

Noe å lære av

Et barn med apnoe

Finn G. Becker-Christensen

saven@dadlnet.dk
Barnepoliklinikken
Stokmarknes sykehus
8450 Stokmarknes

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Se kommentar side 923

Se også kunnskapssprøve
på www.tidsskriftet.no/quiz

En pige på 3 960 g blev født på sygehuset i Stokmarknes. Apgar score var 9 – 10 – 10. Der var ingen arvelige dispositioner. Under opholdet på fødeafdelingen bemærkede modereren, at pigen havde en mere uregelmæssig respiration end de andre nyfødte, der lå på fødeafdelingen samtidigt. Hun fik den besked fra personalet, at det er naturligt, at nyfødte børn puster uregelmæssigt.

Da pigen var 73 dage gammel, fik hun pludseligt pustestop. Hun lå og sov på ryggen i barnevogn på balkonen, hvor faderen fandt hende respirationsløs og livløs, grå i ansigtet og blå omkring læberne. Han kaldte på modereren, som tog barnet op, lagde hende ved brystet og klemte hende, hvorefter hun begyndte at græde. Forældrene har senere rekonstrueret forløbet til, at der gik ca. 40 sekunder fra faderen observerede pustestop til barnet begyndte at puste.

Man opsøgte kommunelægen, som fandt alt normalt. Forældrene var meget forskrækkede og tænkte på krybbedød (sudden infant death syndrome, SIDS). Definitionen på krybbedød er: Mindre end eet år gammelt barns uventede død, som tilsyneladende sker under søvn, og som forbliver uforklarlig trods grundig undersøgelse med komplet autopsi, redegørelse for dødsomstændighederne og gennemgang af anamnesen (1).

Forældrene begærede at få apnoealarm. De blev henvist til lokal forening, der var dannet efter flere tilfælde af krybbedød. Der blev udleveret en respirationsmonitor (ramme 1).

Pigen fik sit andet pustestop 82 dage gammel observeret af modereren, denne gang af 30 sekunders varighet. Hun blev indbragt akut til sygehuset, hvor man ikke fandt noget unormalt. Ved 83 dages alder kom tredie pustestop, som blev observeret af mormoderen. Pigen havde undtagelsesvist sovet på maven.

Krybbedød er associeret til søvn (1). Vor patients debut af søvnapnoe forekom i den alder, hvor krybbedød er almindelig.

Fra alder 74 dage har pigen altid brugt respirationsmonitor under søvn. Sensor frakobles monitor, når barnet er vågent. Monitor har været programmeret til alarm efter 20 sekunders apnoe.

Hvis monitor havde været programmeret til alarm efter længere tid end de konventionelle 20 sekunders apnoe, havde der måske været færre episoder. Mere sofistikert utrustning havde kunnet afsløre eventuel bradycardi og lav O₂-saturation.

Indtil to og et halvt års alder havde barnet kolik næsten hver nat. Det var nødvendigt at tage hende op og lave fysiske øvelser med hende. Enkelt gange har hun som behandling fået klysma med stort udbytte.

Knappt fire år gammel sluttet barnet med at sove på dagtid. Herefter ikke flere apnoe-episoder i dagtid. Hun kom i børnehaven, hvor hun ikke sover og ikke har haft apnoe.

Alle apnoeepisoder er omhyggeligt registreret af modereren i en log med dato, tidspunkt og apnoe varighet. I 1. leveår havde barnet 29 apnoeepisoder, i 2. leveår 21, i 3. leveår 36, i 4. leveår 22, i 5. leveår kun syv episoder. Hun er nu i sit 6. leveår og har efter sin fem års fødselsdag kun haft to apnoeepisoder. Fra 73 dage til 1 998 dages alder har hun haft i alt 127 apnoeepisoder; deraf 40 før 18 måneders alder.

De fleste alarmer er registreret som varen-de kun 20–30 sekunder. Hvis modereren var en etage nedenunder barnets soverum og hørte alamen talte hun til 1001, 1002, 1003, 1004, 1005, indtil hun kom op til pigen, hvor hun hadde et ur stående. Hun registrerede varighet, som den laveste værdi i intervallet mellom to tal, der kan divideres mellom 5 (24 bliver til 20). Enkelte apnoeanfald har været langvarige, for eksempel da pigen var 101 dage gammel, da var skønnet apnoevarighet 50 sekunder.

Da barnet var yngre, var det sjældent, at hun efter pustestop begyndte at puste igen uden stimulering. Det er først det sidste år, at det ofte er sket, at hun selv er begyndt at puste efter apnoe, måske stimuleret af alarmlyden. Forældrene har selv udarbejdet en rutine ved pustestop: Tale højt, rist/rusk i hende uden at tage hende op, tag hende, hold hovedet og ryst hende, vend hende med ryggen mod voksen persons mave og klem/slip over brystpartiet.

Når hun har stoppet at puste, har der alltid været farveforandring i ansigtet – nogle gange bare lidt lyseblå farge rundt om munden, andre gange har blåfargen været markant rundt om læberne, der har været næsten lilla, medens resten af ansigtet har været hvid-gråt.

Det fører tanken hen på diagnosen «SIDS-near miss», nu oftere kaldet «apparent life-threatening event» (ALTE). Dette defineres slik: En episode, som indgyder frygt hos observatøren og er karakteriseret ved en eller anden kombination af apnoe, farveskift, muskeltonusforandring, kvælning eller opkastning (2). Associationen mellom krybbedød og ALTE er omstridt. Mindre end 10% af krybbedødpasienter har en anamnese med ALTE (2).

Falske alarmer er ikke indført i log. Der har været flere falske end ægte alarmer, spesielt i de senere år. Tidligere sov pigen i udelt pyjamas, men nu er hun så stor, at dette ikke kan kjøbes. Delt pyjamas giver flere falske alarmer. Hvis strikken på pyjamasen legger sig over sensor, fungerer den ikke. Sensor løsner sig, hvis barnet i søvne trækker i den.

Fem år og 93–94 dage gammel har pigen to nætter været indlagt til observation på intensivafdeling, Stokmarknes sykehus. Hjemmemonitoren blev kontrollert, og den fungerede efter hensigten. Hun blev under søvn observeret klinisk af fast vagt, og overvåget både med egen monitor og intensivafdelingens respirationsmonitor, der fungerer efter et impedansprinsipp. Ingen alarmer og ingen apnoer. Under 8–9 timers søvn var respirationsfrekvensen oftest 20, ved enkelte tidspunkter uregelmæssig, med minimum 6/min, maximum 30/min. Der var ingen farveskift. Cutan O₂-saturation under søvn var det meste af tiden stabil 95–96%, enkelte gange lavere, ned til minimum 93%. Hjerterefrekvensen var det meste af tiden regelmæssig 90–100, undertiden noget uregelmæssig 76–138. Blodtryk blev målt en enkelt gang – normalt.

Fem år gammel fandtes pigen psykomotorisk og somatisk normalt og aldersvarende utviklet, men hun er ikke psykologisk testet. Hun har haft adskillige urinvejsinfeksjoner. Da hun var tre år gammel, blev der gjort adeno-tonsillektomi, uden virkning på hendes apnoetendens. Diagnoser som astma og epilepsi har vært mistænkt, uten at kunne bekræftes. Hun har aldrig haft kramper.

Ramme 1

Respirationsmonitor

Respirationsmonitoren (ameguardbreath, Ameda, Sveits) fungerer etter et pneumatisk princip og er beregnet til hjemmebruk. Instrumentet anvender en blød plastisk sensor kapsel fylt med skum og monteret på enden af en plastisk slange, der er forbundet med monitor. Sensor fikseres med tape på abdomen lidt neden for navlen, der hvor man får det bedste signal. Udvidelse af abdomen ved hver åndedrag presser en smule luft gennem slangen ind i monitor, som reagerer med hørligt klik og et grønt lysglimt

Alarm: Kun to valgmuligheder for alarm efter respirationsstop, 10 eller 20 sekunder. Der lyder en alarm, og røde lysglimt udsendes fra monitor. Ved korrekt alarmaktivering (efter apnoe længere end den programmerede latenstid), kan det forekomme, at lyden ophører, men rødt lys fortsat blinker. Barnet har sandsynligvis haft apnoe og er begyndt at respirere igen, måske stimuleret af alarmlyden. Falsk alarm kan skyldes, at sensor ikke er forbundet til monitor, at sensor har løsnet sig fra huden eller ved flat batteri. Overfladisk eller manglende diafragmatisk, men bevaret costal respiration, kan også give falsk alarm

Patienten har været indlagt og undersøgt på tre forskellige regionale eller nationale specialafdelinger for børn, i alt syv indlæggelser af i alt 43 dages varighed. Under indlæggelse er der registreret variabel hjerteaktion med bradycardi og tachycardi. Patientten var herunder klinisk upåvirket, og man mistænkte apparatfejl. Det samme gjorde man også, da måling af cutan O₂-saturations enkelte gange viste lave værdier. Ifølge epikriserne er der ingen ægte apnoeepisoder observeret under indlæggelserne. Af undersøgelser, alle med normalt resultat, kan nævnes klinisk og neurologisk undersøgelse, EKG, 21 timers video-EEG-registrering, røntgen thorax, MR af cranium, metabolisk screening af urin og lungefunktionsundersøgelse. I fem måneders alder viste 24-timers pH-måling i oesophagus ingen reflux af betydning. På specialafdelingerne har man ikke kunne stille en causal diagnose. Der er ikke på nogen af specialafdelingerne udført polysomnografi med registrering af reaktioner på tilførsel af CO₂ eller reduktion af oxygentilførsel.

Da monitoren ikke har hukommelsesfunktion, hviler anamnesen på moderens skriftlige registreringer. Da man ikke kunne registrere apnoe under indlæggelse, har man på en af børneafdelingerne stillet diagnosen Münchausens syndrom by proxy. Man tilbød moderen psykologassistance og an-

meldte hende til børneværnet på formodning om, at hun har opdigtet anamnesen.

Indtil pigen var 983 dage gammel, var faderen samboende med familien. Indtil da havde barnet haft 71 apnoetilfælde, ca. halvdelen primært opdaget af faderen. Han sad ofte sent om aftenen og jobbede i et rum ved siden af barnets soverum, medens moderen var en etage længere nede.

Faderen bekræfter, at barnet havde tendens til under søvn at puste uregelmæssigt eller langsomt, eventuelt meget hurtigt. Han fortæller, at han på den måde i forvejen vidste, hvornår hun ville få pustestop. I stedet for at sove lå han om natten vågen i sengen og ventede på dette. Han oplyste spontant om en anden ejendommelighed ved barnet: Hun kunne liggende på gulvet svede meget uden anstrengelse og blive blå i ansigtet uden at have pustestop.

Moderen fortæller, at blåfarvning af ansigtet uden pustestop eller anstrengelse kunne være meget udtalt frem til syv måneders alder, hvorefter symptomet forsvandt. Ved anstrengelser kunne barnet tidligere blive unormalt træt og sliten, men ikke de senere år. Tæthed i luftrørene med hjælp af bronchodilaterende lægemidler er stort set kun observeret forbindelse med forkølelse.

Enkelte gange er det mormoderen, som har observeret apnoeepisoderne. Hun er uddannet hjælpeplejer og er overbevist om, at det ikke var falsk alarm.

Diskussion

Undersøgelserprogrammet udelukker epilepsi og gastroøsofageal reflux. Patientten har kun haft apnoe under søvn, hvilket udelukker affektanfald. Cardial arrytmier er ikke dokumenteret.

Diagnosen congenit centralt hypoventilations syndrom (CCHS), også kaldet Ondines forbandelse, bør overvejes. Definition: Svigt af den automatiske kontrol med respirationen (3). Kardinalsymptomet er søvnapnoe. Det første publicerede tilfælde i Danmark af dette syndrom forelagde jeg i 1990 i Dansk Pædiatrisk Selskab (4).

Min norske patient havde udover søvnapnoe tilbøjelighed til uregelmæssig respiration, både i neonatalperioden og senere. Hun havde kolik frem til to og et halvt års alder, hvilket er usædvanligt. Kolik plejer at ophøre i 3–4 måneders alder, hvor også incidensen af krybbedød begynder at aftage. Årsagen til kolik er ukendt, men man antager, at der er en intestinal årsag.

Pigen havde svedtendens og cyanose uden apnoe og uden anstrengelse eller andre årsager. Langtidsundersøgelser af hjerterytme og blodtryk er desværre ikke udført. Abnorm svedtendens er et symptom ved congenit centralt hypoventilations syndrom, det findes hos 43 % af patienterne (5). Cardial arrytmier er fundet hos 19 % (5).

Congenit centralt hypoventilations syndrom er en multiorgansygdom med dysfunk-

tion i det autonome nervesystem, specielt i det autonome respirationssystem, sommetider også ledsaget af Hirschsprungs sygdom (5). Det drejer sig måske om neuralrørsdefekter grundlagt i fosterlivet (6).

Der er fundet en familær association mellem krybbedød, Hirschsprungs sygdom og congenit centralt hypoventilations syndrom (7). Det er nærliggende at forestille sig, at der i den milde ende af dette sygdomsspektrum også findes frustrane tilfælde med hovedsymptomet recidiverende apnoe under søvn, aldrig i vågen tilstand. Disse patienter kan modsat flertallet af patienter med congenit centralt hypoventilations syndrom sove uden respirator. De vil sandsynligvis ikke blive registreret i epidemiologiske undersøgelser.

Der er publiceret fire sygehistorier med børn født af fire forskellige kvinder med congenit centralt hypoventilations syndrom. Et barn led som sin mor af congenit centralt hypoventilations syndrom, et andet barn havde recidiverende ALTE, et tredje barn født præmaturlt havde svær kronisk lungesygdom med nedsat respiratorisk respons på CO₂ og et fjerde barn var tilsyneladende normalt uden respiratorisk dysfunktion (8). To, måske tre, af disse patienter demonstrerede, at respiratorisk dysfunktion kan nedarves fra personer med congenit centralt hypoventilations syndrom til næste generation. Der synes at eksistere en arvelig sygdomsmede med respiratorisk dysfunktion i forskellige variationer og sværhedsgrader.

En relevant undersøgelse af vor patient ville have været undersøgelse af respiratorisk respons under eksponering for hypercapni eller hypoxæmi under non-REM søvn, hvor apnoetendensen er størst (4, 9, 10). Disse undersøgelser er tids- og ressourcekrævende. De kan kun udføres i specialafdelinger, og måske ikke i Norge. Nævnte undersøgelser ville ikke nødvendigvis have givet en mere eksakt diagnose, selvom en manglende respiratorisk reaktion ville have talt for diagnosen congenit centralt hypoventilations syndrom eller ALTE.

Min patient har ikke klassisk congenit centralt hypoventilations syndrom og må i hidtidig terminologi diagnosticeres og klassificeres som lidende af recidiverende ALTE, dog på grund af de mange apnoeepisoder en usædvanlig form. Det er imidlertid en nærliggende tanke, at vi har at gøre med én og samme sygdomsmede, der alt efter sværhedsgraden kan kaldes congenit centralt hypoventilations syndrom, ALTE eller «SIDS near-miss».

Ved gennemgang af denne patients anamnese, baseret på tre familiemedlemmers udsagn og moderens omhyggelige skriftlige registrering, kan intet sikkert bevises, men sygehistorien med recidiverende søvnapnoe, uregelmæssig respiration under søvn, svedtendens og farveskift uden apnoe eller anstrengelse samt kolik i alder ældre end børn

flest taler for en lidelse i det autonome nervesystem.

Ved gjennomgang av litteraturen må det konkluderes, at der må vejledes individuelt med hensyn til respirationsovervåkning i hjemmet. Der kan ikke gives faste regningslinjer for, hvilke barn der bør monitoreres, hvor længe og med hvilken utrustning. Den her anvendte pneumatiske monitor synes at være relevant, men man kunne overveje et apparat, der kunne programmeres til alarm etter noget lengere apnoe, ikke 20 sekunder, men for eksempel 30 eller 40 sekunder.

Man kan vælge at betrakte den beskrevne sygehistorie som fabrikeret af familien. Omvendt kan man også mene, at barnet har vært i yderste livsfare, spesielt ved det første anfald, men også ved enkelte af de følgende.

Manuskriptet ble godkjent 13.7. 2005.

Litteratur

1. Krous HF, Beckwith JB, Byard RW. Sudden infant death syndrome and unclassified sudden infant deaths: a definitional and diagnostic approach. *Pediatrics* 2004; 114: 234–8.
2. Farrell PA, Weiner GM, Lemons JA. SIDS, ALTE, apnea, and the use of home monitors. *Pediatr Rev* 2002; 23: 3–9.
3. Gozal D. Congenital central hypoventilation syndrome: an update. *Pediatr Pulmonol* 1998; 26: 273–82.
4. Becker-Christensen F, Dalager Andersen P, Wanscher M et al. Ondine's syndrome – kongenit centralt alveolært hypoventilasjonssyndrom. København: Danish Paediatric Society, 1990.
5. Vanderlaan M, Holbrook CR, Wang M et al. Epidemiologic survey of 196 patients with congenital central hypoventilation syndrome. *Pediatr Pulmonol* 2004; 37: 217–29.
6. Croaker GDH, Shi E, Simpson E et al. Congenital central hypoventilation syndrome and Hirschsprung's disease. *Arch Dis Child* 199; 78: 316–22.
7. Weese-Mayer DE, Silvestri JM, Marazita ML. Congenital central hypoventilation syndrome: inheritance and relation to sudden infant death syndrome. *Am J Med Genet.* 1993; 47: 360–7.
8. Silvestri JM, Chen ML, Weese-Mayer DE et al. Idiopathic congenital central hypoventilation syndrome: the next generation. *Am J Med Genet.* 2002; 112: 46–50.
9. Ribas-Salguero JL, Pasaro-Dionisio MR, Ribas-Serna J. Central chemoreceptors and sudden infant death syndrome. *Rev Neurol* 2004; 39: 555–64.
10. Harper RM, Macey PM, Woo MA et al. Hypercapnic exposure in congenital central hypoventilation syndrome reveals CNS respiratory control mechanisms. *J Neurophysiol* 2005; 93: 1647–58.

Kommentar

Autonom dysfunksjon – en oversett patofysiologisk mekanisme?

Historien om barnet med apné er lærerik på flere måter. Et av de viktigste generelle poengene favnes av ordene «autonom dysfunksjon».

Det autonome nervesystemet har avgjørende betydning for korttidsregulering av organfunksjon. Afferente nevroner står i kontakt med reseptorer som registrerer forhold i kroppens indre, blant annet temperatur, arterielt blodtrykk og partialtrykket av blodgasser. Sanseinformasjonen formidles hovedsakelig til retikulærsubstansen og nærliggende områder i hjernestammen. Fra disse overordnede kontrollsentrene går det efferente nevroner til glatt muskulatur, hjertemuskulatur og kjertler, slik at organfunksjonen kan justeres.

Til tross for denne fysiologiske nøkkelfunksjonen har man overraskende dårlige kunnskaper om hvilken rolle det autonome nervesystemet spiller ved sykdom (1). Visse sjeldne lidelser hos barn, som Ondines forbannelse, kuldeindusert svettesyndrom og Retts syndrom, er i denne sammenhengen interessante som «lyskastersykdommer». Det kliniske bildet ved alle disse tilstandene tyder på omfattende autonom dysfunksjon (2).

Den patofysiologiske betydningen av autonom dysfunksjon er imidlertid ikke begrenset til pediatriiske sjeldenheter. For eksempel er primær hypertensjon forbundet med endringer i den autonome

kontrollen av blodtrykket, men noen presis etiologisk forståelse har man ikke (3). Endringer i hjertets autonome regulering har prognostisk betydning ved hjertesykdom, men de underliggende mekanismene er uavklarte. Autonom nevropati er et velkjent problem ved langt fremskredet diabetes – en lett autonom dysfunksjon kan imidlertid påvises allerede få år etter sykdomsdebut, noe man foreløpig ikke kjenner konsekvensene av (4). Forstyrrelser i urinblærens autonome funksjon er en viktig prognostisk markør hos hjerneslagpasienter, uten at man vet hvorfor. Endelig er det holdepunkter for å tro at autonom dysfunksjon kan være et viktig element i patofysiologien ved uforklarlige tilstander som fibromyalgi og kronisk utmattelsessyndrom (5).

Denne kunnskapsmangelen forklares delvis av metodologiske problemer – autonom nerveaktivitet er rett og slett vanskelig å måle. Elektrofysiologiske metoder, f.eks. mikroneurografi, er teknisk krevende og har hittil hatt begrenset nytteverdi i humane studier. Nevrokjemiske metoder, som måling av katekolaminer i plasma, er ofte for upresise. Størst suksess har man hatt med å bruke endeorganfunksjon, for eksempel spontane fluktuasjoner i blodtrykk og hjertefrekvens, som et indirekte mål på autonom kontroll (1, 3). Men også slike metoder har sine klare begrensninger.

Det er altså et stort behov for forskning, både når det gjelder basalfaglig metodeutvikling og i forhold til ulike kliniske problemstillinger. Grundig kartlegging av utvalgte «lyskastersykdommer», som Ondines forbannelse, kan være én fruktbar innfallsvinkel.

Vegard Bruun Wyller

vegard.bruun.wyller@rikshospitalet.no
Barneklubben
Rikshospitalet
0027 Oslo
og
Avdeling for fysiologi
Universitetet i Oslo

Litteratur

1. Goldstein DS. The autonomic nervous system in health and disease. New York: Marcel Dekker, 2001.
2. Julu POO, Kerr AM, Apartopoulos F et al. Characterisation of breathing and associated central autonomic dysfunction in the Rett disorder. *Arch Dis Child* 2001; 85: 29–37.
3. Sevre K, Rostrop M. Undersøkelse av hjertefrekvensvariabilitet og baroreseptorsensitivitet. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2001; 121: 3059–64.
4. Rollins MD, Jenkins JG, Carson DJ et al. Power spectral analysis of the electrocardiogram in diabetic children. *Diabetologia* 1992; 35: 452–5.
5. Wyller TB, Wyller VB. Fibromyalgi, vannlating og etablerte sannheter. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2005; 125: 14.