica (0.-21. dana ili 270.-365. dan) 7. Stanja u neonatalnom/postneonatalnom periodu koja su riješena prije smrti 8. Slične smrti u braće i sestara ili bliske rodbine 	Nije moguće sa sigurnošću utvrditi mehaničku asfiksiju ili gušenje uzrokovano naližeganjem na dijete.	<ol style="list-style-type: none"> 1.-5. i 6. Pronađeni znakovi abnormalnog rasta i razvoja, ali za koje se ne smatra da su doprinijeli smrtnom ishodu. 7. Pronađene upalne promjene ili abnormalnosti za koje se smatra da nisu dovoljne da bi dovele do smrtnog ishoda.
USID	Nisu ispunjeni kriteriji za kategorije I ili II	Dvosmisleni rezultati istrage kojima se ne može razlučiti radi li se o prirodnoj ili nasilnoj smrti.	Obdukcija nije učinjena.

Naoko sporedna stvar, kao što je nekoliko desetljeća duga prepirka oko stvaranja što kvalitetnije definicije, zapravo je prvi korak na zahtjevnom putovanju razumijevanja i rješavanja slučajeva i postavljanju dijagnoze SIDS-a. Unatoč tome što su nova definicija i novouvedene subkategorije zamišljene da olakšaju rad te da posluže kao smjernice/putokaz u radu, reduciraju dijagnostičku konfuziju, pomognu u evaluaciji publiciranih radova i podataka, konačni uspjeh zapravo ovisi o tome koliko će se dosljedno i uniformno ta standardizacija upotrebljavati u praksi. O realnoj potrebi za standardizacijom postupka među sudskim medicinarima, odnosno važnosti stvaranja navike dosljednog i uniformnog izvještavanja i dijagnosticiranja u budućnosti, govori u prilog činjenica kako su u prošlosti mnogi slučajevi iznenadne dojenačke smrti koji su se dogodili snu te u okolišu koji nije siguran za dojenčad, automatski, bez preispitivanja, nekritički svršteni pod dijagnozu SIDS, ni na trenutak uzimajući obzir činjenicu da je u pozadini neki drugi letalni proces, poput opstrukcije usta i nosa, pritiska na prni koš ili pozicijske asfiksije te se polažu velike nade kako se u budućnosti neće ponavljati takve i slične pogreške ukoliko zaživi pridržavanje navedenih smjernica. (6,9)

2.1. Iznenadna neočekivana smrt u dojenčadi (SUDI)

Iznenadna neočekivana smrt u dojenčadi (Sudden unexpected death in infancy, SUDI) predstavlja puno širi pojam koji obuhvaća sve iznenadne i neočekivane dojenačke smrti, uključujući i SIDS.

Zasiguno je jedna od najstrašnijih tragedija čovječanstva i nitko se ne može pripremiti za događaj kao što je iznenadna i neočekivana smrt naoko u potpunosti zdravog djeteta, pa makar se naknadno i definira točan uzrok smrti.

SUDI predstavlja dijagnostički kišobran koji bi prema nekima trebao uključivati sve smrti dječje dobi, objašnjene i neobjašnjene, dok bi prema onima koji se zalažu za striktniju uporabu pojma, zalažu da se SUDI upotrebljava samo u slučajevima kad uzrok smrti nije sasvim jasan, ali kad se vrlo vjerojatno radi o smrtnom ishodu uslijed asfiksije (primjerice prilikom spavanja u potrbušnom položaju ili ako je glava bila prekrivena pokrivačem). Granice između SIDS-a i SUDI-ja ponekad nisu sasvim jasne, posebice zato što nedostaju jasni patognomonički biomarkeri za SIDS te je i dalje dijagnoza koju postavljamo eliminacijom. (12)

Evidentno je kako SUDI predstavlja vrlo heterogenu grupu kategorija, a kao i kod SIDS-a, javlja se problem oko točnog definiranja SUDI-ja jer neka zakonodavstva u njega ne uključuju nesreće ili ubojstva, dok ih neka ubrajaju u SUDI što naravno dovodi do idiosinkrazija u istraživanjima i epidemiološkim analizama. Dosad su se najkorisnijima pokazale CESDI (Confidential Enquiry into Stillbirths and Deaths in Infancy) smjernice, objavljene u Ujedinjenom Kraljevstvu. Prema

smjernicama, smrt možemo klasificirati kao SUDI ukoliko se dogodila između 7. i 365. dana života te ukoliko zadovoljava neke od sljedećih kriterija:

- smrt je bila neočekivana i ostala je nerazjašnjena i nakon obdukcije
- smrt zbog akutne bolesti koja nije prepoznata kao životno ugrožavajuća
- smrt od akutne bolesti unutar 24 h kod prethodno zdravog dojenčeta (ili smrt nakon što se život mogao produžiti jedino na jedinici intenzivne skrbi)
- smrt zbog postojećeg okultnog stanja
- smrt uslijed bilo kakvog oblika nesreće, traume ili otrovanja

Slučajevima se još mogu pridodati oznake od Ia do III, ovisno s kojom pouzdanošću možemo utvrditi uzrok smrti, dok se oznaka „0“ može pridodati ukoliko su informacije nepostojeće ili nepouzdana pa tako ujedno i ne možemo s točnošću ustvrditi radi li se o objašnjenjima ili neobjašnjenim okolnostima. (6,13)

Cilj je budućih istraživanja doći do novih odgovora, možda već *in utero* otkriti genetske defekte ili kromosomske aberacije, te tako spriječiti tragične smrti djece. Nove spoznaje će svakako i pomoći u planiranju obitelji kod roditelja čije je dijete preminulo u ranoj dobi. (14)

Kontroverze koje prate SUDI i SIDS neće nestati sve dok se ne riješe neki od gorućih problema, kao što su: postavljanje preciznijih okvira za definiranje, pojašnjavanje povezanosti intrinzičnih i ekstrinzičnih čimbenika rizika i u okviru patologije SIDS-a, ne poboljša se provođenje istrage nakon smrti, razvijanje pristupačnih i jeftinih testova za post-mortem biomarkere SIDS-a koji ne samo da će pomoći u dijagnostici SIDS-a, već će pridonijeti i boljem razlučivanju SIDS-a od određenih poremećaja koji se klinički predstavljaju kao SIDS. Do tada, ne preostaje drugo nego li pažljivom eliminacijom i pregledom eliminirati sve druge poremećaje koji uzrokuju SUDI. (12)

2.2. Iznenađna neobjašnjena smrt u djece starije od godinu dana (SUDC)

Kao zaseban je entitet izdvojena iznenađna neobjašnjena smrt u djece starije od godinu dana (Sudden Unexplained death in children older than a year, SUDC) te se istražuje neovisno o SIDS-u.

3. Rizični i protektivni čimbenici

Mnogo je teorija kojima se pokušao objasniti patofiziološki mehanizam SIDS-a, međutim, većina autora se slaže kako je uzrok SIDS-a multifaktorski te je posljedica interakcije te lepeze čimbenika. Pojedinačno nijedan od tih čimbenika nije dovoljan da pokrene patološki proces, tek međudjelovanje tih čimbenika može dovesti do smrtnog ishoda.

Najveći su uspjeh za točno prepoznavanje i razlučivanje čimbenika rizika i protektivnih čimbenika za SIDS polučile epidemiološke case-control studije što je dovelo do boljeg razumijevanja rizičnih i protektivnih čimbenika i rezultiralo edukacijskim intervencijama i naposljetku dramatičnom smanjenju incidencije SIDS-a. Međutim, mnogo je još istraživanja potrebno, posebice u pogledu patofizioloških mehanizama koji doprinose razvoju SIDS-a ili ga uzrokuju, kako bi se incidencija SIDS-a svela na najnižu moguću razinu.

3.1. Čimbenici rizika

3.1.1. Spavanje na boku i potrbušni položaj

Proučavajući SIDS, mnoge su epidemiološke case-control studije pokazale veliku povezanost spavanja na boku i u potrbušnom položaju i incidencije SIDS-a. (15–18) Nakon što su se 1980ih počele provoditi javnozdravstvene kampanje koje su promicale postavljanje dojenčeta, prilikom stavljanja na spavanje, u položaj na leđa, uočio se brzi pad u incidenciji SIDS-a diljem zapadnog svijeta. Studije koje su se bavile fiziologijom su pokazale kako potrbušni položaj dovodi do povećanog rizika za hiperkapniju i hipoksiju, pregrijavanje, smanjenu cerebralnu oksigenaciju te promijenjen odgovor autonomnog živčanog sustava. (19–23) Stoga se roditeljima i ostalim skrbnicima, obavezno savjetuje položiti dojenče na leđa prilikom stavljanja na spavanje.

Nakon što su tijekom 1980ih i 1990ih provedene javnozdravstvene kampanje „*Reducing the Risk*“ i „*Back to Sleep*“ koje su imale za cilj upozoriti roditelje da ne stavljaju dojenčad u potrbušni položaj tijekom spavanja, uočen je dramatičan pad stope mortaliteta od SIDS-a. (24) Međutim, od 2006. stopa mortaliteta pokazuje mali ili gotovo nikakav pad što upućuje na uključenost i drugih čimbenika.

3.1.2. Izloženost duhanskom dimu i opojnim drogama

Dosada je dokazana visoka povezanost kako prenatalno (*in utero*) i postnatalno izlaganje duhanskom dimu uvelike povećava rizik za SIDS. (25–27) Iako je vrlo teško razlučiti utjecaj maternalnog pušenja od izloženosti pušenju u okolini, dokazano je kako *in utero* izlaganje duhanskom dimu dovodi do smanjenja popustljivosti pluća i plućnog volumena, oštećuje mehanizme odgovora na podražaje te smanjuje odgovor srca i srčanog volumena na stres. (28,29) Neke su studije pokazale kako bi se eliminacijom izlaganja duhanskom dimu *in utero*, jedna trećina slučajeva SIDS-a mogla spriječiti. (27,30)

Iako različiti izvori navode kako konzumacija alkohola i opojnih droge poput kokaina povećava rizik za SIDS, teško je odrediti konkretnu povezanost zbog prisutnih čimbenika zabune (*confounding* faktora) prilikom izvođenja tih istraživanja – uvijek se radi o polivalentnim korisnicima opojnih droga, a i ne treba zanemariti okolišne čimbenike poput niskog socioekonomskog statusa koji se najčešće vežu za takve korisnike. (31) Poznato je da opojne droge i cigarete uzrokuju nisku porođajnu masu, ali i prijevremene porode što su također poznati čimbenici rizika za SIDS. Također je poznato i da dojenčad majki, za koje je poznato da su konzumirale opojne droge, ima promijenjenu fiziologiju (promjene u srčanoj frekvenciji i fetalnim pokretima). (32)

3.1.3. Spavanje u istom krevetu

Spavanje u istom krevetu opisuje situaciju u kojoj odrasla osoba spava na istoj površini kao i dojenče. Iako je u mnogim kulturama vrlo učestalo postaviti dojenče na isti krevet (posebice s majkom jer se na taj način i stimulira dojenje), case-control studije su pokazale kako spavanje u istom krevetu predstavlja rizični čimbenik za SIDS, a mekani madrac i posteljina te ostalo okruženje u krevetu dodatno doprinose riziku od pregrijavanja, a posebice riziku od nalijeganja na dijete. (33–35) Pregled literature ukazuje kako spavanje dojenčeta i odrasle osobe u istom krevetu povećava rizik za SIDS/dojenačku smrt za 1.7, a posebice u razdoblju od 1 do 12 tjedana kod dojenčadi čije su majke pušile. (36,37) U američkoj je analizi dokazano kako je upravo spavanje na istom krevetu najvažniji rizični čimbenik za dojenčad ispod 4 mjeseca starosti. (37) Međutim, preporuke se razlikuju od zemlje do zemlje, iako je najčešća ona da se dojenče stavi spavati blizu roditelja, ali na zasebnu površinu. U blizini dojenčeta, tijekom spavanja, trebalo bi ukloniti prekrivače i deke kako bi se izbjeglo prekrivanje glave i lica dojenčeta te time obstruiralo disanje. (38)

3.1.4. Pregrijavanje

Pregrijavanje može nastati uslijed djelovanja endogenih ili egzogenih čimbenika. Tako u skupinu endogenih čimbenika stvrstavamo infekcije, nerazvijene centralne termoregulacijske centre i povećanu količinu smeđeg masnog tkiva, dok su neki od egzogenih čimbenika povećana temperatura prostora u kojoj dojenče boravi, situacije gdje je dojenče predebelo obučeno ili mu je prekrivena glava/lice (što uvećava rizik za gušenje, asfiksiju, smanjenu dišnu funkciju, hipoksiju i hiperkapniju). U studiji koju su proveli Kleenmann et al., autori navode da je kod 36% dojenčadi preminule od SIDS-a uočeno prekomjerno znojenje, što upućuje da hipertermija zasigurno igra ulogu u barem određenom postotku slučajeva SIDS-a. (39)

3.1.5. Prematuritet

Nedonoščad te dojenčad male porođajne tjelesne mase predstavljaju osobite rizične skupine za SIDS te je kod njih uočen četiri puta veći rizik za SIDS u odnosu na terminsku dojenčad normalne porođajne tjelesne mase. (40,41) Unatoč generalnom padu incidencije SIDS-a, incidencija SIDS-a u toj skupini svejedno ostaje viša, što se pripisuje nedovoljno zreloom autonomnom živčanom sustavu, sa oštećenim mehanizmima podražljivosti te povećanom riziku od hiperkarbije. (41,42)

3.2. Protektivni čimbenici

3.2.1. Dojenje

Mnoge su studije demonstrirale važnost dojenja kao protektivnog čimbenika za SIDS pa je tako meta-analiza 18 case-control studija pokazala kako je dojenje doista protektivno, a protektivni se efekt povećava s duljinom trajanja dojenja. (43) Također se pokazalo kako je potrebno barem dva mjeseca dojenja prije nastupanja protektivnih učinaka za SIDS te se roditeljima snažno savjetuje da što više i dulje doje dijete majčinim mlijekom. (44)

3.2.2. Duda varalica

Iako sam mehanizam zaštite i dalje ostaje neobjašnjen, uporaba dudu varalica ima snažan protektivni učinak, a neki od predloženih mehanizama objašnjavaju to preko povećanja podražljivosti i poboljšane kontrole autonomnog živčanog sustava. (45–47) Kako postoji bojazan da bi dudu varalica

mogla ometati inicijaciju dojenja, preporučuje se dudu uvesti tek nakon što se kvalitetno uspostavi dojenje, dok se kod dojenčadi koja se hrani izdojenim majčinih mlijekom ili se dohranjuje, dudu može uvesti u bilo kojem trenutku. Ukoliko dojenče ne prihvati dobro dudu, ne treba je forsirati. (45,46)

3.2.3. Zajednička soba

Za dojenče je najsigurnije spavati u sobi s roditeljima, ali na zasebnoj površini, što umanjuje rizik od SIDS-a za čak 50%. (35,38) Dojenčad koja su umrla od SIDS-a, a koja su spavala u zasebnoj sobi, često su nađena sa posteljinom preko glave ili prebačena u potrbušni položaj. Stoga se preporučuje da dojenčad spava na površini koja je blizu kreveta roditelja što omogućava lako monitoriranje i hranjenje. Spavanje u zajedničkoj sobi se preporučuje u prvih 6-12 mjeseci života. (24,48)

4. Teorije nastanka

O etiologiji i patogenetskim mehanizmima SIDS-a su tijekom godina predlagane brojne teorije, međutim, dok je danas naprihvatanija teorija trostrukog rizika izdržala test vremena, mnoge su druge (zasluženo), pale u zaborav u ropotarnicu povijesti.

U današnje vrijeme postoji konsenzus znanstvenika da je uzrok smrti u SIDS-u multifaktorski te da je mehanizam smrti u SIDS-u rezultat kompleksne interakcije susceptibilnosti pojedinca sa pojedinačnim periodima razvoja i okolišnim čimbenicima. Tu hipotezu je već pred pola stoljeća prvi predložio Bergman koji je spoznao da je patogeneza ovog sindroma multifaktorska. (49) Zatim je Wedgewood nadgradio koncept 1972. iznijevši hipotezu da je rizik od SIDS-a najveći kada postoji istovremeno preklapanje tri rizična čimbenika, a oni mogu biti iz kategorije općih (prematurnitet, spol, siromaštvo), razvojnih i fizioloških čimbenika. Smatrao je da svaki taj čimbenik pojedinačno ne predstavlja rizik sam za sebe, ali njihova sinergija istovremenog djelovanja prelazi prag sposobnosti preživljavanja. (50)

Za sljedeći važan napredak zaslužan je John Emery, koji, nadahnut Wedgewoodovim modelom, 1983. predstavlja model „međusobno povezanih kauzalnih sfera utjecaja“. Predložene skupine čimbenika rizika su: subkliničko oštećenje tkiva izazvano infekcijom, okolišni čimbenici i neodgovarajuće razvijanje refleksa i odgovora na podražaje u postnatalnom periodu. (50)

Sljedeći predloženi model je Rognumov i Saugstadov „fatalni trokut“ koji govori o konceptu „tri udarca“, ali uzima u obzir i ulogu hipoksije i karakteristike imunološkog sustava. (51) Po tom su modelu čimbenici koji dovode do smrtnog ishoda opet razvrstani u 3 kategorije: ranjivost CNS-a, predisponirajući čimbenici (genetska obilježja) i događaji koji su okidači (prekomjerna stimulacija imunološkog sustava koji je još u razvoju).



Slika 1. Koncept fatalnog trokuta SIDS-a, Preuzeto iz: Rognum TO, Saugstad OD. Biochemical and immunological studies in SIDS victims. Clues to understanding the death mechanism. Acta Paediatr Suppl [Internet]. 1993 Jun;82 Suppl 389:82–5. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8374202>

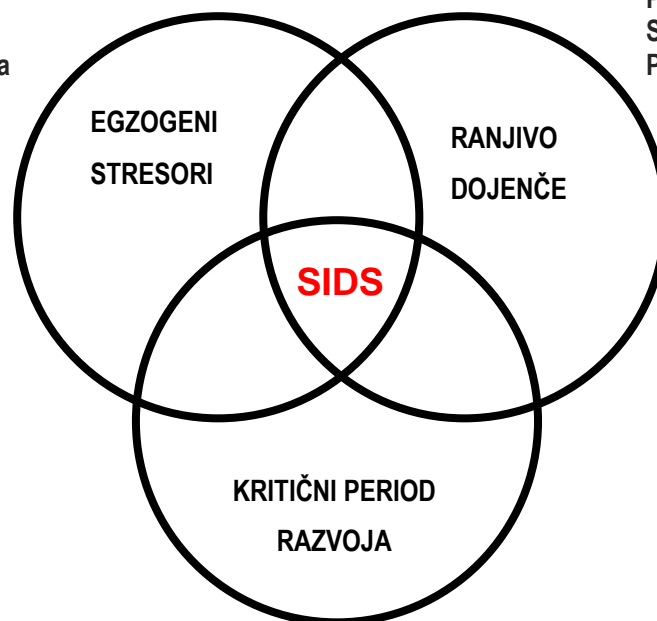
Sve je kulminiralo 1994. kada su Filiano i Kinney objavili model „trostrukog rizika“ (Triple Risk Model) koji je do danas najprihvaćeniji model među stručnjacima u tom polju. (52,53) Kao i prethodnici, Filiano i Kinney smatraju da SIDS nema jedan jedinstveni uzrok već je rezultat međuovisnog djelovanja i istovremenog preklapanja različitih čimbenika rizika. Po tom modelu SIDS nastaje ukoliko se poklopi istovremeno djelovanje nekog egzogenog stresora (npr. spavanje u potrbušnom položaju) u kritičnom periodu razvoja dojenčeta koje već imaju neku podležeću ranjivost (npr. prematuritet ili majka koja puši) koja povećava susceptibilnost na okolišne čimbenike. Brojne studije idu u prilog tom modelu jer rezultati pokazuju kako kod dojenčeta poznati veliki čimbenici rizika (spavanje u potrbušnom položaju, majke koje puše) znatno utječu na srčani tlak, frekvenciju te

odgovore na podražaje tijekom spavanja. Prema toj teoriji, za nastanak SIDS-a je potrebno prisustvo tri ključna elementa:

1. Kritični period razvoja: mortalitet SIDS-a je učestaliji u određenim razvojnim periodima pa je uočeno da razdoblja razvojnih promjena autonomne kontrole koincidiraju sa periodima povećane susceptibilnosti za SIDS
2. Ranjivo dojenče: Dojenčad je osobito ranjiva u prisustvu već dobro poznatih čimbenika rizika (izlaganje duhanskom dimu), dok različitost autonomnog odgovora dovodi do smanjene sposobnosti odgovora na situacije vezane uz spavanje. Određene genetske bolesti, popust srčane kanaloopatije ili metaboličkih poremećaja, dodatno doprinose ranjivosti dojenčeta i dovode do povećanog rizika za SIDS.
3. Egzogeni stresor: Pregrijavanje, izloženost duhanskom dimu, upala gornjih dišnih puteva i potrbušni položaj, neki su od dobro poznatih stresora povezanih sa SIDS-om. (52,53)

ČIMBENICI RIZIKA POVEZANI SA SIDS-om:

Klima
Karakteristike roditelja
Geografska lokacija



EKSTRINZIČNI ČIMBENICI RIZIKA:

Potrbušni položaj spavanja
Spavanje na mekanj podlozi
Prekrivena glava/lice

INTRINZIČNI ČIMBENICI RIZIKA:

Prematuritet
Mala porođajna masa
Izlaganje duhanskom dimu

Slika 2. Hipoteza trostrukog rizika (Triple Risk Hypothesis). Preuzeto iz: Filiano JJ, Kinney HC. A perspective on neuropathologic findings in victims of the sudden infant death syndrome: the triple-risk model. Biol Neonate [Internet]. 1994;65(3-4):194-7. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8038282>

5. Obdukcija i pregled dojenčeta

Usprkos mnogim pokušajima definiranja i redefiniranja, uporno zaostaje pitanje nedostatka kvalitetnih dijagnostičkih metoda SIDS-a. Kako dosad nije bilo dosljednih i reproducibilnih dijagnostičkih tkivnih markera, patologija i dalje predstavlja slabu kariku u lancu dijagnoze SIDS-a te tako po definiciji SIDS ostaje dijagnoza koja se postavlja eliminiranjem drugih dijagnoza – termin SIDS se može upotrijebiti tek kad su svi ostali uzroci smrti isključeni. (12,54) To zahtijeva pažljivu interpretaciju nalaza obdukcije kako bi se u tvrdilo je li promjena na tkivu uzročna ili koincidentalna, ili je tek epifenomen. (55) Obzirom na manjak patognomoničnih markera u obdukciji SIDS slučajeva, postoji opasnost nesavjesnog korištenja te dijagnoze za prirodne smrti, nesreće i ubojstva, tj. prema riječima Johna Emeryja, dijagnoza koja će poslužiti kao dijagnostički koš za smeće. (12,56)

5.1. Očevid

Prema dosadašnjim definicijama, pregled mjesta smrti spada u obavezan korak dijagnostičkog algoritma za SIDS. (10,57) Danas je općeprihvaćeno da se termin SIDS ne može koristiti ukoliko obučena ovlaštena osoba ne obavi detaljnu rekonstrukciju okolnosti smrti te pregled mjesta smrti. Ključno je dobiti što više informacija odmah nakon smrti jer postoji mogućnost da se u kasnijem vremenu neće moći dobiti točni, potpuni podaci. (54) Slučajna asfiksija je dobar primjer greške koja se može potkrasti ukoliko se kvalitetno ne obradi mjesto smrti. (58) Očevid mjesta smrti ključan je za dobivanje informacija kada je dijete stavljeno na spavanje i kada je posljednji put viđeno živo, položaj spavanja, tvrdoća/mekoća podloge za spavanje, kvantitativni i kvalitativni podaci o posteljini i odjeći, ali utvrđivanje drugih okolnosti događaja kao npr. pronalazak slomljene ili loše sastavljene kolijevke. Prije same obdukcije, važno je obducentu predočiti sve činjenice prikupljene od strane obučenog policijskog i medicinskog tima. (59) Često je izuzetno korisno napraviti rekonstrukciju s roditeljima/skrbnicima, u kojoj oni pomoću lutke demonstriraju kako su postavili dojenče na spavanje te kako su ga pronašli. (6,59)

5.2. Pregled medicinske dokumentacije

Kao što je navedeno u posljednjoj definiciji SIDS-a, potrebno je temeljito pregledati kompletnu medicinsku dokumentaciju preminulog dojenčeta prije same obdukcije kako bi se provjerilo je li postojalo potencijalno letalno medicinsko stanje (npr. kongenitalna srčana mana) ili ukoliko je antemortalno bila prisutna potencijalno važna bolest (npr. vrućica kao znak potencijalne

fatalne infekcije). (10) Potrebno je dobiti i sve informacije o trudnoći, porodu, hranjenju i imunizacijskom statusu, obiteljsku anamnezu, koja mora sadržavati informacije o bolestima roditelja, ali i njihovim navikama (npr. pušenje) te, ukoliko je dojenče imalo braće i sestara, prikupiti podatke o bolesti, ozljedama ili smrti (što može biti indikacija za nasljedne bolesti poput kanalopatija, ali i namjerno nanesenih ozljeda). (6,60)

5.3. Obdukcijski protokol

Svakako jedna od najkorisnih stvari u sudskomedicinskoj evaluaciji neočekivanih smrti dojenčadi i rane smrti u djetinjstvu jest razvijanje i prihvaćanje protokola za obdukciju, posebice protokola ISAP. (6,60,61) Cilj je razvijanja ovakvog protokola bila standardizacija obdukcijskog postupka i poboljšavanje dijagnostičke točnosti, standardizacija postupka izvođenja obdukcije među obducentima iste, ali i različitih ustanova, dopunjavanje izvješća očevida dodatnim informacijama i omogućavanje kvalitetnijeg i standardiziranog uspoređivanja smrti dojenčadi među populacijama kako bi se unaprijedila istraživanja vezana uz tu tematiku. (60)

Protokoli daju smjernice i detaljan opis načina izvođenja dojenačke obdukcije, sa smjericama za radiološki te vanjski i unutarnji pregled dojenčeta, specifikacijama za histološku, toksikološku, metaboličku, mikrobiološku i molekularnu/genetsku analizu. (62,63) Međutim, nije dovoljno samo napisati protokol, bitno ga se i pridržavati, pa tako iako je efikasnost protokola dokazana te se oni već uspješno primjenjuju u mnogim državama, ostaje pitanje kvalitetnog pridržavanja i općeg međunarodnog prihvaćanja tih protokola. (6,63)

5.4. Vanjski pregled

Nakon smrti, potrebno je obaviti cjeloviti vanjski pregled svih tjelesnih površina, posebice anogenitalne regije, nosa i ušiju, jer neobjašnjive ozljede ili lezije na tim područjima mogu ukazivati na slučajne ili namjerne ozljede. (64) Kako mrtvačke pjege migriraju u prvim satima, potrebno ih je fotografirati na mjestu događaja te ih kasnije usporediti s informacijama o položaju tijela. (65) Nepodudaranje u obrascu lividiteta može ukazivati na činjenicu da su roditelji netočno izvijestili o položaju u kojem su zatekli dojenče. (65)

Dojenčad koja je umrla od SIDS-a najčešće nema vanjskih abnormalnosti, naizgled su normalno formirana i uhranjena. Jedina obilježja ozljeda su obično ozljede uzrokovane oživljavanjem: otisak elektroda EKG-a, manje abrazije oko usta i nosa uslijed endotrahealnog intubiranja,

venipunktne ozljede na zglobovima, laktovima i stopalima te intraosealna punktiiformna rana na tibiji. (66)

Petehijalna krvarenja na području lica, vrata i konjunktiva mogu ukazivati na razvijenu sepsu uslijed meningokokne bolesti, nedavno eksplozivno povraćanje ili pertusisom uzrokovan kašalj, hematološku bolest ili kompresiju prsnog koša/vrata. Dizmorfična obilježja mogu ukazivati na kongenitalnu bolest koja je imala nepovoljan učinak na preživljenje, dok purulentni sadržaj u gornjem dišnom traktu ukazuje na antemortalnu infekciju gornjeg dišnog trakta. (66,67)

Iako rijetko, moguće je u području usana i nosnica naići na bjelkastu tekućinu plućnog edema zbog agonalnog zatajenja lijevog ventrikula. (66,68) Ukoliko nije bilo pokušaja oživljavanja, nalaz krvi oko usana i nosnica ukazuje na moguće gušenje te je potrebno dobro proučiti posteljinu i ostalo okruženje površine na kojoj je dojenče spavalo. (66,69)

Nakon što se završi inicijalni vanjski pregled, preporučuje se da tijelo pregleda specijalizirani pedijatrijski radiolog kako bi se isključile okultne ozljede koštanog sustava.

5.5. Unutarnji pregled

Prilikom pregleda toraksa možemo naići na brojne petehije u timusu te katkad i na epikardu i drugim visceralnim površinama. (66,70) Za distribuciju petehija u timusu je značajno smanjenje broja u dorzalnim dijelovima cervikalnog lobusa timusa (Beckwithov znak). (71) Iako je njihova etiologija i dalje nejasna te nije patognomonična isključivo za SIDS, uočava se češće kod dojenčadi preminule od SIDS-a nego kod dojenčadi preminulih od drugih bolesti, te se one pojavljuju u 68% do 95% slučajeva. (66,67,71) Pluća su najčešće edematozna i popunjena, ali to, kao i prazan mjehur te tekuća krv unutar srčanih komora, ne možemo smatrati dijagnostički značajnim. U abdomenu nema naznaka ozljeda ili krvarenja te bi pristuna minimalna količina intraperitonealne tekućine trebala biti prozirna i nepurulentna. (66,67)

5.6. Mikroskopski nalaz

Bilo kakav specifični histološki nalaz upućuje na dijagnoze izvan domene SIDS-a jer prema definiciji histološki nalaz SIDS-a nema nikakvih specifičnosti. (49) Na presjecima timusa i pluća vide se područja intersticijskog krvarenja koja su podudarna sa makroskopski viđenim petehijama. Ponekad se na plućima može naići na pojedinačni nalaz ili fokalno distribuirane submukozne upalne stanice, međutim, nema dokaza da su takvi mali upalni agregati markeri značajne letalne infekcije, te se oni mogu obdukcijски pronaći i kod slučajeva smrti od nezaraznih bolesti, nesreća ili ubojstava. (55,72)

6. Neuropatologija moždanog debla povezana sa SIDS-om

Neuropatološke studije provedene na slučajevima SIDS-a idu u prilog idejnom konceptu da SIDS žrtve imaju neku podležeću ranjivost koja povećava rizik za iznenadnu smrt. (73) Neki od pronalazaka su astroglioza u moždanom deblu te reaktivna gliozna. (74,75) Na temelju tih nalaza, daljnje su studije veću pozornost posvetile neurotransmiterima u respiratornim centrima moždanog debla, posebice onima u produljenoj moždini (medulla oblongata), koji kontroliraju disanje, kemosenzitivnost, autonomne funkcije i podražajnost. (76,77) Dosada je već prikupljeno mnoštvo dokaza da barem dio slučajeva SIDS-a možemo pripisati neuralnoj disfunkciji medularne kontrole homeostaze koja oštećuje kritične odgovore na životnougrožavajuća stanja kao što su hipoksija, hiperkarbija i asfiksija tijekom spavanja. te je tako stvorena hipoteza moždanog debla („*brainstem hypothesis*“). Ovaj koncept se temelji na činjenici da moždano deblo ima ključnu ulogu u regulaciji disanja, srca i kontrole krvnog tlaka, ali i kemosenzitivnosti, termoregulacije i modulacije refleksa gornjih dišnih puteva. (73)

Disanje je istovremeno spontana i autonomna fiziološka funkcija, neophodna za preživljavanje. Nagon za disanje igra ključnu ulogu u homeostatskoj kontroli jer regulira koncentracije kisika u krvi, ugljičnog dioksida te pH razinu, a kontroliran je ritmičkim respiratornim signalima putem ekstenzivne neuronske mreže smještene u produljenoj moždini. (78,79) Disanje se mora konstantno adaptirati metaboličkim potrebama organizma pa je stoga visoko integrativni proces. Integracija multiplih respiratornih neurona koncentriranih u ventralnoj respiratornoj kolumni – pre-Bötzinger (PBC) i Bötzinger kompleksi, retrotrapezoidni i Kölliker-Fuse nukleus te parafacijalna respiratorna skupina, povezani su sa kortikalnom i cereberalnom neuronskom mrežom te dinamička interakcija ovih strukturalnih i funkcionalnih komponenti određuje respiratorni ritam te motoričke obrasce inspiririja i ekspiririja. (79,80) Srž stvaranja ritma disanja jest PBC te ne samo da je esencijalni dio medularne mreže za nagon i ritam disanja u sisavaca, prepoznata je kao kritična regija za koordinaciju respiratornog ritma i prestanka disanja. Za tri je tipa ritmičke kontrole identificirano da potječu iz PBC-a: eupneja, uzdasi i dahtanje, a sama regija je izuzetno osjetljiva na hipoksiju. (77) Vidljivo je da je struktura i funkcija PBC-a od značajne važnosti u kontroli disanja, pa tako posebice važna i u slučajevima gdje dolazi do njenog zatajenja kao kod SIDS-a. (81)

6.1. Izostanak odgovora na podražaj

U normalnim okolnostima, povišene razine CO₂ (hiperkapnija) i smanjene razine kisika (hipoksija) kod dojenčeta stimuliraju respiratorne i motoričke obrambene mehanizme; uzdahe, otvaranje očiju, podizanje glave i plač kako bi ti podražaji probudili dojenče te da ono savlada

respiratorni izazov i vrati se u normalno, eupnoično stanje. (82) Ovakav podražajni odgovor na opasno okruženje jest ključno obilježje kvalitetnog razvoja kontrole disanja u novorođenčadi, dizajnirano da štiti od prolongiranog respiratornog distresa. U slučaju izostanka odgovora na podražaj, normalno disanje prelazi u dahtanje, što je jasan indikator hipoksije. Ako je za vrijeme dahtanja u zraku dovoljna količina kisika, oporavak iz respiratorne krize će biti moguć mehanizmom „samooživljavanja“. (81) Dojenče koje i ovim putem ne uspije postići eupnoično stanje, odlazi u daljnji respiratorni distres te brzo podliježe smrtnom ishodu. (77)

Analizom slučajeva dojenčadi preminule od SIDS-a uočena je drastično smanjena sposobnost okretanja i podizanja glavice u opasnom, hipoksičnom mikrokruženju te neadekvatna aktivnost respiratorne muskulature što daje naslutiti da postoji greška u kontroli tih mehanizama na neuralnoj i subcelularnoj razini. (83) Već spomenuto dahtanje jest zajednička značajka slučajeva dojenčadi preminule od SIDS-a. (84) Neke studije ukazuju na činjenicu da SIDS u nekim slučajevima nije sasvim iznenađan, već se satima (a ponekad i danima) prije smrti ciklički izmjenjuju epizode tahikardije, bradikardije i apneje. Tu spoznaju dodatno potvrđuju markeri kronične tkivne hipoksije kao što su gliozna moždanog debla, depoziti prekursorskih beta amiloidnih proteina i apoptoza. (85,86)

6.2. Disfunkcija multineurotransmitterske mreže

Kvalitetno je funkcioniranje respiratornog sustava uvjetovano ravnotežom i specifičnim djelovanjima neurotransmitera i neuromodulatorskog sustava, a postiže se interakcijom motoneurona, senzornih neurona i neurona središnjeg živčanog sustava. (87) U regiji moždanog debla zaduženoj za kontrolu disanja, naročito u regijama PBC, raphe magnus, raphe obsucus, ulogu neurotransmitera vrše aminokiseline glutamat, gamma-aminobutirična kiselina (GABA), taurin, glicin, kao i neurotransmitori serotonin, dopamin i tvar P (SP), a nađen je i neuromodulator adenzin. Neurotransmitori su uključeni su homeostatski odgovor na promjene razina kisika i CO₂ tijekom disanja preko mehanizma modifikacije membrane i sinaptičkih obilježja neurona odgovornih za ritam disanja, te mijenjanjem njihove aktivnosti tijekom različitih stanja, naročito hipoksije. U duljim razdobljima deprivacije specifičnog modulatornog inputa, ritmička aktivnost se uspostavlja nezavisnim neuromodulatornim mehanizmom. (88)

Nastavno tome, podležeća ranjivost dojenčadi preminule od SIDS-a pripisuje se postojanju abnormalnosti multiplih neurotransmitskih mreža u produljenoj moždini, koja kontrolira kritične homeostatke mehanizme. Popratno je istraživanjima doista i dokazan niz abnormalnosti u neurokemijskim osobnostima produljene moždine, vezan uz kateholamine, neuropeptide, indol amine (poglavito serotonin i pripadajući receptori), aminokiseline (naročito uz glutamat), čimbenike rasta (npr. moždani neurotropni čimbenik – BDNF) te citokinske sustave. (89–93) Iako bi abnormalnosti na

neurokemijskoj razini medularne mreže mogle biti primarni defekt zaslužan za pomanjkanje odgovora protektivnih mehanizama zaslužnih za održavanje homeostaze u dojenčadi prilikom spavanja, ostaje tek za utvrditi točan utjecaj pojedinih nađenih abnormalnosti na regulatorne mehanizme te ustvrditi utjecaj disfunkcije pojedinačnih neurotransmitora unutar jedne ili više blisko povezanih medularnih jezgara. (90)

6.3. Serotonergički sustav

Monoaminergički su putevi ključna komponenta aktivacije retikularnog sustava u mozgu sisavaca te su uključeni u brojne fiziološke funkcije. (94) Biološki se aktivni monoamini nalaze u terminalnom dijelu aksona i rašireni su po cijelom središnjem živčanom sustavu. Jedan od njih jest svakako i serotonin (5-HT), koji je prisutan u cijeloj produljenoj moždini, s posebnim naglaskom na regiju medulle oblongate gdje tvori tzv. medularni 5-HT sustav, koji je prepoznat kao ključni regulator moždanih kontrolnih homeostatskih sustava; među ostalim, zadužen je za kontrolu gornjeg dišnog sustava, ventilaciju i dahtanje, autonomnu kontrolu, termoregulaciju, kemosenzitivnost, podražaje i hipoksijom induciranu plasticitet. (95)

Sinaptička se projekcija 5-HT neurona nalazi u svim važnim respiratornim jezgrama, uključujući i PBC, pa tako serotonin ima fundamentalnu ulogu u kontroli i modulaciji disanja. (95) Serotonergički terminali sadrže i tvar P te tireotropin otpuštajući hormon (TRH), a receptori za 5-HT, SP i TRH su lokalizirani u svim važnim respiratornim jezgrama. *In vitro* aktivacija tih receptora provocira modulatorne efekte na respiratorne neurone, povećavajući ekscitabilnost i aktivnost respiratorne mreže. (96)

Analizirajući podatke SIDS slučajeva, za koje je bitno napomenuti da variraju po obilježjima etničke, kulturne i socijalne pripadnosti, pronađene su mnoge abnormalnosti serotonergičkog sustava, a koje se odnose na 5-HT neurone i njihovu projekciju. Među pronađenim abnormalnostima su promjene u vezivanju na 5-HT receptore, smanjena razina 5-HT i triptofan-hidroksilaze (TPH2, ograničavajući enzim koji regulira 5-HT proizvodnju), smanjeno vezivanje na 5-HT transportere razmjerno 5-HT staničnoj gustoći, morfološka nezrelost 5-HT neurona i redukcija na razini 14-3-3 obitelji signalnih proteina za transdukciju u području medulle oblongate koji imaju kritičnu važnost u regulaciji homeostatskih funkcija. (95,97) Uzevši u obzir kompleksnost medularnog 5-HT sustava, smatra se da su pronađene abnormalnosti vrlo vjerojatno odgovorne za oštećene reflekse i odgovore ključnih i kritičnih obrambenih mehanizama na egzogene stresore kao što je hipoksija. (95) No, unatoč što je abnormalnost medularnog 5-HT sustava dosad jedno od najistaknutijih pronalazaka u istraživanju patologije i patogeneze SIDS-a, ipak i dalje ostaje nejasno jesu li te abnormalnosti povezane sa primarnim događanjima u SIDS-u ili su, zapravo, tek epifenomen. (90,95)

6.4. Tvar P

Neuropeptid tvar P (SP) ima značajni modulacijski učinak na neke od funkcija bitnih za održavanje homeostaze, kao što su regulacija ritma disanja, integracija kontrole kardiovaskularnog sustava, modulacija baroreceptorskih refleksa i medijacija odgovora kemoreceptora na hipoksiju. (79) S obzirom na opsežnu uključenost SP-a u medijaciji homeostatskih mehanizama, čini se razumno postaviti hipotezu o povezanosti abnormalnosti SP neurotransmisije i disfunkcija autonomnog sustava tijekom spavanja koje bi potencijalno mogle doprinijeti nastanku SIDS-a. (98) Iako se mnoštvo studija dosad bavilo proučavanjem uloge SP-a u patogenezi SIDS-a, dobiveni rezultati jako variraju, a moguće objašnjenje leži u činjenici da mnoge od tih studija imaju ozbiljan čimbenik zabune. Naime, u mnogima nisu jasno citirane korištene deficijencije i parametri po kojima su se svrstavali slučajevi SIDS-a tako da bi ti čimbenici mogli objasniti navedenu diskrepanciju. (57) Ipak, značajan su pomak u nedavno objavljenoj studiji postigli Bright et al., u kojoj su proučavanim slučajevima SIDS-a otkrili značajnu razvojnu abnormalnost SP i NK1R vezivanja u više medularnih jezgara koje obavljaju kontrolu kardiorespiratorne i autonomne funkcije. (99) Rezultati ove studije idu u prilog hipotezi o disfunkciji multineurotransmitterske mreže (a ne samo abnormalnosti jednog neurotransmitterskog sustava) u patogenezi SIDS-a.

Djelatnost neurotransmitera je određena istovremenom modulacijom i interakcijom sa drugim neurotransmiterima pa se tako nedostatak jednog može odmah kompenzirati djelatnošću drugih. U okviru patogeneze SIDS-a, postojanje disfunkcije 5-HT medularnog sustava unutar kritičnih regija moždanog debla potencijalno izaziva ili kompenzatorni odgovor preko SP-a ili negativno djeluje na SP neurotransmisiju unutar tih istih medularnih jezgara. Teoretski bi kombinirana promjena u medijaciji 5-HT i SP sustava na homeostazu mogla imati aditivni efekt na generaliziranu disfunkciju CNS-a, što se uklapa u hipotezu da kod dojenčadi umrle od SIDS-a nije došlo do adekvatnog odgovora na životnougrožavajuće podražaje iz okoline. (100)

7. Citokini, infekcije, imunitet i SIDS

Prisutnost infekcije i upale kao etioloških čimbenika, čija se konkretna uloga u slučajevima SIDS-a pobliže još uvijek istražuje, budi pozornost još od druge polovice prošlog stoljeća. Nekoliko je čimbenika vezano uz susceptibilnost za infekciju i upalu za koje se smatra da su rizični čimbenici, a blaga upala gornjih dišnih puteva je dokazana u više od polovice SIDS slučajeva u danima prije smrtnog ishoda. (101,102)

Tijekom obdukcije se nerijetko nađe na markere upale i infekcije, a u nekoliko je studija uočena aktivacija imunološkog sustava u mukozi kod SIDS slučajeva. (103,104) U odnosu na kontrole, primijećen je viši broj IgM imunocita u trahealnoj stijenci, kao i povišen broj IgA imunocita u duodenalnoj mukozi. (103) Također je u žlijezdama slinovnicama uočena povećana ekspresija HLA razreda I i II, povišen je broj CD45+ stromalnih leukocita, te intenzivirana ekspresija humanog leukocitnog antigena (HLA – DR). (104) Sve te spoznaje potvrđuju pretpostavku aktivacije imunološkog sustava u SIDS-u, vjerojatno povezane sa oslobađanjem pojedinih citokina za koje se zna da sudjeluju u regulaciji epitelne ekspresije HLA – DR i sekretorne komponente.

Za vrijeme infekcije, periferni citokini prolaze kroz barijeru krv-mozak, vežući se za citokinske receptore na neuronima koji uvjetuju stresni odgovor u hipotalamusu i/ili produljenoj moždini te time određuju ponašanje organizma tijekom bolesti preko različitih mehanizama (npr. smanjena podražljivost i depresija disanja). U dojenčadi sa prisutnom ranjivosti moždanog debla (kao što je već opisano u mnogim slučajevima SIDS-a), već blaga infekcija potiče citokinsku kaskadu koja može biti okidač za iznenadnu smrt. Postupno, pronalazimo sve više dokaza o povezanosti blage infekcije, posljedično tome, aktiviranog imunološkog sustava, i SIDS-a. Jedno zajedničko obilježje bi moglo biti disregulacija upalnog odgovora, na naoko blagu infekciju, a koja dovodi do citokinske oluje i naposljetku završava smrtnim ishodom. (102)

Promatrajući bakterijsku floru, kod SIDS-a postoji veća prevalencija *S. aureus* u nazofarinku, a u uzorcima iz intestinalnog trakta, veća je prevalencija *S. aureus* i stafilokoknih endotoksina. Prepostavlja se da bi *S. aureus* putem sinergističkih interakcija sa drugim kolonizirajućim vrstama (posebice *E.coli*) mogao doprinijeti nastanku SIDS-a. (105)

Uz bakterijske, interes bude i virusne infekcije, posebice zato što je se u slučajevima SIDS-a iz uzoraka učestalije izoliraju virusi u odnosu na kontrole, no nijedan pojedinačan respiratorni virus nije isključivo pronađen u visokim razinama kod SIDS-a, već je cijeli niz virusa učestalije pronađen kod SIDS-a u odnosu na kontrole. Virus djeluju bilo direktno, indukcijom citokinske oluje prilikom virusne infekcije, bilo indirektno, preko sinergističkih interakcija sa bakterijskim čimbenicima virulentnosti i/ili preko imunoregulatornih polimorfizama. (106)

7.1. Citokini i interleukini

Citokini su velika skupina malih nestrukturnih proteina zaduženih za staničnu signalizaciju, koji, vežući se na receptor ciljne stanice, kaskadno potaknu transdukcijski signal unutar same stanice. Unutar široke citokinske obitelji možemo pronaći interleukine (IL), interferon (IFN), kemokine, limfokine i čimbenik tumorske nekroze (TNF). Igraju veoma važnu ulogu u imunološkom sustavu, regulirajući istovremeno intenzitet i trajanje imunološkog odgovora. Prema funkciji ih možemo

podijeliti u dvije skupine: pro- i protuupalne citokine (iako ovisno o situaciji, neki citokini imaju istodobno pro- i protuupalno djelovanje). Neto efekt imunološkog odgovora uvjetovan je ravnotežom pro- i protuupalnih citokina pa tako bilo kakav poremećaj njihove homeostaze onemogućava kvalitetnu funkciju imunološkog sustava. (107)

Sve je više dokaza koji idu u prilog činjenici da je i rizik od obolijevanja od infekcije i razvijanje ozbiljnih komplikacija determinirano genetskim čimbenicima (bilo defektom samo jednog gena koji dovodi do ozbiljnih posljedica ili u vidu genetskih varijanti sa veoma suptilnim efektima na regulaciju i funkciju imunološkog sustava). (108) Moguće je da aberantna proizvodnja citokina doprinosi patološkim procesima te da je disregulirana proizvodnja citokina povezana s patogenezom različitih upalnih i autoimunih bolesti.

Citokinski su geni izrazito polimorfni te je dosad opisan veliki broj takvih polimorfizama, od kojih mnogi imaju veliki biološki značaj. (108) Utjecaj na produkciju bilo kojeg citokina proizlazi iz više polimorfizama, ali dosad nije razjašnjeno koliko specifični genotip doprinosi većoj ili manjoj produkciji citokina. Iako većina studija istražuje samo nekolicinu pojedinačnih nukleotoidnih polimorfizama (*single nucleotide polymorphisms*, SNP) ili mikrosatelita/varijabilni broj tandemskih ponavljanja (*variable number of tandem repeat*, VNTR), najvjerojatnije je kako zapravo kombinacija različitih polimorfizama u haplotipu utječe na ekspresiju gena. (109)

Svakako da geni koji su uključeni u citokinsku mrežu zasigurno zaslužuju posebnu pažnju jer ipak snažno utječu na homeostatsku ravnotežu, popis gena za analizu polimorfizma je poprilično velik jer ipak je ljudski imunološki sustav ekstremno kompleksan i reguliran cijelom plejadom gena pa tako dosad nijedna genetska varijanta nema jasno dokazanu povezanost sa SIDS-om. Situaciju dodatno komplicira i činjenica da su upalni putevi i signalizacija tijekom infekcije izrazito šaroliki tako da je pojedinačni doprinos neke komponente ili citokina izrazito malen, a doprinos pojedinačnog SNP polimorfizma gena još manji jer se može ili kompenzirati ili maskirati promjenama drugih citokina, otežavajući tako pronalazak konačnog dokaza o njihovoj specifičnoj povezanosti sa SIDS-om.

Fatalni ishod u SIDS-u jest dakako rezultat kombinacije različitih čimbenika i mehanizama, međutim, u određenoj proporciji slučajeva SIDS-a, jedan od tih mehanizama svakako već spomenuta disregulacija imunološkog odgovora na naoko blagu infekciju te određene genetske varijante citokinskih gena koje dovode do različitosti u ekspresiji, translaciji, staničnom transportu i sekreciji citokina. (93)

7.2. Geni za citokine i interleukine u SIDS-u

7.2.1. Interleukin 6

Proinflamatorni citokin IL-6 je protein akutne faze, te, među mnogim stvarima, inducira razvoj i diferencijaciju B i T stanica, važan je medijator u vrućici te regulira efekt drugih citokina. U zdravih pojedinaca, serumske razine IL-6 su jedva vidljive/detektabilne, a do masivnog povećanja dolazi u ranim fazama upale. Prekomjerna ekspresija IL-6 igra fundamentalnu ulogu u patogenezi različitih upalnih i autoimunih bolesti, malignoma B-stanica, multiplog mijeloma i Castelmanove bolesti. Gen za IL-6 je lociran na kromosomu 7, sa mnoštvom opisanih polimorfizama i njihovim funkcionalnim efektom. Unatoč tome što su neke od studija koje su se bavile istraživanjem genskih polimorfizama pronašle veću učestalost određenih genotipova za IL-6 u SIDS slučajevima, proučavani uzorak u tim studijama je daleko premalen za izvlačenje konkretnih zaključaka. (109–111)

7.2.2. Interleukin 10

Interleukin 10 (IL-10) je važan regulatorni citokin koji down regulira produkciju proupalnih citokina i kontrolira ravnotežu upalnih i humoralnih odgovora. Ujedno igra važnu ulogu u razvoju zaraznih bolesti, a u patogenezi alergijskih poremećaja i autoimunih poremećaja svakako je prisutna disfunkcija IL-10. Gen, koji se nalazi na kromosomu 1, pokazuje izraziti polimorfizam, sa mnoštvom polimorfizama promotorske i kodirajuće regije, ali dosadašnji su naponi, kako u otkrivanju utjecaja IL-10 genotipa na produkciju citokina, tako i u otkrivanju specifičnih genskih polimorfizama koji bi se SIDS-u javljali velikom frekvencijom učestalosti, i dalje neuspješni. (112,113)

7.2.3. Interleukin 1

Interleukin 1 (IL-1) je proinflamatorni citokin koji sudjeluje u akutnoj fazi upalnog odgovora. Postoje dvije strukturno različite forme IL-1: IL-1 α (kiseli oblik) i IL-1 β (neutralni oblik). U organizmu, IL-1 inducira vrućicu, ali ujedno ima sposobnost supresije disanja. Dosad je opisano mnoštvo polimorfizmima IL-1 genskog clustera na dugom kraku kromosoma 2, uključujući VNTR i ponavljajuće dinukleotidne polimorfizme, te SNP-ove. Disregulacija ekspresije IL-1 je povezana sa širokom paletom upalnih i autoimunih bolesti. Prilikom istraživanja pojedinačnih polimorfizama, nije pronađena razlika između promatrane i kontrolne skupine po pitanju frekvencije pojavnosti određenih genotipova. Međutim, proučavanjem kombinacija različitih VNTR I SNP genotipova, pronađena je povezanost određenih kombinacija gena i SIDS-a. (114,115)

7.2.4. TNF- α

Čimbenik tumorske nekroze alfa (*tumor necrosis factor alfa*, TNF- α) je transmembranski protein koji nastaje u prisustvu bakterijski toksina. Ovaj proupalni citokin je važan regulator stanica imunološkog sustava, stimulira upalu i kontrolira replikaciju virusa. Razine produkcije TNF- α u zdravih pojedinaca pokazuju široku, ali stabilnu varijabilnost, a sam gen, smješten unutar HLA regije na kromosomu 6 pokazuje izrazitu varijabilnost. Ovakav širok raspon distribucije razina produkcije u populaciji ukazuje na znatan utjecaj genetike na samu produkciju. Dosad je proučavano nekoliko SNP polimorfizama lociranih unutar promotorske regije gena za TNF- α koji utječu na ekspresiju gena, a posljedično tome i na razine TNF- α u organizmu. Iako bez konkretnih zaključaka, smatra se da bi, ovisno o okolnostima, ti genetski profili potencijalno mogli utjecati na promijenjenu homeostazu imunološkog sustava u SIDS-u. (107,116)

7.3. Varijacije interleukinskih gena kao rizični čimbenici za SIDS

Dosad je dokazano nekoliko velikih važnih rizičnih čimbenika za SIDS, kao što je izloženost duhanskom dimu, majke koje puše, neodgovarajuća okolina u kojoj dojenče spava, međutim, izlaganjem jednom ili čak kombinaciji navedenih rizičnih čimbenika u većine dojenčadi neće dovesti do smrtnog ishoda te je iz toga očito da moraju biti prisutni i dodatni čimbenici kako bi došlo do SIDS-a. Jedan od takvih čimbenika bi zasigurno mogla biti urođena ranjivost imunološkog sustava zbog naslijeđene nepovoljne kombinacije različitih polimorfizama gena koji su medijatori imunološkog odgovora u organizmu. (109)

Svakako jedan od najbolje dokumentiranih čimbenika rizika za SIDS je pušenje kod majki, gdje rizik za SIDS raste sukladno razini izloženosti duhanskom dimu. (117) Poznato je kako pušenje utječe na proizvodnju citokina, a izlaganje duhanskom dimu mijenja citokinski odgovor. (118) Sposobnost dojenčeta da suprimira upalni odgovor može biti oštećena ako su razine proupalnih citokina konstitutivno niske uslijed kombinacije genetskih čimbenika, a zatim dodatno reducirana interakcijom sa nikotinom u slučajevima majki koje puše i gdje dolazi do izloženosti duhanskog dimu. Izlaganje nikotinu ujedno i potencijalno povećava rizik za SIDS radi izazivanja veće susceptibilnosti bakterijskim i virusnim infekcijama. Također, doze nikotina kakvu nalazimo u djece čije majke puše, a koju je moguće postići i preko prisutnih okolišnih razina duhanskog dima, ali i preko majčinog mlijeka, remete mehanizam autoresuscitacije i podražajni odgovor u slučajevima apneje koja se inače normalno pojavljuje. Situaciju dodatno pogoršava prisustvo IL-1 β , koji se otpušta tijekom infekcije, što možemo preslikati na slučajeve SIDS-a gdje su dojenčad netom prije smrti imala blagu infekciju.

Stoga, uz povećanu susceptibilnost infekcijama, pušenje potencijalno povećava rizik za SIDS i preko mehanizama supresije proizvodnje proupalnih citokina te smanjenjem podražljivosti. Pronađeno je nekoliko VNTR polimorfizama u kontekstu povezanosti IL-10 genotipova i izlaganju nikotinu kod SIDS-a, međutim, i dalje nije dokazana jasna povezanost koja bi se baš specifično mogla pripisati SIDS-u. (114,119)

Među ostalim dobro poznatim čimbenicima rizika za SIDS jest i spavanje u potrbušnom položaju, prilikom kojeg dolazi do povišenja temperature u gornjim dišnim putevima te se stimulira bakterijska kolonizacija i proizvodnja toksina; nazalna temperatura u potrbušnom položaju postiže razinu temperature koja je neophodna za proizvodnju bakterijskih toksina. (120) Nastala hipertermija bi svakako mogla biti jedan od ključnih okidača kaskade događaja koji dovode do SIDS-a. U kontekstu korelacije opasnosti od umiranja u potrbušnom položaju sa citokinskim genotipom, pronadeno je da su određeni polimorfizmi gena za IL-8, IL-1 β i SNP polimorfizama gena za IL-6 povezani sa potrbušnim položajem spavanja u SIDS-u, a u studiji koju su proveli Ferrante i Opdal, s ciljem utvrđivanja korelacije HLA-DR ekspresije u laringealnoj mukozi i IL genetskih varijanti, u 12 od 13 promatranih SIDS slučajeva zabilježena je kombinacija potrbušnog spavanja, znakova infekcije prije smrti te zajedničkog IL-6 genotipa. (114,120,121) Iz svega toga proizlazi spoznaja da određene genetske varijante čine predispoziciju za pretjeranu reakciju imunološkog sustava na inače sasvim neopasan događaj (npr. obična prehlada ili potrbušni položaj spavanja) tijekom ranjivog perioda razvoja dojenčadi, što se dalje uklapa u „fatalni trokut“ SIDS-a.

8. Utjecaj genetskog nasljeđa na SIDS

Dosad je uloženo mnogo truda u nastojanjima da se smanji učestalost poznatih čimbenika rizika u okolini dojenčeta koji povećavaju rizik za SIDS, što je naposljetku rezultiralo padom stope mortaliteta, no, usprkos svim nastojanjima, SIDS ostaje jedan od vodećih uzroka post-neonatalne i dojenačke smrti što dodatno naglašava ulogu intrinzičnih čimbenika kod SIDS-a. (122)

Sukladno modelu „trostrukog rizika“, genetski su čimbenici jedna od sastavnica „ranjivog dojenčeta“. Dok većina dojenčadi, prilikom susreta sa mnogim okolišnim stresorima, preživi, ranjivo dojenče koje naiđe na takve prepreke tijekom određenih kritičnih perioda razvoja ne može adekvatno odgovoriti na stresor, što onda rezultira SIDS-om. Tako da SIDS možemo promatrati kao teški, letalni fenotip sa genetskom osnovom koja pridonosi ranjivosti dojenčeta. (53,85)

Obzirom da u SIDS-u smrt nastupa u naoko zdravog dojenčeta, jasno je da je SIDS nedijagnosticirana „bolest“ te kroz tu perspektivu možemo SIDS-u pristupiti kao i drugim nedijagnosticiranim bolestima.

8.1. Next generation sequencing

Razvojem tehnika genetske analize, poput *Next generation sequencing* (NGS), predstavlja korak naprijed u traženju i identifikaciji gena i genetskih varijanti koje potencijalno igraju ulogu u mehanizmima koji dovode do SIDS-a. Daljnjim će se razvojem svakako unaprijediti naše razumijevanje genetske podloge SIDS-a, pa će tako i obitelji sa obiteljskom anamnezom iznenadnih ili nerazjašnjenih smrti moći dobiti više odgovora na svoja pitanja. (123)

Uporabom NGS-a stvaraju se goleme količine podataka čije značenje zapravo i dalje ostaje nejasno. Kao rezultat NGS tehnike stvorena je bogata knjižnica genetskih inačica čiji je značaj nepoznat (*variants of unknown significance*, VUS). VUS se definira kao genetska varijanta kod koje dosad nije razjašnjena povezanost između te varijante i bolesti/obolijevanja. Može predstavljati sasvim benignu pojavu, a isto tako može i dovesti do varijabilne fenotipske ekspresije, poznate kao varijabilna penetrantnost, koja ovisi o dobi, utjecaju okolišnih i epigenetskih čimbenika. Sukladno teoriji trostrukog rizika, benigni VUS u roditelja može u dojenčeta dovesti do pojačane ranjivosti. Činjenica kako je u većini slučajeva ipak potrebno više od samo jedne patogene varijante, dodatno otežava točnu interpretaciju VUS-a u SIDS-u. Povrh svega, situaciju dodatno komplicira činjenica kako je zapravo vrlo malo vjerojatno da određena patogene varijanta postoji u svim SIDS slučajevima te je puno vjerojatnije da se radi o multifaktorijalnom genetskom modelu u kojem promjene u više gena zajedno čine predisponirajući čimbenik za SIDS. (124)

8.2. Genetske varijacije u sklopu SIDS-a

Specifični čimbenici rizika iz okoliša u interakciji su sa genetskim nasljeđem što na koncu dovodi do polimorfizama i/ili mutacija specifičnih gena. Zasad je poznato nekoliko skupina gena za koje se smatra da su povezani za patogenetskim procesom SIDS-a:

- geni za proteine ionskih kanala u sklopu srčanih kanalopatija – geni za kanale natrija (*SCN5A/LQT3*), kalija (*KCNQ1*, *KCNH1 & 2*, *KCNE2*) i kalcija (*RYR2*)

Srčane kanalopatije su od posebnog interesa u domeni istraživanja o SIDS-u te neke studije navode da je čak 10% svih slučajeva SIDS-a uzrokovano srčanim kanalopatijama. (125) Patogene mutacije gena koje dovode do nepravilne funkcije ionskih kanala možemo naći u različitim

poremećajima kao što su dugi QT interval, Brugada sindrom i kateholaminergička polimorfna ventrikularna tahikardija (CPTV). Međutim, tek će daljnja istraživanja u tom polju utvrditi točnu prirodu odnosa takvih patoloških promjena genetskog nasljeđa i njihove uloge u kontekstu SIDS-a. (125,126)

- geni koji reguliraju funkcije moždanog debla – geni za serotoninske transportere (*5-HTT*), geni za regulatore vezivanja na sinaptičke serotonergičke receptore (*PHX2C*), gen važan u sindromu kongenitalne centralne hipoventilacije (*CCHS*), gen važan za normalan razvoj autonomnog živčanog sustava (*EN-2*)

U mnogim su studijama koje su se bavile SIDS-om pronađeni poremećaj autonomnog živčanog sustava i promijenjeni neurokemijski odnosi u moždanom deblu (smanjena ekspresija 5-HT receptora i vezivanja na receptore), što daje naslutiti o povezanosti serotonina i SIDS-a. (95,127) Dosad je prepoznato već nekoliko je mutacija gena vezanih uz 5-HT sustave koje igraju ulogu u SIDS-u, a zasad najbolje proučen gen jest *SLC6A4*. (128)

Sindrom kongenitalne centralne hipoventilacije (*Congenital central hypoventilation syndrome*, *CCHS*) je rijedak poremećaj kojeg karakterizira poremećen nadzor disanja već u ranom razdoblju života. Sindrom ima varijabilnu penetrantnost i dosad su uočene određene varijante gena *PHOX2B* koje povezujemo sa *CCHS*-om. (129) *PHOX2B* inače sudjeluje u razvoju autonomnog živčanog sustava, a kako za SIDS smatramo da je dijelom uzrokovan disfunkcijom autonomnog živčanog sustava, *PHOX2B* bi mogao potencijalno biti uzrok barem dijelu slučajeva SIDS-a te opravdano zaslužuje veću pozornost, no zasad nema konkretnih dokaza za tu hipotezu. (130) Isto vrijedi i za još neke gene (*PHOX2A*, *RET*, *ECE1*, *TLX3* i *EN1*) koje potencijalno povezujemo sa SIDS-om, međutim nema još konkretnih dokaza koji bi potvrdili tu povezanost. (131)

- geni koji reguliraju procese upale i infekcije – polimorfizmi gena za komplement C4 i interleukine IL-6 i IL-10

U studiji koju su proveli Ferrante et al. uočena je promijenjena ekspresija gena koji su povezani sa upalom kod SIDS slučajeva u odnosu na kontrole. (132) Također, neke studije ukazuju na povezanost parcijalnih delecija jako polimorfnog C4 gena i blagih infekcija dišnog sustava kod dojenčadi preminule od SIDS-a. Pretpostavlja se da razlike u C4 ekspresiji dovode do promijenjenog odgovora imunološkog sustava te tako i susceptibilnosti za infekcije, ali i autoimune bolesti, što tu dojenčad stavlja u rizičnu skupinu za SIDS. (133)

- geni koji reguliraju proizvodnju energije, hipoglikemiju i održavanje temperature – gen za srednjelančanu acil-CoA dehidrogenazu (*ACADM*) (14)

Metaboličke se bolesti ponekad prezentiraju kao SIDS te neke studije navode kako 1-2% slučajeva SIDS-a otpada na metaboličke poremećaje. (134) Najčešći metabolički poremećaji koji mogu dovesti do iznenadne smrti dojenčeta jesu poremećaji oksidacije masnih kiselina, a najčešće od njih je nedostatak srednjelančane acil-CoA dehidrogenaze (MCAD) (135)

9. SIDS biomarkeri

Identifikacija biomarkera specifičnih za SIDS bi uvelike pomogla u prevenciji smrti povezanih sa SIDS-om (pomažući time obiteljima), a u slučajevima u kojima je ipak došlo do fatalnog ishoda, potencijalni biomarkeri bi svakako bili od velike pomoći obducentima prilikom traženja uzroka smrti.

Biomarkeri se definiraju kao objektivni indikatori patoloških procesa, poremećaja i stanja, a dolaze u različitim oblicima i mjernim jedinicama. Tako možemo promatrati biokemijske biomarkere u smislu određenog metabolita ili skupine metabolita specifičnih za tijek neke bolesti, genomske biomarkere kao karakteristike DNK ili RNK koje su povezane sa patološkim procesima ili pak biomarkere koje ispitujuemo fiziološkim testovima (npr. tlak ili frekvencija srca) s ciljem identifikacije ili predviđanja bolesti ili rizika za nastajanje bolesti. (42,84,136) Iako trenutno ne postoji klinički biokemijski marker za SIDS, veliki se naponi ulažu u pronalazak i identifikaciju kako postmortalnih biomarkera koji bi pružili uvid u patološke mehanizme koji dovode do smrti u SIDS-u te bi potencijalno bili i korisni u razlikovanju smrti povezanih sa SIDS-om od drugih iznenadnih i neočekivanih dojenačkih smrti, tako i ujedno i maternalnih/dojenačkih biomarkera koji bi potencijalno mogli ukazivati na povećani rizik od smrti u sklopu SIDS-a.

9.1. Postmortalni biomarkeri

9.1.1. Biomarkeri povezani sa serotoninском neurotransmisijom

Neurotransmitter serotonin (5-HT) važan je periferni i centralni medijator mnogobrojnih funkcija. Unutar CNS-a, 5-HT proizvode TPH2-eksprimirajući neuroni unutar moždanog debla, čineći rostralni 5-HT sustav (pons i srednji mozak) i kaudalni 5-HT sustav (medulla oblongata). Rostralni sustav igra značajnu ulogu u kogniciji, hodanju i raspoloženju, a kaudalni u održavanju homeostaze, disanja i autonomne regulacije. (90,95) Veoma rano u razvoju, čak i prije sazrijevanja 5-HT rostralnog i kaudalnog sustava, serotonin je važan trofički čimbenik koji utječe na različite procese, poput staničnog dijeljenja, diferencijacije, migracije i sinaptogeneze. (137) Čak i izvan CNS-a, serotonin, kojeg periferno luče enterokromafine stanice (EC) raštrkane unutar epitela gastrointestinalnog

sustava, ima ulogu u regulaciji agregacije trombocita, motiliteta gastrointestinalnog sustava te metaboličke homeostaze (npr. homeostaze glukoze, glukoneogeneze, mobilizacije slobodnih masnih kiselina). (138)

Tražeci odgovore za patofiziološke mehanizme SIDS-a kroz prizmu anomalija serotoninskog sustava, uočene su mnoge abnormalnosti prilikom obdukcija SIDS slučajeva, mnogo više nego li u kontrolnim skupinama (dojenčadi umrle od poznatog uzroka). Ako uzmemo u obzir neosporno važnu ulogu moždanog debla u regulaciji disanja, autonomnog sustava, spavanja i odgovora na podražaje, a svi spomenuti procesi su subklinički oštećeni kod dojenčadi umrle od SIDS-a, čini se u potpunosti opravdano razmatrati hipotezu o ulozi moždanog debla u nastanku SIDS-a. (95) Razmatrajući SIDS slučajeve, u neke je dojenčadi pronađena značajno smanjena razina serotonina, naročito u dvije jezgre koje proizvode serotonin, raphe obscurus te paraginantocellularis. (90) Povrh toga, uz pomoć tkivne autoradiografije, pronađeno je i smanjeno vezivanje na 5-HT_{1A} receptore u medularnim jezgrama koje primaju 5-HT projekcije, dok je uz pomoć imunohistokemije pronađeno značajno smanjenje u ekspresiji 5-HT receptora u medularnim jezgrama. (90,139)

U kontekstu službe biomarkera, nedavne su studije došle do spoznaje o postojećim abnormalnostima periferne razine serotonina te je uz pomoć ELISA i HPLC testova dokazana značajno povišena razina u SIDS slučajevima u odnosu na kontrole. (140) Razlog takvog porasta razine perifernog serotonina trenutno je nepoznat i nekoliko je mogućih objašnjenja kojima se taj fenomen pokušava objasniti. Jedna od mogućnosti je povećana proizvodnja u intestinalnim EC stanicama čiji je potencijalni medijator crijevni mikrobiom za kojeg se već zna da može utjecati na proizvodnju serotonina; zatim povećana proizvodnja serotonina u plućnim neuroendokrinim stanicama (PNEC) i neuroepitelnim tjelešcima (NEB), za koje je poznato da služe kao senzori osjetljivi na promjene razine kisika i ugljičnog dioksida te sukladno stupnju hipoksije oslobađaju serotonin. Već se neko vrijeme PNEC/NEB stanice i njihovi produkti sekrecije proučavaju kao potencijalni biološki markeri jer je u nekim SIDS slučajevima pronađena hiperplazija i hipertrofija tih stanica. (141)

Unatoč mnogim neodgovorenim pitanjima, dosadašnje studije o abnormalnostima perifernog i centralnog serotoninskog sustava, te abnormalnostima u razinama serotonina, mogu poslužiti kao kvalitetan temelj za daljnje istraživanje ovog aspekta u kontekstu objašnjenja patogenetskih mehanizama i obilježja SIDS-a.

9.1.2. Postmortalni biomarkeri povezani sa hipoksijom

Dosad prikupljeni dokazi uvelike upućuju na važnost uloge hipoksije i/ili kronične intermitentne hipoksije u patogenezi SIDS-a jer je uočeno da dojenčad prije smrtnog ishoda u sklopu SIDS-a, ponekad danima, pa čak i tjednima, ima epizode bradikardije i apneje. Uz tkivne markere

hipoksije, u različitim su tjelesnim tekućinama pronađeni metaboliti i proteinski markeri koji ukazuju na hipoksiju te bi potencijalno mogli poslužiti kao biomarkeri hipoksije u SIDS slučajevima. (141)

9.1.2.1. Hipoksantin

Hipoksantin je metabolit koji nastaje uslijed katabolizma purina te je međuspoj u putu spasa purina (*purine salvage pathway*). Tijekom hipoksije, dok stanice pokušavaju održati razinu energije, dolazi do ubrzanog raspada purina adenzin monofosfata (AMP), pa tako uslijed raspada AMP-a, dolazi do nakupljanja hipoksantina. Studije na životinjama su potvrdile učinkovitost korištenja hipoksantina kao biomarkera hipoksije i to posebice u slučajevima intermitentne hipoksije. (142) Istražujući razine hipoksantina u vitroznoj tekućini, rezultati studija su ponekad oprečni, no svejedno ukazuju na činjenicu da bi se razina hipoksantina u vitroznoj tekućini, u uzorku uzetom tijekom obdukcije, mogla koristiti kao biomarker intermitentnih epizoda hipoksije prije smrti, ali i za razlikovanje SIDS smrtnih slučajeva od smrti uslijed nesreća ili trauma. (142–144)

9.1.2.2. Fetalni hemoglobin

Kao transportni protein za kisik, protein hemoglobin se nalazi u crvenim krvnim stanicama te opskrbljuje tkiva kisikom. Dok se u odraslih kisik veže za hemoglobin u plućima, u fetusa se fetalni hemoglobin veže za kisik u posteljici, zaprimajući ga iz majčinog krvotoka. Iako je mehanizam vezivanja jednak u fetalnog i hemoglobina odraslih, fetalni hemoglobin ima puno veći afinitet za kisik. Nakon rođenja, dojenče unutar prvih nekoliko mjeseci života prebaci proizvodnju sa fetalnog na odrasli oblik hemoglobina. (145) No, postoje određene iznimke kao primjerice kod dojenčadi sa kroničnim plućnim oboljenjima ili kod hipoksemije u djece za kongenitalnim cijanotičnim srčanim greškama, gdje je zabilježen porast razine fetalnog hemoglobina te ga na temelju toga možemo promatrati kao marker neadekvatne oksigencije tkiva. (145)

Već je 1987., u studiji koju su proveli Giulian et al., objavljeno kako je u promatranim SIDS slučajevima zabilježena značajno povišena razina fetalnog hemoglobina te, iako je u naknadno objavljenim studijama ponekad došlo do oprečnih rezultata, dokazi iz novijih prospektivnih studija koje proučavaju SIDS, snažno sugeriraju obrnuto proporcionalan odnos izmjerene razine odraslog oblika hemoglobina i rizika za SIDS. (146,147) Važno je naglasiti kako se nakon smrti ne može točno izmjeriti ukupna razina hemoglobina te se time ne može kvantificirati odnos između niske razine ukupnog hemoglobina, anemije i rizika za SIDS, međutim, sama činjenica da se vrhunac javljanja

SIDS-a podudara sa razdobljem dojenačke fiziološke anemije, ukazuje na povezanu prirodu tog odnosa. (148)

9.1.3. Postmortalni biomarkeri povezani sa infekcijom

Tijekom obrade slučajeva SIDS-a, često se može prilikom obdukcije i mikrobiološke analize naići na znakove infekcije. (149) Važnu ulogu u medijaciji odgovora imunološkog sustava na infekciju imaju citokini te bi upravo oni mogli potencijalno poslužiti kao biomarker aktivnosti, ali i disfunkcije imunološkog sustava. Međutim, uslijed poremećaja njihove regulacije, oni mogu i doprinijeti patofiziološkom procesu bolesti. Citokin, IL-6, naročito budi interes budući da je visoka razina IL-6 otkrivena u cerebrospinalnoj tekućini (CSF) prilikom obdukcije dojenčadi umrle od SIDS-a. (150) Izmjerene visoke razine IL-6 u CSF-u govore o perifernoj aktivnosti imunološkog sustava, što se očituje i preko IgA imunocita u mukozi larinksa i epiglotisa. Ako uzmemo u obzir da je jačina imunološkog odgovora na obdukcijski pronađenu manju infekciju potpuno neproporcionalna, visoke razine IL-6 u CSF-u bi mogle poslužiti i kao biomarker prekomjerne aktivacije imunološkog sustava na manji podražaj. (151)

10. Zaključak

Iznenadna je smrt djeteta uvijek tragičan događaj koji ostavlja obitelji i bližnje u šoku, a posebice je težak ako se i nakon obdukcije i opsežnih postmortalnih analiza, ne može dokučiti uzrok smrti. Unatoč velikom zanimanju znanstvenih krugova i sve većem broju publiciranih radova, SIDS ostaje jedna od velikih enigma moderne medicine. Kvalitetno postavljene okviri definiranja i kontinuirano, dosljedno primjenjivanje tih dijagnostičkih kriterija u praksi tek je prvi korak na dugom putu ka razumijevanju etiologije i patogenetskih procesa SIDS-a.

Zaostaju još mnoga goruća pitanja u ovom polju i uvjet za bilo kakav napredak je prvenstveno dobra interdisciplinarna suradnja. Očekuje se da će NGS zasigurno unaprijediti razumijevanje genetske podloge SIDS-a, a pronalazak biomarkera specifičnih za SIDS bi pomogao u razlikovanju SIDS-a od SUDI-ja i drugih poremećaja. Korisna će nova saznanja možda konačno moći dati neke definitivne odgovore obiteljima, ali i dovesti do promjena navika roditelja i skrbnika kojima bi se SIDS prevenirao.

11. Zahvale

Veliko hvala mentorici doc.dr.sc. Mariji Baković na svim savjetima, sugestijama te uloženom trudu i pomoći oko pisanja ovog diplomskog rada.

Također, željela bih zahvaliti svojoj obitelji na strpljenju, ljubavi i razumijevanju koje su mi pružili kroz sve ove godine jer bez njihove podrške bi sve ovo bilo teže ostvarivo.

Hvala svim mojim prijateljima koji su bili tu za mene u dobrim, ali i u teškim trenucima; zbog njih je bilo moguće prebroditi nemoguće situacije.

Na kraju, hvala Robertu što je imao beskrajno razumijevanja i podrške u svakom trenutku te je uvijek bio tu kad treba.

12. Literatura

1. Brajnović SZ, Rožman A, Horvatić E, Habek D, Zakanj Z. Possible etiopatogenetics mechanism of sudden infant death syndrome [Mogući etiopatogenetski mehanizmi sindroma iznenadne dojenačke smrti]. *Medica Jadertina* [Internet]. 2018;48(1–2):49–57. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85045152283&partnerID=40&md5=4e2a997c280c056899bcfeec56965a40>
2. Norvenius SG. Some medico-historic remarks on SIDS. *Acta Paediatr Suppl* [Internet]. 1993 Jun [cited 2019 Jul 4];82 Suppl 389:3–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8374187>
3. Limerick SR. Sudden infant death in historical perspective. *J Clin Pathol* [Internet]. 1992 Nov [cited 2019 Jul 4];45(11 Suppl):3–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1474156>
4. Veličković M. Naprasna smrt u svezi abnormalno velikom grudnom žljezdom (thymus). *Liječnički Vjesnik* [Internet]. 1926 [cited 2019 Jul 1];48(3). Available from: https://library.foi.hr/m8/S01101/1926/1926_00003.pdf
5. Beckwith JB. Defining the Sudden Infant Death Syndrome. *Arch Pediatr Adolesc Med* [Internet]. 2003 Mar 1 [cited 2019 Apr 25];157(3):286. Available from: <http://archpedi.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archpedi.157.3.286>
6. Bajanowski T, Vege Å, Byard RW, Krous HF, Arnestad M, Bachs L, et al. Sudden infant death syndrome (SIDS)-Standardised investigations and classification: Recommendations. *Forensic Sci Int*. 2007;165(2–3):129–43.
7. Horne RSC. Sudden infant death syndrome: current perspectives. *Intern Med J* [Internet]. 2019;49(4):433–8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/imj.14248>
8. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Dojenačke smrti u Hrvatskoj - Izvješće za 2017. godinu [Internet]. 2017 [cited 2019 Apr 25]. Available from: <http://ec.europa.eu/eurostat/en/web/products->
9. Jensen LL, Rohde MC, Banner J, Byard RW. Reclassification of SIDS cases-a need for adjustment of the San Diego classification? *Int J Legal Med*. 2012;126(2):271–7.
10. Willinger M, James LS, Catz C. Defining the Sudden Infant Death Syndrome (Sids): Deliberations of an Expert Panel Convened by the National Institute of Child Health and Human Development. *Pediatr Pathol* [Internet]. 1991 Jan 9 [cited 2019 Apr 27];11(5):677–84. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/15513819109065465>
11. Mitchell EA, Krous HF. Sudden unexpected death in infancy: A historical perspective. *J Paediatr Child Health* [Internet]. 2015 Jan 1 [cited 2019 Apr 27];51(1):108–12. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/jpc.12818>
12. Krous HF. Current Pediatric Reviews Sudden Unexpected Death in Infancy And The Dilemma of Defining The Sudden Infant Death Syndrome [Internet]. [cited 2019 Jun 27]. Available from: https://www.ispid.org/fileadmin/user_upload/textfiles/articles/CPR01_Krous_Defining_SIDS.pdf
13. Blair PS, Byard RW, Fleming PJ. Sudden unexpected death in infancy (SUDI): suggested classification and applications to facilitate research activity. [cited 2019 Apr 29]; Available from: https://s3.amazonaws.com/academia.edu.documents/41818961/Sudden_unexpected_death_in_infancy_SUDI20160131-23426-15ujton.pdf?AWSAccessKeyId=AKIAIWOWYYGZ2Y53UL3A&Expires=1556518137&Sign

ature=ABPWryxi7bYswh0j6WIo%2FtbW8QM%3D&response-content-disposition=inline%3B filename%3DSudden_unexpected_death_in_infancy_SUDI.pdf

14. Ottaviani G. Defining Sudden Infant Death and Sudden Intrauterine Unexpected Death Syndromes with Regard to Anatomic-Pathological Examination. *Front Pediatr* [Internet]. 2016 Sep 21 [cited 2019 Jun 27];4:103. Available from: <http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fped.2016.00103/abstract>
15. Dwyer T, Ponsonby A-L. Prone Sleeping and SIDS [Internet]. Vol. 8, *Epidemiology*. Lippincott Williams & Wilkins; [cited 2019 Jun 27]. p. 329–31. Available from: <https://www.jstor.org/stable/3702265>
16. Ponsonby A-L, Dwyer T, Gibbons LE, Cochrane JA, Wang Y-G. Factors Potentiating the Risk of Sudden Infant Death Syndrome Associated with the Prone Position. *N Engl J Med* [Internet]. 1993 Aug 5 [cited 2019 Jun 27];329(6):377–82. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM199308053290601>
17. Syndrome TF on ISP and SID. Changing concepts of sudden infant death syndrome: implications for infant sleeping environment and sleep position. American Academy of Pediatrics. Task Force on Infant Sleep Position and Sudden Infant Death Syndrome. *Pediatrics* [Internet]. 2000 Mar 1 [cited 2019 Jun 27];105(3 Pt 1):650–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10699127>
18. Fleming PJ, Gilbert R, Azaz Y, Berry PJ, Rudd PT, Stewart A, et al. Interaction between bedding and sleeping position in the sudden infant death syndrome: a population based case-control study. *BMJ* [Internet]. 1990 Jul 14 [cited 2019 Jun 27];301(6743):85–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2390588>
19. Kanetake J, Aoki Y, Funayama M. Evaluation of rebreathing potential on bedding for infant use. *Pediatr Int* [Internet]. 2003 Jun [cited 2019 Jun 27];45(3):284–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12828582>
20. Kemp JS, Livne M, White DK, Arfken CL. Softness and potential to cause rebreathing: Differences in bedding used by infants at high and low risk for sudden infant death syndrome. *J Pediatr* [Internet]. 1998 Feb [cited 2019 Jun 27];132(2):234–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9506633>
21. Patel AL, Harris K, Thach BT. Inspired CO₂ and O₂ in sleeping infants rebreathing from bedding: relevance for sudden infant death syndrome. *J Appl Physiol* [Internet]. 2001 Dec [cited 2019 Jun 27];91(6):2537–45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11717216>
22. Wong FY, Witcombe NB, Yiallourou SR, Yorkston S, Dymowski AR, Krishnan L, et al. Cerebral Oxygenation Is Depressed During Sleep in Healthy Term Infants When They Sleep Prone. *Pediatrics* [Internet]. 2011 Mar 1 [cited 2019 Jun 27];127(3):e558–65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21357341>
23. Yiallourou SR, Walker AM, Horne RSC. Prone sleeping impairs circulatory control during sleep in healthy term infants: implications for SIDS. *Sleep* [Internet]. 2008 Aug [cited 2019 Jun 27];31(8):1139–46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18714786>
24. SYNDROME TFOSID. SIDS and Other Sleep-Related Infant Deaths: Updated 2016 Recommendations for a Safe Infant Sleeping Environment. *Pediatrics* [Internet]. 2016 Nov 1 [cited 2019 Jun 27];138(5):e20162938. Available from: <https://pediatrics.aappublications.org/content/138/5/e20162938>
25. Anderson HR, Cook DG. Passive smoking and sudden infant death syndrome: review of the epidemiological evidence. *Thorax* [Internet]. 1997 Nov 1 [cited 2019 Jun 27];52(11):1003–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9487351>
26. Lavezzi A. Toxic Effect of Cigarette Smoke on Brainstem Nicotinic Receptor Expression: Primary Cause of Sudden Unexplained Perinatal Death. *Toxics* [Internet]. 2018 Oct 18 [cited

- 2019 Jun 27];6(4):63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30340403>
27. Mitchell EA, Milerad J. Smoking and the sudden infant death syndrome. *Rev Environ Health* [Internet]. [cited 2019 Jun 27];21(2):81–103. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16898673>
 28. Fifer WP, Fingers S Ten, Youngman M, Gomez-Gribben E, Myers MM. Effects of alcohol and smoking during pregnancy on infant autonomic control. *Dev Psychobiol* [Internet]. 2009 Apr [cited 2019 Jun 27];51(3):234–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19253344>
 29. Richardson HL, Walker AM, Horne RSC. Maternal smoking impairs arousal patterns in sleeping infants. *Sleep* [Internet]. 2009 Apr [cited 2019 Jun 27];32(4):515–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19413145>
 30. Dietz PM, England LJ, Shapiro-Mendoza CK, Tong VT, Farr SL, Callaghan WM. Infant Morbidity and Mortality Attributable to Prenatal Smoking in the U.S. *Am J Prev Med* [Internet]. 2010 Jul [cited 2019 Jun 27];39(1):45–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20547278>
 31. Kandall SR, Gaines J, Habel L, Davidson G, Jessop D. Relationship of maternal substance abuse to subsequent sudden infant death syndrome in offspring. *J Pediatr* [Internet]. 1993 Jul [cited 2019 Jul 4];123(1):120–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8320605>
 32. KOPEL E, HILL WC. The Effect of Abused Substances on Antenatal and Intrapartum Fetal Testing and Well-Being. *Clin Obstet Gynecol* [Internet]. 2013 Mar [cited 2019 Jul 4];56(1):154–65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23337846>
 33. Blair PS, Heron J, Fleming PJ. Relationship Between Bed Sharing and Breastfeeding: Longitudinal, Population-Based Analysis. *Pediatrics* [Internet]. 2010 Nov 1 [cited 2019 Jun 27];126(5):e1119–26. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20956410>
 34. Huang Y, Hauck FR, Signore C, Yu A, Raju TNK, Huang TT-K, et al. Influence of Bedsharing Activity on Breastfeeding Duration Among US Mothers. *JAMA Pediatr* [Internet]. 2013 Nov 1 [cited 2019 Jun 27];167(11):1038. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24061708>
 35. Carpenter RG, Irgens LM, Blair PS, England PD, Fleming P, Huber J, et al. Sudden unexplained infant death in 20 regions in Europe: case control study. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2004 Jan 17 [cited 2019 Jun 27];363(9404):185–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14738790>
 36. Mitchell EA, Tuohy PG, Brunt JM, Thompson JMD, Clements MS, Stewart AW, et al. Risk Factors for Sudden Infant Death Syndrome Following the Prevention Campaign in New Zealand: A Prospective Study. *Pediatrics* [Internet]. 1997 Nov 1 [cited 2019 Jun 27];100(5):835–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9346984>
 37. Colvin JD, Collie-Akers V, Schunn C, Moon RY. Sleep Environment Risks for Younger and Older Infantse412. *Pediatrics* [Internet]. 2014 [cited 2019 Jun 27];134:406. Available from: www.pediatrics.org/cgi/
 38. Fleming PJ, Blair PS, Bacon C, Bensley D, Smith I, Taylor E, et al. Environment of infants during sleep and risk of the sudden infant death syndrome: results of 1993-5 case-control study for confidential inquiry into stillbirths and deaths in infancy. Confidential Enquiry into Stillbirths and Deaths Regional Coordinators and Researchers. *BMJ* [Internet]. 1996 Jul 27 [cited 2019 Apr 29];313(7051):191–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8696193>
 39. Kleemann WJ, Schlaud M, Poets CF, Rothämel T, Tröger HD. Hyperthermia in sudden infant death. *Int J Legal Med* [Internet]. 1996 [cited 2019 Jul 4];109(3):139–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8956988>

40. Malloy MH, Hoffman HJ. Prematurity, sudden infant death syndrome, and age of death. *Pediatrics* [Internet]. 1995 Sep [cited 2019 Jun 27];96(3 Pt 1):464–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7651779>
41. Malloy MH. Prematurity and sudden infant death syndrome: United States 2005–2007. *J Perinatol* [Internet]. 2013 Jun 3 [cited 2019 Jun 27];33(6):470–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23288251>
42. Ramanathan R, Corwin MJ, Hunt CE, Lister G, Tinsley LR, Baird T, et al. Cardiorespiratory events recorded on home monitors: Comparison of healthy infants with those at increased risk for SIDS. *JAMA* [Internet]. 2001 May 2 [cited 2019 Jun 27];285(17):2199–207. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11325321>
43. Hauck FR, Thompson JMD, Tanabe KO, Moon RY, Vennemann MM. Breastfeeding and Reduced Risk of Sudden Infant Death Syndrome: A Meta-analysis. *Rev Artic Pediatr* [Internet]. 2011 [cited 2019 Jun 27];128(1):103. Available from: www.pediatrics.org/cgi/doi/10.1542/peds.2010-3000
44. Vennemann MM, Bajanowski T, Brinkmann B, Jorch G, Yücesan K, Sauerland C, et al. Does breastfeeding reduce the risk of sudden infant death syndrome? *Pediatrics* [Internet]. 2009 Mar 1 [cited 2019 Jun 27];123(3):e406-10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19254976>
45. Alm B, Wennergren G, Möllborg P, Lagercrantz H. Breastfeeding and dummy use have a protective effect on sudden infant death syndrome. *Acta Paediatr* [Internet]. 2016 Jan [cited 2019 Jun 27];105(1):31–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26175065>
46. Hauck FR, Omojokun OO, Siadaty MS. Do Pacifiers Reduce the Risk of Sudden Infant Death Syndrome? A Meta-analysis. *Pediatrics* [Internet]. 2005 Nov 1 [cited 2019 Jun 27];116(5):e716–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16216900>
47. Yiallourou SR, Poole H, Prathivadi P, Odoi A, Wong FY, Horne RSC. The effects of dummy/pacifier use on infant blood pressure and autonomic activity during sleep. *Sleep Med* [Internet]. 2014 Dec [cited 2019 Jun 27];15(12):1508–16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25441754>
48. Mitchell EA. Risk factors for SIDS. *BMJ* [Internet]. 2009 Oct 13 [cited 2019 Jun 27];339:b3466. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19826173>
49. Byard RW. Sudden infant death syndrome - a “diagnosis” in search of a disease. *J Clin Forensic Med* [Internet]. 1995 Sep [cited 2019 Jun 27];2(3):121–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15335641>
50. Kendeel SRM, Ferris JAJ. Sudden Infant Death Syndrome A Review of Literature. *J Forensic Sci Soc* [Internet]. 1977 Oct 1 [cited 2019 Jul 4];17(4):223–55. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0015736877711582>
51. Rognum TO, Saugstad OD. Biochemical and immunological studies in SIDS victims. Clues to understanding the death mechanism. *Acta Paediatr Suppl* [Internet]. 1993 Jun [cited 2019 Jul 4];82 Suppl 389:82–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8374202>
52. Guntheroth WG, Spiers PS. The Triple Risk Hypotheses in Sudden Infant Death Syndrome [Internet]. 2002 [cited 2019 Apr 25]. Available from: <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/110/5/e64>
53. Filiano JJ, Kinney HC. A perspective on neuropathologic findings in victims of the sudden infant death syndrome: the triple-risk model. *Biol Neonate* [Internet]. 1994 [cited 2019 Jul 4];65(3–4):194–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8038282>
54. Byard RW, Krous HF. Diagnostic and Medicolegal Problems With Sudden Infant Death Syndrome. In *Humana Press, Totowa, NJ*; 2004 [cited 2019 Jun 27]. p. 189–98. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-1-59259-786-4_7

55. Byard RW, Krous HF. Minor inflammatory lesions and sudden infant death: cause, coincidence, or epiphenomena? *Pediatr Pathol Lab Med* [Internet]. [cited 2019 Jun 27];15(5):649–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8597853>
56. Ferguson AH. Ignored Disease or Diagnostic Dustbin? Sudden Infant Death Syndrome in the British Context. *Soc Hist Med* [Internet]. 2015 Aug 1 [cited 2019 Jun 27];28(3):487–508. Available from: <https://academic.oup.com/shm/article-lookup/doi/10.1093/shm/hkv003>
57. Krous HF, Beckwith JB, Byard RW, Rognum TO, Bajanowski T, Corey T, et al. Sudden infant death syndrome and unclassified sudden infant deaths: a definitional and diagnostic approach. *Pediatrics* [Internet]. 2004 Jul 1 [cited 2019 Apr 29];114(1):234–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15231934>
58. Byard RW, Jensen LL. Fatal asphyxial episodes in the very young: classification and diagnostic issues. *Forensic Sci Med Pathol* [Internet]. 2007 Nov 12 [cited 2019 Jun 27];3(3):177–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25869160>
59. Byard R. Hazardous infant and early childhood sleeping environments and death scene examination. *J Clin Forensic Med* [Internet]. 1996 Sep 1 [cited 2019 Jun 27];3(3):115–22. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1353113196900000>
60. Krous HF, Byard RW. The International Standardized Autopsy Protocol (ISAP) and Standardized Death Scene Protocol for Sudden Unexpected Infant Death: Status Report of Implementation. *Pediatr Res* [Internet]. 1999 May [cited 2019 Jun 27];45(2):20A–20A. Available from: <http://www.nature.com/doifinder/10.1203/00006450-199905020-00080>
61. Byard RW, MacKenzie J, Beal SM. Formal retrospective case review and sudden infant death. *Acta Paediatr* [Internet]. 1997 Sep [cited 2019 Jun 27];86(9):1011–2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9343287>
62. Mitchell E, Krous HF, Donald T, Byard RW. An Analysis of the Usefulness of Specific Stages in the Pathologic Investigation of Sudden Infant Death. *Am J Forensic Med Pathol* [Internet]. 2000 Dec [cited 2019 Jun 27];21(4):395–400. Available from: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00000433-200012000-00020>
63. Arnestad M, Vege A, Rognum TO. Evaluation of diagnostic tools applied in the examination of sudden unexpected deaths in infancy and early childhood. *Forensic Sci Int* [Internet]. 2002 Feb 18 [cited 2019 Jun 27];125(2–3):262–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11909674>
64. Ingham AI, Langlois NE, Byard RW. The significance of bruising in infants--a forensic postmortem study. *Arch Dis Child* [Internet]. 2011 Mar 1 [cited 2019 Jun 27];96(3):218–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20522455>
65. Byard RW, Jensen LL. How Reliable is Reported Sleeping Position in Cases of Unexpected Infant Death? *J Forensic Sci* [Internet]. 2008 Sep [cited 2019 Jun 27];53(5):1169–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18637871>
66. Berry PJ. Pathological findings in SIDS. *J Clin Pathol* [Internet]. 1992 Nov [cited 2019 Jun 27];45(11 Suppl):11–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1474151>
67. Valdes-Dapena M. The sudden infant death syndrome: pathologic findings. *Clin Perinatol* [Internet]. 1992 Dec [cited 2019 Jun 27];19(4):701–16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1464186>
68. Byard RW, Krous HF. Sudden Infant Death Syndrome: Overview and Update. *Pediatr Dev Pathol* [Internet]. 2003 Mar 1 [cited 2019 Jul 5];6(2):112–27. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12532258>
69. Krous HF, Nadeau JM, Byard RW, Blackbourne BD. Oronasal blood in sudden infant death. *Am J Forensic Med Pathol* [Internet]. 2001 Dec [cited 2019 Jul 5];22(4):346–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11764900>

70. Becroft DM, Thompson JM, Mitchell EA. Epidemiology of intrathoracic petechial hemorrhages in sudden infant death syndrome. *Pediatr Dev Pathol* [Internet]. [cited 2019 Jul 5];1(3):200–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10463279>
71. BECKWITH JB. Intrathoracic Petechial Hemorrhages: A Clue to the Mechanism of Death in Sudden Infant Death Syndrome? *Ann N Y Acad Sci* [Internet]. 1988 Aug [cited 2019 Jun 27];533(1 The Sudden In):37–47. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3048177>
72. Reyes JA, Somers GR, Chiasson DA. Sudden Unexpected Death in Neonates: A Clinico-pathological Study. *Pediatr Dev Pathol* [Internet]. 2018 Nov 11 [cited 2019 Jun 27];21(6):528–36. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29642737>
73. Kinney HC. Neuropathology provides new insight in the pathogenesis of the sudden infant death syndrome. *Acta Neuropathol* [Internet]. 2009 Mar 10 [cited 2019 Jul 3];117(3):247–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19205708>
74. Kinney HC, Burger PC, Harrell FE, Hudson RP. “Reactive gliosis” in the medulla oblongata of victims of the sudden infant death syndrome. *Pediatrics* [Internet]. 1983 Aug [cited 2019 Jul 4];72(2):181–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6866602>
75. Naeye RL. Brain-stem and Adrenal Abnormalities in the Sudden-infant-death Syndrome. *Am J Clin Pathol* [Internet]. 1976 Sep 1 [cited 2019 Jul 4];66(3):526–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/961631>
76. M. Harper R, C. Kinney H. Potential Mechanisms of Failure in the Sudden Infant Death Syndrome. *Curr Pediatr Rev* [Internet]. 2010 Feb 1 [cited 2019 Jul 4];6(1):39–47. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22792083>
77. Garcia AJ, Koschnitzky JE, Ramirez J-M. The physiological determinants of Sudden Infant Death Syndrome. *Respir Physiol Neurobiol* [Internet]. 2013 Nov 1 [cited 2019 Jul 4];189(2):288–300. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23735486>
78. Feldman JL, Mitchell GS, Nattie EE. B REATHING : Rhythmicity, Plasticity, Chemosensitivity. *Annu Rev Neurosci* [Internet]. 2003 Mar [cited 2019 Jul 4];26(1):239–66. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12598679>
79. Gray PA, Rekling JC, Bocchiaro CM, Feldman JL. Modulation of Respiratory Frequency by Peptidergic Input to Rhythmogenic Neurons in the PreBötzinger Complex. *Science* (80-) [Internet]. 1999 Nov 19 [cited 2019 Jul 4];286(5444):1566–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10567264>
80. Smith JC, Abdala APL, Borgmann A, Rybak IA, Paton JFR. Brainstem respiratory networks: building blocks and microcircuits. *Trends Neurosci* [Internet]. 2013 Mar [cited 2019 Jul 4];36(3):152–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23254296>
81. Fewell JE. Protective responses of the newborn to hypoxia. *Respir Physiol Neurobiol* [Internet]. 2005 Nov 15 [cited 2019 Jul 4];149(1–3):243–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15941675>
82. McNamara F, Wulbrand H, Thach BT. Characteristics of the infant arousal response. *J Appl Physiol* [Internet]. 1998 Dec [cited 2019 Jul 4];85(6):2314–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9843558>
83. Harper RM, Kinney HC, Fleming PJ, Thach BT. Sleep influences on homeostatic functions: implications for sudden infant death syndrome. *Respir Physiol* [Internet]. 2000 Feb [cited 2019 Jul 4];119(2–3):123–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10722855>
84. Sridhar R, Thach BT, Kelly DH, Henslee JA. Characterization of successful and failed autoresuscitation in human infants, including those dying of SIDS. *Pediatr Pulmonol* [Internet]. 2003 Aug [cited 2019 Jul 4];36(2):113–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12833490>

85. Machaalani R, Waters KA. Neuronal cell death in the Sudden Infant Death Syndrome brainstem and associations with risk factors. *Brain* [Internet]. 2007 Dec 3 [cited 2019 Jul 4];131(1):218–28. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18084013>
86. Jensen LL, Banner J, Ulhøi BP, Byard RW. β -Amyloid precursor protein staining of the brain in sudden infant and early childhood death. *Neuropathol Appl Neurobiol* [Internet]. 2014 Jun [cited 2019 Jul 4];40(4):385–97. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24341904>
87. Wong-Riley MTT, Liu Q. Neurochemical development of brain stem nuclei involved in the control of respiration. *Respir Physiol Neurobiol* [Internet]. 2005 Nov 15 [cited 2019 Jul 4];149(1–3):83–98. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16203213>
88. Burton MD, Kazemi H. Neurotransmitters in central respiratory control. *Respir Physiol* [Internet]. 2000 Sep [cited 2019 Jul 4];122(2–3):111–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10967338>
89. Mallard C, Tolcos M, Leditschke J, Campbell P, Rees S. Reduction in Choline Acetyltransferase Immunoreactivity but not Muscarinic-M2 Receptor Immunoreactivity in the Brainstem of SIDS Infants. *J Neuropathol Exp Neurol* [Internet]. 1999 Mar [cited 2019 Jul 4];58(3):255–64. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10197817>
90. Paterson DS, Trachtenberg FL, Thompson EG, Belliveau RA, Beggs AH, Darnall R, et al. Multiple Serotonergic Brainstem Abnormalities in Sudden Infant Death Syndrome. *JAMA* [Internet]. 2006 Nov 1 [cited 2019 Jul 4];296(17):2124. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17077377>
91. Obonai T, Yasuhara M, Nakamura T, Takashima S. Catecholamine Neurons Alteration in the Brainstem of Sudden Infant Death Syndrome Victims. *Pediatrics* [Internet]. 1998 Feb 1 [cited 2019 Jul 4];101(2):285–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9445505>
92. Tang S, Machaalani R, Waters KA. Expression of brain-derived neurotrophic factor and TrkB receptor in the sudden infant death syndrome brainstem. *Respir Physiol Neurobiol* [Internet]. 2012 Jan 15 [cited 2019 Jul 4];180(1):25–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22020324>
93. Kadhim H, Kahn A, Sébire G. Distinct cytokine profile in SIDS brain: a common denominator in a multifactorial syndrome? *Neurology* [Internet]. 2003 Nov 11 [cited 2019 Jul 4];61(9):1256–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14610131>
94. Haxhiu MA, Tolentino-Silva F, Pete G, Kc P, Mack SO. Monoaminergic neurons, chemosensation and arousal. *Respir Physiol* [Internet]. 2001 Dec [cited 2019 Jul 4];129(1–2):191–209. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11738654>
95. Kinney HC, Richerson GB, Dymecki SM, Darnall RA, Nattie EE. The Brainstem and Serotonin in the Sudden Infant Death Syndrome. *Annu Rev Pathol Mech Dis* [Internet]. 2009 Feb [cited 2019 Jul 4];4(1):517–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19400695>
96. Richerson GB. Serotonergic neurons as carbon dioxide sensors that maintain pH homeostasis. *Nat Rev Neurosci* [Internet]. 2004 Jun [cited 2019 Jul 4];5(6):449–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15152195>
97. Broadbelt KG, Rivera KD, Paterson DS, Duncan JR, Trachtenberg FL, Paulo JA, et al. Brainstem Deficiency of the 14-3-3 Regulator of Serotonin Synthesis: A Proteomics Analysis in the Sudden Infant Death Syndrome. *Mol Cell Proteomics* [Internet]. 2012 Jan [cited 2019 Jul 4];11(1):M111.009530. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21976671>
98. Sawaguchi T, Ozawa Y, Patricia F, Kadhim H, Groswasser J, Sottiaux M, et al. Substance P in the midbrains of SIDS victims and its correlation with sleep apnea. *Early Hum Dev* [Internet]. 2003 Dec [cited 2019 Jul 4];75 Suppl:S51-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14693391>

99. Maree Bright F, In Medicine PD. Expression of Substance P and the Tachykinin NK1 Receptor in the Medullary Serotonergic Network of the Human Infant During Development; Implications for Sudden Infant Death Syndrome (SIDS) [Internet]. 2016 [cited 2019 Jul 4]. Available from: <https://digital.library.adelaide.edu.au/dspace/bitstream/2440/106332/2/02whole.pdf>
100. Doi A, Ramirez J-M. State-dependent interactions between excitatory neuromodulators in the neuronal control of breathing. *J Neurosci* [Internet]. 2010 Jun 16 [cited 2019 Jul 4];30(24):8251–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20554877>
101. Alfelali M, Khandaker G. Infectious causes of sudden infant death syndrome. *Paediatr Respir Rev* [Internet]. 2014 Dec [cited 2019 Jul 4];15(4):307–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25441371>
102. VEGE P, Ole Rognum T. Sudden infant death syndrome, infection and inflammatory responses. *FEMS Immunol Med Microbiol* [Internet]. 2004 Sep 1 [cited 2019 Jul 4];42(1):3–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15325392>
103. Stoltenberg L, Saugstad OD, Rognum T O. Sudden Infant Death Syndrome Victims Show Local Immunoglobulin M Response in Tracheal Wall and Immunoglobulin A Response in Duodenal Mucosa [Internet]. Vol. 3, International Pediatric Research Foundation, Inc. 1992 [cited 2019 Jul 4]. Available from: <https://www.nature.com/articles/pr199275.pdf?origin=ppub>
104. Up-regulated Epithelial Expression of HLA-DR and Secretory Component in Salivary Glands: Reflection of Mucosal Immunostimulation in Sudden Infant Death Syndrome [Internet]. [cited 2019 Jul 4]. Available from: <https://www.nature.com/articles/pr1994276.pdf?origin=ppub>
105. Hight AR. An infectious aetiology of sudden infant death syndrome. *J Appl Microbiol* [Internet]. 2008 Sep 1 [cited 2019 Jul 4];105(3):625–35. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2672.2008.03747.x>
106. Álvarez-Lafuente R, Aguilera B, Suárez-Mier MP, Morentin B, Vallejo G, Gómez J, et al. Detection of human herpesvirus-6, Epstein-Barr virus and cytomegalovirus in formalin-fixed tissues from sudden infant death: A study with quantitative real-time PCR. *Forensic Sci Int* [Internet]. 2008 Jul 4 [cited 2019 Jul 4];178(2–3):106–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18424026>
107. Ferrante L, Opdal SH. Sudden Infant Death Syndrome and the Genetics of Inflammation. *Front Immunol* [Internet]. 2015 Feb 20 [cited 2019 Jul 4];6:63. Available from: <http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fimmu.2015.00063/abstract>
108. Kwiatkowski D. Genetic dissection of the molecular pathogenesis of severe infection. *Intensive Care Med* [Internet]. 2000 Feb 24 [cited 2019 Jul 4];26(0):S089–97. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s001340051124>
109. Ferrante L, Opdal S, Vege A, Rognum T. Cytokine gene polymorphisms and sudden infant death syndrome. *Acta Paediatr* [Internet]. 2010 Mar [cited 2019 Jul 4];99(3):384–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19958302>
110. Dashash M, Pravica V, Hutchinson I V., Barson AJ, Drucker DB. Association of Sudden Infant Death Syndrome With VEGF and IL-6 Gene Polymorphisms. *Hum Immunol* [Internet]. 2006 Aug [cited 2019 Jul 4];67(8):627–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16916659>
111. Fard D, Læer K, Rothämel T, Schürmann P, Arnold M, Cohen M, et al. Candidate gene variants of the immune system and sudden infant death syndrome. *Int J Legal Med* [Internet]. 2016 Jul 14 [cited 2019 Jul 4];130(4):1025–33. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00414-016-1347-y>
112. Kilpinen S, Huhtala H, Hurme M. The combination of the interleukin-1alpha (IL-1alpha-889) genotype and the interleukin-10 (IL-10 ATA) haplotype is associated with increased interleukin-10 (IL-10) plasma levels in healthy individuals. *Eur Cytokine Netw* [Internet].

- [cited 2019 Jul 4];13(1):66–71. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11956022>
113. Summers AM, Summers CW, Drucker DB, Hajeer AH, Barson A, Hutchinson I V. Association of IL-10 genotype with sudden infant death syndrome. *Hum Immunol* [Internet]. 2000 Dec 1 [cited 2019 Jul 4];61(12):1270–3. Available from:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S019888590000183X?via%3Dihub>
 114. Ferrante L, Opdal SH, Vege Å, Rognum TO. IL-1 gene cluster polymorphisms and sudden infant death syndrome. *Hum Immunol* [Internet]. 2010 Apr 1 [cited 2019 Jul 4];71(4):402–6. Available from:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0198885910000121?via%3Dihub>
 115. Hall SK, Perregaux DG, Gabel CA, Woodworth T, Durham LK, Huizinga TWF, et al. Correlation of polymorphic variation in the promoter region of the interleukin-1 β gene with secretion of interleukin-1 β protein. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2004 Jun 1 [cited 2019 Jul 4];50(6):1976–83. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/art.20310>
 116. Ferrante L, Opdal SH, Vege Å, Rognum TO. TNF- α promoter polymorphisms in sudden infant death. *Hum Immunol* [Internet]. 2008 Jun [cited 2019 Jul 4];69(6):368–73. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18571009>
 117. Zhang K, Wang X. Maternal smoking and increased risk of sudden infant death syndrome: A meta-analysis. *Leg Med* [Internet]. 2013 May 1 [cited 2019 Jul 4];15(3):115–21. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1344622312001708?via%3Dihub>
 118. Moscovis SM, Gordon AE, Al Madani OM, Gleeson M, Scott RJ, Hall ST, et al. Genetic and Environmental Factors Affecting TNF- α Responses in Relation to Sudden Infant Death Syndrome. *Front Immunol* [Internet]. 2015 [cited 2019 Jul 4];6:374. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26284064>
 119. Opdal SH, Opstad A, Vege Å, Rognum TO. Il-10 gene polymorphisms are associated with infectious cause of sudden infant death. *Hum Immunol* [Internet]. 2003 Dec 1 [cited 2019 Jul 4];64(12):1183–9. Available from:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0198885903005822?via%3Dihub>
 120. Molony N, Blackwell CC, Busuttill A. The effect of prone posture on nasal temperature in children in relation to induction of staphylococcal toxins implicated in sudden infant death syndrome. *FEMS Immunol Med Microbiol* [Internet]. 1999 Aug 1 [cited 2019 Jul 4];25(1–2):109–13. Available from: <https://academic.oup.com/femspd/article-lookup/doi/10.1111/j.1574-695X.1999.tb01333.x>
 121. Ferrante L, Opdal SH, Vege Å, Rognum TO. Is there any correlation between HLA-DR expression in laryngeal mucosa and interleukin gene variation in sudden infant death syndrome? *Acta Paediatr* [Internet]. 2013 Mar 1 [cited 2019 Jul 4];102(3):308–13. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/apa.12107>
 122. Oyen N, Skjaerven R, Irgens LM. Population-based Recurrence Risk of Sudden Infant Death Syndrome Compared with Other Infant and Fetal Deaths. *Am J Epidemiol* [Internet]. 1996 Aug 1 [cited 2019 Jul 4];144(3):300–5. Available from: <https://academic.oup.com/aje/article-lookup/doi/10.1093/oxfordjournals.aje.a008925>
 123. Schwartz PJ, Priori SG, Bloise R, Napolitano C, Ronchetti E, Piccinini A, et al. Molecular diagnosis in a child with sudden infant death syndrome. *Lancet (London, England)* [Internet]. 2001 Oct 20 [cited 2019 Jul 4];358(9290):1342–3. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11684219>
 124. Opdal SH, Rognum TO. Gene variants predisposing to SIDS: current knowledge. *Forensic Sci Med Pathol* [Internet]. 2011 Mar 11 [cited 2019 Jul 4];7(1):26–36. Available from:
<http://link.springer.com/10.1007/s12024-010-9182-9>
 125. Tfelt-Hansen J, Winkel BG, Grunnet M, Jespersen T. Cardiac Channelopathies and Sudden

- Infant Death Syndrome. *Cardiology* [Internet]. 2011 [cited 2019 Jul 4];119(1):21–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21778721>
126. Tester DJ, Ackerman MJ. Cardiomyopathic and Channelopathic Causes of Sudden Unexplained Death in Infants and Children. *Annu Rev Med* [Internet]. 2009 Feb 25 [cited 2019 Jul 4];60(1):69–84. Available from: <http://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev.med.60.052907.103838>
 127. Machaalani R, Waters KA. Neurochemical abnormalities in the brainstem of the Sudden Infant Death Syndrome (SIDS). *Paediatr Respir Rev* [Internet]. 2014 Dec 1 [cited 2019 Jul 4];15(4):293–300. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1526054214001092?via%3Dihub>
 128. 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* [Internet]. 2001 Apr 1 [cited 2019 Jul 4];107(4):690–2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11335745>
 129. Gaultier C, Trang H, Dauger S, Gallego J. Pediatric Disorders with Autonomic Dysfunction: What Role for PHOX2B? *Pediatr Res* [Internet]. 2005 Jul [cited 2019 Jul 4];58(1):1–6. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1203/01.PDR.0000166755.29277.C4>
 130. Weese-Mayer DE, Berry-Kravis EM, Ceccherini I, Rand CM. Congenital central hypoventilation syndrome (CCHS) and sudden infant death syndrome (SIDS): Kindred disorders of autonomic regulation. *Respir Physiol Neurobiol* [Internet]. 2008 Dec 10 [cited 2019 Jul 4];164(1–2):38–48. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18579454>
 131. Norstrand DW Van, Ackerman MJ. Genomic risk factors in sudden infant death syndrome. *Genome Med* [Internet]. 2010 Nov 30 [cited 2019 Jul 4];2(11):86. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21122164>
 132. Ferrante L, Rognum TO, Vege Å, Nygård S, Opdal SH. Altered gene expression and possible immunodeficiency in cases of sudden infant death syndrome. *Pediatr Res* [Internet]. 2016 Jul 9 [cited 2019 Jul 5];80(1):77–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26959483>
 133. Prandota J. Possible pathomechanisms of sudden infant death syndrome: key role of chronic hypoxia, infection/inflammation states, cytokine irregularities, and metabolic trauma in genetically predisposed infants. *Am J Ther* [Internet]. [cited 2019 Jul 5];11(6):517–46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15543094>
 134. Opdal SH, Rognum TO. The Sudden Infant Death Syndrome Gene: Does It Exist? *Pediatrics* [Internet]. 2004 [cited 2019 Apr 25];114(4). Available from: www.pediatrics.org/cgi/
 135. Lovera C, Porta F, Caciotti A, Catarzi S, Cassanello M, Caruso U, et al. Sudden unexpected infant death (SUDI) in a newborn due to medium chain acyl CoA dehydrogenase (MCAD) deficiency with an unusual severe genotype. *Ital J Pediatr* [Internet]. 2012 Oct 24 [cited 2019 Jul 4];38:59. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23095120>
 136. Schechtman VL, Lee MY, Wilson AJ, Harper RM. Dynamics of Respiratory Patterning in Normal Infants and Infants Who Subsequently Died of the Sudden Infant Death Syndrome. *Pediatr Res* [Internet]. 1996 Oct [cited 2019 Jul 4];40(4):571–7. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1203/00006450-199610000-00010>
 137. Brummelte S, Mc Glanaghy E, Bonnin A, Oberlander TF. Developmental changes in serotonin signaling: Implications for early brain function, behavior and adaptation. *Neuroscience* [Internet]. 2017 Feb 7 [cited 2019 Jul 4];342:212–31. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0306452216001779?via%3Dihub>
 138. Martin AM, Young RL, Leong L, Rogers GB, Spencer NJ, Jessup CF, et al. The Diverse Metabolic Roles of Peripheral Serotonin. *Endocrinology* [Internet]. 2017 May 1 [cited 2019 Jul 4];158(5):1049–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28323941>

139. Mage DT, Kollander M. Brainstem Serotonin in Sudden Infant Death Syndrome. *JAMA* [Internet]. 2010 May 12 [cited 2019 Jul 4];303(18):1810. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2010.541>
140. Haynes RL, Frelinger AL, Giles EK, Goldstein RD, Tran H, Kozakewich HP, et al. High serum serotonin in sudden infant death syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2017 Jul 18 [cited 2019 Jul 4];114(29):7695–700. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28674018>
141. Cutz E, Perrin DG, Pan J, Haas EA, Krous HF. Pulmonary Neuroendocrine Cells and Neuroepithelial Bodies in Sudden Infant Death Syndrome: Potential Markers of Airway Chemoreceptor Dysfunction. *Pediatr Dev Pathol* [Internet]. 2007 Mar [cited 2019 Jul 4];10(2):106–16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17378691>
142. Stoltenberg L, Rootwelt T, Øyasaeter S, Rognum TO, Saugstad OD. Hypoxanthine, Xanthine, and Uric Acid Concentrations in Plasma, Cerebrospinal Fluid, Vitreous Humor, and Urine in Piglets Subjected to Intermittent Versus Continuous Hypoxemia. *Pediatr Res* [Internet]. 1993 Dec [cited 2019 Jul 4];34(6):767–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8108190>
143. Rognum TO, Saugstad OD, Øyasæter S, Olaisen B. Elevated Levels of Hypoxanthine in Vitreous Humor Indicate Prolonged Cerebral Hypoxia in Victims of Sudden Infant Death Syndrome. *Pediatrics* [Internet]. 1988 [cited 2019 Jul 4];82(4). Available from: <https://pediatrics.aappublications.org/content/82/4/615?download=true>
144. Saugstad OD, Rognum TO. Sudden Infant Death Syndrome Is Preceded by Hypoxia. *Pediatr Res* 2003 536.
145. Bard H, Fouron JC, Gagnon C, Gagnon J. Hypoxemia and increased fetal hemoglobin synthesis. *J Pediatr* [Internet]. 1994 Jun 1 [cited 2019 Jul 4];124(6):941–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7515415>
146. Giulian GG, Gilbert EF, Moss RL. Elevated Fetal Hemoglobin Levels in Sudden Infant Death Syndrome. *N Engl J Med* [Internet]. 1987 Apr 30 [cited 2019 Jul 4];316(18):1122–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2437454>
147. Perry GW, Vargas-Cuba R, Vertes RP. Fetal hemoglobin levels in sudden infant death syndrome. *Arch Pathol Lab Med* [Internet]. 1997 Oct [cited 2019 Jul 4];121(10):1048–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9341583>
148. Poets C, Samuels M, Wardrop C, Picton-Jones E, Southall D. Reduced haemoglobin levels in infants presenting with apparent life-threatening events—a retrospective investigation. *Acta Paediatr* [Internet]. 1992 Apr 1 [cited 2019 Jul 4];81(4):319–21. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1651-2227.1992.tb12234.x>
149. Kinney HC, Thach BT. The Sudden Infant Death Syndrome [Internet]. Vol. 361, *N Engl J Med*. 2009 [cited 2019 May 2]. Available from: www.nejm.org
150. Vege A, Rognum TO, Scott H, Aasen AO, Saugstad OD. SIDS cases have increased levels of interleukin-6 in cerebrospinal fluid. *Acta Paediatr* [Internet]. 1995 Feb [cited 2019 Jul 4];84(2):193–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7756807>
151. Vege Å, Rognum TO, Ånestad G. IL-6 Cerebrospinal Fluid Levels Are Related to Laryngeal IgA and Epithelial HLA-DR Response in Sudden Infant Death Syndrome. *Pediatr Res* [Internet]. 1999 Jun [cited 2019 Jul 4];45(6):803–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10367769>

13. Životopis

Rođena sam 14.6.1991. u Karlovcu, gdje sam ujedno pohađala srednju školu. Nakon završene opće gimnazije, upisala sam Medicinski fakultet u Zagrebu. Tijekom studiranja sam bila član CroMSIC udruge studenata, mnogih studentskih sekcija te aktivno sudjelovala u njihovim aktivnostima. Aktivno govorim engleski i slovenski te raspoložem znanjem njemačkog i ruskog jezika.