



Praca pogładowa  
Review paper

Barbara Sumińska-Ziemann, Tomasz Gos, Zbigniew Jankowski

# Rola zaburzeń oddychania spowodowanych wrodzonymi zaburzeniami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego oraz działaniem $\beta$ -kazomorfin w patogenezie zespołu nagłej śmierci niemowląt

## The role of respiratory failure caused by congenital central nervous system abnormalities and the effect of $\beta$ -casomorphins in sudden infant death syndrome pathogenesis

Katedra i Zakład Medycyny Sądowej, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk, Polska  
Chair and Department of Forensic Medicine, Medical University of Gdansk, Gdansk, Poland

### Streszczenie

Celem pracy jest przedstawienie znaczenia zaburzeń oddychania spowodowanych zmianami morfologicznymi i czynnościowymi w obrębie ośrodkowego układu nerwowego oraz egzogennych peptydów o działaniu opioidowym w patogenezie zespołu nagłej śmierci niemowląt (SIDS). Peptydy o działaniu opioidowym, pobudzając receptory  $\mu$ -opiodowe, mogą hamować toniczną aktywność ośrodka oddechowego w pniu mózgu.

**Słowa kluczowe:** SIDS, pień mózgu, kazomorfiny, DPP IV (dipeptydylopeptydaza IV).

### Abstract

The aim of the paper is to discuss the role of respiratory failure caused by endogenous (both structural and functional) abnormalities in the central nervous system and exogenous food-derived opioid-like peptides in the pathogenesis of sudden infant death syndrome (SIDS). By stimulating  $\mu$ -opioid receptors, opioid-like peptides may suppress the tonic activity of the respiratory centre in the brain stem.

**Key words:** SIDS, brain stem, casomorphins, DPP IV (dipeptidyl peptidase IV).

## Wprowadzenie

Zespół nagłej śmierci niemowląt (*sudden infant death syndrome* – SIDS) jest jedną z najczęstszych przyczyn zgonów dzieci poniżej 1. roku życia i stanowi ważny problem diagnostyczny w medycynie sądowej. Zgodnie z przyjętymi w medycynie sądowej

## Introduction

Sudden infant death syndrome (SIDS) is one of the most common causes of death in infants below one year of age, and a major diagnostic problem in forensic medicine. In accordance with principles governing the preparation of opinions on the cause

zasadami opiniowania o przyczynie i mechanizmie zgonu, SIDS rozpoznaje się, gdy warunki i okoliczności śmierci, dokładne badanie miejsca zdarzenia i pełne badanie pośmiertne (ogłędziny i otwarcie zwłok oraz pośmiertne badania uzupełniające – histologiczne i chemiczno-toksykologiczne) nie dały podstaw do ustalenia przyczyny i mechanizmu nagłej śmierci dziecka. Jest to zatem rozpoznanie ustalone przez wykluczenie. Mimo wieloletnich badań nie udało się dotychczas w sposób pewny ustalić mechanizmu tzw. śmierci łóżeczkowej. W przeszłości przyczyn SIDS upatrywano w przeroście grasicy i układu chłonnego. Na przełomie XIX i XX w. popularna stała się teoria tzw. stanu grasiczo-limfaticznego, zgodnie z którą przerostowi układu limfaticznego miały towarzyszyć zmiany morfologiczne w układzie krążenia, predysponujące do nagłego zgonu młodych osób, w tym dzieci, po nawet niewielkim urazie lub silnym wzruszeniu. Prężny rozwój nauk medycznych, w tym anatomii, fizjologii oraz medycyny sądowej, w pierwszej połowie XX w. sprawił, że teoria ta została podważona i zniknęła z podręczników medycyny. Znanymi czynnikami ryzyka SIDS są m.in.: płeć męska, młody wiek matki, wielodzietność, nikotynizm matki w czasie ciąży lub ekspozycja na dym tytoniowy po urodzeniu, zażywanie w ciąży substancji odurzających, w tym opiatów, niski status socjoekonomiczny, przegrzewanie, nadmierne okrywanie, układanie dziecka do snu w pozycji na brzuchu, współdzielenie łóżka z osobą dorosłą [1]. Kampania społeczna zorganizowana w Stanach Zjednoczonych w drugiej połowie XX w., której celem było uświadomienie rodzicom ryzyka wynikającego z nieprawidłowego układania dziecka do snu, spowodowała zmianę nawyków pielęgnacyjnych i w rezultacie znaczący spadek częstości nagłych zgonów niemowląt klasyfikowanych jako SIDS. Świadczy to o istotnym znaczeniu czynników środowiskowych w patogenezie „śmierci łóżeczkowej” przynajmniej u części niemowląt i wskazuje na istnienie dodatkowych (najprawdopodobniej „endogennych”) czynników predysponujących do zgonu. W literaturze naukowej wymienia się wiele różnych klasyfikacji przyczyn SIDS. Jedną z nich uwzględnia trzy kluczowe mechanizmy: oddechowy (zaburzenia funkcji ośrodka oddechowego w pniu mózgu), krążeniowy (zaburzenia rytmu serca związane z nieprawidłową budową i funkcją układu bodźcotwórczego i bodźcoprzewodzącego w sercu) oraz trzewny

and mechanism of death in forensic medicine, SIDS is diagnosed when the circumstances of death, a thorough examination of the scene and a complete autopsy (external and internal examination of the body and complementary post-mortem histological and chemical-toxicological analyses) fail to provide grounds for establishing the cause and manner of an infant's sudden death. Sudden infant death syndrome is thus a diagnosis made by exclusion. Despite many years of research, the exact mechanism underlying the condition which is also referred to as “cot death” has not been fully elucidated. In the past, the development of SIDS was attributed to the hyperplasia of the thymus and the lymphatic system. The turn of the 20<sup>th</sup> century saw the rise in popularity of the so-called “status thymo-lymphaticus” theory which claimed that the hyperplasia of the lymphatic system was accompanied by morphological changes in the circulatory system causing predisposition to sudden death among young people, including children, even after a minor injury or strong agitation. However, the theory was debunked by the dynamic development of medical sciences, including anatomy, physiology and forensic medicine, in the first half of the 20th century, and disappeared from medical textbooks. There are several known risk factors for SIDS: male sex; young age of the mother; having many children; maternal smoking during pregnancy or exposure to tobacco smoke after birth; use of intoxicating substances (including opiates) during pregnancy; low socioeconomic status; overheating; heavy wrapping; putting the baby to sleep on the stomach; bed sharing with an adult [1]. A social campaign launched in the USA in the second half of the 20<sup>th</sup> century to raise the awareness of parents of the risks caused by putting their children to sleep in an incorrect position brought about a change in infant-care habits and, as a consequence, a significant decrease in the incidence of sudden infant deaths classified as SIDS. The outcome of the campaign demonstrates the importance of environmental factors in the pathogenesis of “cot death”, at least in some infants, and points to the existence of other (most likely “endogenous”) factors predisposing to infant death. In the medical literature, there are many different classifications of the causes of SIDS. One of them comprises three key mechanisms: respiratory (functional disorders of the respiratory centre in the brain stem), circulatory (cardiac

(zaburzenia czynnościowe w obrębie górnego odcinka przewodu pokarmowego powodujące m.in. skurcz głośni oraz refluks żołądkowo-przełykowy, z następczym odruchowym nagłym zatrzymaniem krążenia) [2, 3]. Część badań wskazuje na związek SIDS z zaburzeniami funkcji ośrodka oddechowego w pniu mózgu spowodowanymi zmianami endogennymi (strukturalnymi i czynnościowymi) oraz wpływem zawartych w pokarmach, w tym m.in. w mleku (matczynym, krowim itp.), egzogennych peptydów o działaniu zbliżonym do opioidów.

## Budowa i funkcja kompleksu oddechowego w pniu mózgu

Regulacja oddychania warunkująca prawidłowy metabolizm odbywa się na poziomie pnia mózgu. Z kolei świadome, kontrolowane oddychanie jest związane z impulsami wytwarzanymi w przodomózgowiu, w tym w korze mózgu. Kompleks oddechowy w pniu mózgu, zapoczątkowujący oddychanie i nadający mu podstawowy rytm, nazywany potocznie ośrodkiem oddechowym, charakteryzuje się złożoną budową. W jego skład wchodzi neuronów tworzących: w obrębie rdzenia przedłużonego brzusznią grupę oddechową (*ventral respiratory group* – VRG) i grzbietową grupę oddechową (*dorsal respiratory group* – DRG) oraz w obrębie mostu ośrodek pneumatyczny. Grzbietową grupę oddechową (DRG) tworzą neuronów należące do jądra pasma samotnego (łac. *nucleus tractus solitarii*). Docierają do nich sygnały przewodzone włóknami aferentnymi nerwu błędnego (X) i językowo-gardłowego (IX) z chemoreceptorów obwodowych i mechanoreceptorów płuc. Ich czynność bioelektryczna jest skoordynowana z fazą wdechu. Wzrost aktywności DRG wywołują zaburzenia biochemiczne we krwi w postaci zmniejszonej prężności tlenu, zwiększonej prężności dwutlenku węgla oraz spadku pH, a także wzrost aktywności układów aktywujących pnia mózgu w fazie czuwania. Funkcja neuronów brzuszniej grupy oddechowej (VRG) jest skoordynowana zarówno z fazą wdechu, jak i wydechu. W jej skład wchodzi jądra zlokalizowane bocznie i brzusznie w stosunku do DRG. Są to jądra: zatwarzowe (łac. *nucleus retrofacialis*), dwuznaczne (łac. *nucleus ambiguus*), przydwuznaczne (łac. *nucleus para-ambiguus*), zadwuznaczne (łac. *nucleus retro-ambiguus*). W górnej części opuszki w jądrze zatwarzowym zlokalizowane są neuronów tzw. kompleksu Bötzingera

arrhythmias linked to abnormalities in the structure and function of the cardiac impulse formation and conduction system) and visceral (functional disturbances within the upper gastrointestinal tract causing, among others, laryngospasm and gastroesophageal reflux with secondary sudden reflexive cardiac arrest) [2, 3]. Some studies point to a link between SIDS and functional disorders of the brain stem respiratory centre induced by endogenous (structural and functional) changes and effects attributable to exogenous opioid-like peptides found in food products, including (maternal, cow's, etc.) milk.

## Structure and function of the respiratory complex in the brain stem

Respiratory regulation determining normal metabolism takes place at the level of the brain stem. In contrast, conscious controlled respiration is linked to impulses produced in the forebrain, including the cerebral cortex. The respiratory complex in the brain stem (commonly referred to as the respiratory centre) which initiates breathing and generates the main respiratory rhythm has a complicated structure. It is composed of neurons forming the ventral respiratory group (VRG) and the dorsal respiratory group (DRG) within the medulla oblongata, and the pneumotaxic centre within the pons of the brain. The dorsal respiratory group (DRG) is composed of neurons in the solitary tract nucleus (lat. *nucleus tractus solitarii*). They receive signals transmitted by afferent nerve fibres of the vagus nerve (X) and the glossopharyngeal nerve (IX) from the peripheral chemoreceptors and pulmonary mechanoreceptors. Their bioelectric activity is coordinated with the inspiratory phase of respiration. An increase in DRG activity is caused by biochemical disorders in blood (reduced oxygen tension, increased carbon dioxide tension and pH drop) and an elevated activity of systems activating the brain stem in the wake phase. The function of neurons in the ventral respiratory group (VRG) is coordinated both with the inspiratory and expiratory phases of breathing. It is composed of nuclei located laterally and ventrally to the DRG, including retrofacial (lat. *nucleus retrofacialis*), ambiguous (lat. *nucleus ambiguus*), paraambiguous (lat. *nucleus para-ambiguus*) and retroambiguous (lat. *nucleus retro-ambiguus*) nuclei. The upper bulbar section in the retrofacial nucleus is occupied by a group

(Böt. C.), który jest uznawany za główny generator ośrodkowej aktywności oddechowej. W górnej części mostu znajduje się ośrodek pneumatyczny, w którego skład wchodzi jądro okołoramienne środkowe (łac. *nucleus parabrachialis medialis*) oraz jądro Kölliker-Fuse. Do głównych funkcji ośrodka pneumatycznego należy hamowanie aktywności wdechowej i „przełączanie” z wdechu na wydech (jego blokada może powodować zaburzenia rytmu oddechowego o cechach tzw. oddychania apneustycznego), a także udział w mechanizmach snu i czuwania, lokomocji i naczynioruchowych. W brzusznej części rdzenia przedłużonego znajduje się także jądro łukowate (łac. *nucleus arcuatus*). Neurony jądra łukowatego pełnią najprawdopodobniej funkcję centralnych chemoreceptorów, w związku z czym mogą wpływać na modulację czynności oddechowej w odpowiedzi na zaburzenia biochemiczne we krwi (przede wszystkim na hiperkapnię), a także koordynują i modulują mechanizmy czuwania, częstość rytmu serca i ciśnienie tętnicze [4].

Neurony stanowiące wyżej wymienione części kompleksu oddechowego w pniu mózgu łączą się wzajemnie ze sobą, jak również z receptorami obwodowymi i narządami efektorowymi, tworząc skomplikowaną sieć o bogatym układzie neuroprzekazników i neuroregulatorów. Objasnienie wzajemnego oddziaływania poszczególnych elementów tak złożonego układu przekracza zakres niniejszego opracowania. Uogólniając i upraszczając, można przyjąć, że takie neuroprzekazniki, jak: katecholaminy, acetylocholina, glutaminian, serotonina i substancja P, pobudzają czynność oddechową, natomiast somatostatyna, enkefalin, endorfiny i dynorfiny hamują tę czynność [5–8].

## Zmiany morfologiczne i czynnościowe w obrębie ośrodkowego układu nerwowego a patogeneza zespołu nagłej śmierci niemowląt

Liczne badania wykazały, że zespół nagłej śmierci niemowląt może być związany z zaburzeniami morfologicznymi i czynnościowymi w obrębie poszczególnych jąder w pniu mózgu, związanych z regulacją oddychania. Należy podkreślić, że stwierdzenie niżej wymienionych zmian nie jest możliwe na podstawie klasycznego badania histopatologicznego, które w znacznej większości przypadków daje wynik ujemny. Konieczne jest zatem poszerzenie badania

of neurons called the Böttinger complex (Böt. C.) which is considered to be the main generator of central respiratory activity. The upper pons contains the pneumotaxic centre consisting of the medial parabrachial nucleus (lat. *nucleus parabrachialis medialis*) and the Kölliker-Fuse nucleus. The main functions of the pneumotaxic centre include inhibition of inspiratory activity, switching from inspiration to expiration (a block may result in disorders of respiratory rhythm with features of the so-called apneustic respiration) and involvement in mechanisms of sleep and wakefulness, locomotion and vasomotor functions. The ventral section of the medulla oblongata also contains the arcuate nucleus (lat. *nucleus arcuatus*). The neurons of the arcuate nucleus are thought to most likely perform the function of central chemoreceptors, and thus influence the modulation of respiratory activity in response to biochemical disorders of blood (mainly hypercapnia), coordinate and modulate wakefulness mechanisms, the frequency of heart rhythm and arterial blood pressure [4].

Neurons forming the components of the brain stem respiratory complex discussed above not only connect with one another but also with peripheral receptors and effector organs, creating an intricate network with an abundance of neurotransmitters and neuroregulators. A full discussion of mutual interactions occurring between different elements of such a complex system is beyond the scope of this paper. With a certain degree of generalization and simplification, it can be assumed that neurotransmitters including catecholamines, acetylcholine, glutamate, serotonin and substance P stimulate respiratory activity, whereas somatostatin, enkephalins, endorphins and dynorphins are inhibitors of respiratory activity [5–8].

## Morphological and functional changes in the central nervous system and the pathogenesis of sudden infant death syndrome

A number of studies have shown that SIDS may be related to morphological and functional changes within different brain stem nuclei involved in respiratory regulation. However, it needs to be stressed that the identification of such changes, which are listed below, is not possible by a conventional histopathological examination which yields negative results in

konwencjonalnego o metody immunohistochemiczne i molekularne. Na podstawie badań wykazano hipoplazję jądra łukowatego wyrażoną w spadku liczby i gęstości neuronów w jego obrębie w ponad 50% przypadków SIDS oraz nagłych, niewyjaśnionych zgonów wewnątrzmacicznych – okołoporodowych (*sudden intrauterine unexplained death* – SIUD), często z towarzyszącą hipoplazją kompleksu Bötzingera i jądra Kölliker-Fuse; hipoplazję jąder szwu (w 57% SIDS i 67% SIUD) oraz niedojrzałość kory mózdzku odgrywającej ważną rolę w regulacji czynności ruchowych związanych z oddychaniem (w 26% SIDS i 20% SIUD). Zmianom morfologicznym w obrębie jąder kompleksu oddechowego towarzyszyły wielomiejscowe, niecharakterystyczne zmiany w obrębie mózgu: nadmierny rozplem gleju, głównie w obrębie pnia mózgu (> 50% przypadków SIDS), leukomalacja okołokomorowa, nieprawidłowa mielinizacja włókien nerwu błędnego, wzrost indeksu apoptotycznego w obrębie jąder pnia mózgu i jądra zębatego mózdzku [3, 9, 10]. Odnotowano też wiele zaburzeń w poziomie neurotransmiterów i neuromodulatorów w mózgu związanych z SIDS. Zaburzenia te dotyczą układu adrenergicznego, cholinergicznego, serotonergicznego i grupy neuroprzekazników peptydowych. Stwierdzono zmniejszony poziom kluczowych enzymów szklaku syntezy katecholamin: hydroksylazy tyrozynowej w miejscu sinawym (w 57% SIDS),  $\beta$ -hydroksylazy dopaminowej w podwzgórzu, skorupie i jądrze ogoniastym, a także spadek poziomu fenyletanolamino-N-transferazy w jądrze Kölliker-Fuse oraz wszystkich wyżej wymienionych enzymów w obrębie jądra grzbietowego nerwu błędnego (unierwiającego przywspółczulnie trzewia) i jądra pasma samotnego; spadek ilości somatostatyny w jądrze nerwu podjęzykowego; zwiększenie poziomu substancji P i neurotensyny w jądrze pasma samotnego; zmniejszenie gęstości receptorów muskarynowych i receptorów GABA-ergicznych w jądrze łukowatym; zmniejszenie gęstości receptorów serotonergicznym i spadek poziomu serotoniny w jądrach pasma samotnego, jądrze łukowatym i jądrach szwu (pełniących także funkcję chemoreceptorów ośrodkowych i modulujących rytm oddechowy) [3, 11, 12]. Co ciekawe, w przypadku zgonów klasyfikowanych jako SIDS stwierdzono zwiększenie stężenia testosteronu, przy niezmiennym poziomie estradiolu oraz wyraźnie większy spadek gęstości receptorów

a vast majority of cases. Consequently, conventional histopathology needs to be complemented by immunohistochemical and molecular methods. Studies have demonstrated hypoplasia of the arcuate nucleus – manifested by a decrease in neuronal number and density – in over 50% of cases of SIDS and SIUD (*sudden intrauterine unexplained death*), often with coexisting hypoplasia of the Bötzing complex and the Kölliker-Fuse nucleus; hypoplasia of the raphe nuclei (in 57% of SIDS and 67% of SIUD cases) as well as immature cerebellar cortex which performs an important role in the regulation of respiratory-related motor activities (in 26% of SIDS and 20% of SIUD cases). Morphological changes affecting the nuclei of the respiratory complex have been accompanied by multiple-site non-characteristic lesions in the brain, including excessive glial proliferation, mainly in the brain stem (> 50% of SIDS cases), periventricular leukomalacia, abnormal myelination of the vagus nerve fibres, increase in the apoptotic index within the brain stem nuclei and the cerebellar dentate nucleus [3, 9, 10]. A range of SIDS-related disturbances in the levels of neurotransmitters and neuromodulators in the brain have also been noted. The disturbances affect the adrenergic, cholinergic and serotonergic systems, and the group of peptide neurotransmitters. Other findings include a reduced level of key enzymes of the catecholamine synthesis pathway: tyrosine hydroxylase in the locus coeruleus (57% cases of SIDS), dopamine  $\beta$ -hydroxylase in the hypothalamus, putamen and the caudate nucleus, and decreased levels of phenylethanolamine-N-transferase in the Kölliker-Fuse nucleus as well as all enzymes listed above in the dorsal nucleus of the vagus nerve (responsible for the parasympathetic innervation of the viscera) and the solitary tract nucleus; a decrease in the amount of somatostatin in the hypoglossal nucleus; an increase in the level of substance P and neurotensin in the solitary tract nucleus; a reduced density of muscarinic receptors and GABA-ergic receptors in the arcuate nucleus; a decreased density of serotonergic receptors and a drop in the level of serotonin in the solitary tract nuclei, the arcuate nucleus and the raphe nuclei (also performing the function of central chemoreceptors and modulators of the respiratory rhythm) [3, 11, 12]. Interestingly, in deaths classified as SIDS there was a rise in testosterone concentration with an unchanged level of estradiol, and a clearly greater reduction in the

5-HT<sub>1A</sub> u niemowląt płci męskiej. W badaniach na zwierzętach wykazano, że selektywna ablacja jądra szwu toksyną wykazującą powinowactwo do neuronów serotonergicznym zaburza prawidłową odpowiedź na CO<sub>2</sub> jedynie u osobników płci męskiej [8]. Duże znaczenie w rozwoju i dojrzewaniu neuronów w obrębie ośrodkowego układu nerwowego (OUN), w tym struktur regulujących czynność oddechową, ma układ glutaminianergiczny. Receptory NMDA znajdują się bowiem w licznych elementach kompleksu oddechowego, m.in. grzbietowej i brzusznej grupie oddechowej oraz w kompleksie Bötzingera. Aktywacja tych receptorów pobudza czynność ośrodka oddechowego. Wskazuje się na związek SIDS z nieprawidłowym rozwojem kompleksu oddechowego w pniu mózgu wtórnie do nieprawidłowej funkcji układu glutaminianergicznego we wczesnym okresie rozwoju organizmu, a także zmniejszoną ekspresją podjednostki NR1 receptora NMDA w tego typu przypadkach [13].

Część badaczy zwraca także uwagę na istotny wpływ endorfin, endogennych peptydów o działaniu opioidowym na oddychanie. W przypadkach SIDS obserwowano zwiększone stężenie endogennych substancji o działaniu opioidowym (endorfin i enkefalin) w OUN, zwłaszcza w grzbietowej części mostu. Substancje te wiążą się z receptorami opioidowymi, zlokalizowanymi w różnych okolicach mózgu, w tym w jądrze ogoniastym, jądrze pasma samotnego, jądrze okoloramiennym i dwuznacznym, jądrach szwu, wzgórz, miejscu sinawym oraz w ciele migdałowatym, wpływając modulująco na rytm snu i czuwania oraz na funkcję układów oddychania i krążenia [14]. Takie samo działanie na organizm mają egzogenne substancje o działaniu opioidowym, w tym środki odurzające – pochodne morfiny. Ryzyko SIDS u dzieci urodzonych przez matki uzależnione od opiatów jest 5–10-krotnie wyższe niż u dzieci urodzonych przez zdrowe matki [15]. Obecnie bada się także rolę zawartych w pokarmie peptydów o działaniu opioidowym w patogenezie SIDS.

### **Substancje peptydowe o działaniu opioidowym – pochodne kazeiny i ich rola w patogenezie zespołu nagłej śmierci niemowląt**

Wiele produktów żywnościowych stanowi źródło związków biologicznie czynnych o budowie

density of 5-HT<sub>1A</sub> receptors in male infants. Animal studies have shown that selective ablation of a raphe nucleus with a toxin exhibiting an affinity to serotonergic neurons impairs the normal response to CO<sub>2</sub> only in males [8]. An important role in the process of neuronal development and maturation in the central nervous system (CNS), including structures regulating respiratory function, is attributed to the glutamatergic system. This is because NMDA receptors are found in multiple components of the respiratory complex, e.g. in the dorsal and ventral respiratory groups and in the Bötzing complex. Activation of these receptors stimulates the activity of the respiratory centre. Sudden infant death syndrome has been shown to be linked to an abnormal development of the brain stem respiratory complex secondary to an abnormal function of the glutamatergic system in the early period of body development, and to a reduced expression of the NR1 subunit of the NMDA receptor in such cases [13].

Some researchers also draw attention to the significant effect of endorphins and endogenous opioid-like peptides on respiration. In SIDS cases, an elevated concentration of endogenous opioid-like substances (endorphins and enkephalins) has been observed in the CNS, particularly in the dorsal pons. The substances bind to the opioid receptors located in various parts of the brain – including the caudate nucleus, solitary tract nucleus, parabrachial nucleus, ambiguous nucleus, raphe nuclei, thalamus, locus coeruleus and amygdalae, exerting a modulatory effect on the sleep and wakefulness rhythm, and on the function of the respiratory and circulatory systems [14]. The same effect on the body is produced by exogenous opioid-like substances including intoxicating substances – morphine derivatives. The risk of SIDS in infants of mothers addicted to opiates is 5–10 times higher than in babies born to healthy mothers [15]. Studies are currently in progress to determine the role of food-derived opioid-like peptides in the pathogenesis of SIDS.

### **Opioid-like peptide substances: casein derivatives and their role in the pathogenesis of sudden infant death syndrome pathogenesis**

Many food products contain biologically active compounds with a peptide structure which

peptydowej, które korzystnie wpływają na funkcjonowanie organizmu. Związki te znajdują się w mleku i produktach mlecznych, rybach, mięsie, pokarmach pochodzenia roślinnego (zboża, ryż, szpinak, soja). Mają one m.in. działanie hipotensyjne, antyoksydacyjne, hipolipemiczne, przeciwwzkrzepowe, immunomodulacyjne, a na OUN – m.in. opioidowe [16–20]. Biorąc pod uwagę znaczenie sposobu odżywiania się dla zdrowia i prawidłowego funkcjonowania organizmu oraz wzrastającą w ostatnich latach popularyzację wiedzy na temat zdrowego stylu życia w mediach, nie dziwi fakt, że substancje te znajdują się w kręgu zainteresowania producentów żywności. Produkty żywnościowe wzbogacone w bioaktywne peptydy – inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (ACE) są aktualnie dostępne komercyjnie na rynku fińskim (Evolus®) i japońskim (Calpis®) [19].

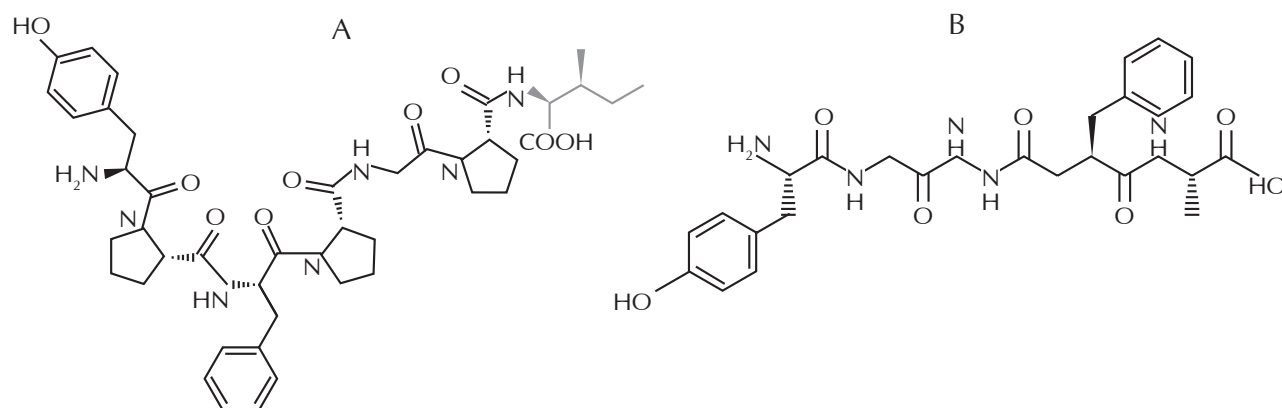
Mleko i jego przetwory stanowią bogate źródło bioaktywnych peptydów o działaniu opioidowym –  $\beta$ -kazomorfin.  $\beta$ -kazomorfiny powstają zarówno *in vivo* w procesie enzymatycznego trawienia  $\beta$ -kazeiny w organizmie, jak również *in vitro* w procesie bakteryjnej fermentacji mleka [21, 22].

Kazeina jest głównym białkiem mleka krowiego, stanowi bowiem ok. 70–80% całkowitej zawartości białka zawartego w mleku. Znajduje się także, choć w znacznie mniejszej ilości, w mleku ludzkim (główny składnik białkowy mleka ludzkiego to białka serwatkowe, natomiast kazeina stanowi jedynie ok. 20–30% całkowitej zawartości białka), a także w mieszankach mlecznych służących do karmienia sztucznego niemowląt, które powstają na bazie

have a favourable effect on body functions. Such compounds can be found in milk and dairy products, fish, meat and plant-based foods (cereals, rice, spinach, soybeans). They exhibit e.g. hypotensive, antioxidant, hypolipaeamic, antithrombotic and immunomodulatory activity, and have an opioid-like effect on the central nervous system [16–20]. In view of the importance of proper nutrition on health and body functioning, and a growing trend towards promoting healthy lifestyle in the media in recent years, it does not surprise that the substances are in the sphere of interest of food producers. Foods enriched with bioactive peptides – inhibitors of the angiotensin-converting enzyme (ACE) – are currently available commercially on the Finnish (Evolus®) and Japanese (Calpis®) markets [19].

Milk and its products are a rich source of bioactive opioid-like peptides:  $\beta$ -casomorphins. They are formed both *in vivo*, in the process of enzymatic digestion of  $\beta$ -casein in the body, and *in vitro*, in the process of bacterial fermentation of milk [21, 22].

Casein is the main protein contained in cow's milk, making up around 70–80% of the total milk protein content. Casein is also present, though in a considerably smaller amount, in human milk (the main protein components of human milk are whey proteins, with casein accounting for just 20–30% of the total protein content) and in infant milk formulas for artificial feeding which are produced on the basis of humanized cow's milk [23]. The main source of  $\beta$ -casomorphins is thus cow's milk and its fermentation products (cheese, milk kefir, buttermilk, yoghurt).



Ryc. 1. Budowa chemiczna  $\beta$ -kazomorfiny 7 i met-enkefaliny  
Fig. 1. Chemical structure of  $\beta$ -casomorphin 7 and met-enkephalin

humanizowanego mleka krowiego [23]. Głównym źródłem  $\beta$ -kazomorfin jest mleko krowie i produkty jego fermentacji: ser, kefir, maślanka, jogurt.

$\beta$ -kazomorfiny są to krótkie (zbudowane z 4–11 aminokwasów) łańcuchy peptydowe. Są one ligandami i agonistami receptorów opioidowych ( $\mu$ ,  $\delta$ ,  $\kappa$ ), przy czym wykazują one, podobnie jak morfina i jej pochodne, szczególne powinowactwo do receptorów  $\mu$ -opioidowych. Ich działanie jest, tak jak w przypadku morfiny, odwracalne po podaniu naloksonu.  $\beta$ -kazomorfiny mają szerokie spektrum działania m.in. na OUN, układ krążenia i układ pokarmowy. Działają przeciwbiegunkowo (zwiększają resorpcję elektrolitów i wody w jelitach, spowalniają motorykę przewodu pokarmowego), zwiększają wydzielanie enzymów trzustkowych, pobudzają odpowiedź immunologiczną organizmu poprzez stymulację fagocytozy przez makrofagi oraz proliferację i dojrzewanie limfocytów. Na OUN wpływają uspokajająco i przeciwłękowo, oddziałują na przewodnictwo adrenergiczne i cholinergiczne, są także agonistami receptorów serotoninergicznych 5-HT<sub>2</sub>. Mogą powodować reakcje pseudoalergiczne w następstwie uwolnienia histaminy z komórek tucznych i wzrost stężenia tryptazy w surowicy [16, 24].

Ich budowa cząsteczkowa bogata w prolinę sprawia, że są odporne na działanie enzymów proteolitycznych w żołądku. Pepsyna i inne proteazy jedynie zapoczątkowują proces ich enzymatycznego rozkładu.  $\beta$ -kazomorfiny są w organizmie rozkładane przez enzym dipeptydylopeptydazę IV (DPP IV). Enzym ten odpowiada za modyfikację i inaktywację różnych substancji białkowych (hormonów, cytokin, chemokin, neuropeptydów, czynników wzrostu). Znajduje się m.in. w nabłonku jelita cienkiego, nerkach, wątrobie, gruczołach zewnątrzwydzielniczych, limfocytach T, moczu, nasieniu, płynie owodniowym i smółce [24, 25].

$\beta$ -kazomorfiny występują także w mleku ludzkim. Ich stężenie jest najwyższe w siarze (ok. 7-krotnie wyższe niż w mleku dojrzałym), ze szczytem między 2. a 6. dniem po porodzie, co odpowiada także maksymalnemu stężeniu we krwi u matek karmiących [26]. Z jednej strony wskazuje się na ich dobroczynny wpływ na adaptację noworodka do życia poza organizmem matki, prawidłowy rozwój układów: nerwowego, krążenia, pokarmowego i odpornościowego, a także na wytworzenie specyficznej, silnej więzi między dzieckiem i matką. Poza efektem analgetycznym

$\beta$ -casomorphins are short (containing 4–11 amino acids) peptide chains. They are ligands and agonists of opioid receptors ( $\mu$ ,  $\delta$ ,  $\kappa$ ), and demonstrate a special affinity to  $\mu$ -opioid receptors, similarly to morphine and its derivatives. As in the case of morphine, their activity is reversible by the administration of naloxone.  $\beta$ -casomorphins display a broad spectrum of activity, e.g. in the CNS and the circulatory and gastrointestinal systems. They have an antidiarrhoeal effect (by increasing the intestinal resorption of electrolytes and water, and slowing down gastrointestinal motility), increase the secretion of pancreatic enzymes, enhance the body's immune response by stimulating macrophage phagocytosis, and proliferation and maturation of lymphocytes. They have a sedating and antianxiety activity on the CNS, and affect adrenergic and cholinergic transmission. Also, they are agonists of 5-HT<sub>2</sub> serotonergic receptors.  $\beta$ -casomorphins may cause pseudoallergic reactions secondary to the release of histamine from mast cells and an increase in tryptase concentration in the blood serum [16, 24].

Their molecular structure, rich in proline, makes them resistant to gastric proteolytic enzymes. Pepsin and other proteases only initiate the process of their enzymatic degradation.  $\beta$ -casomorphins are degraded in the body by the enzyme dipeptidyl peptidase IV (DPP IV). DPP IV is responsible for the modification and inactivation of various protein substances (hormones, cytokines, chemokines, neuropeptides, growth factors). It is found, among others, in the epithelium of the small intestine, and in the kidneys, liver, endocrine glands, T cells, urine, semen, amniotic fluid and meconium [24, 25].

$\beta$ -casomorphins are also present in human milk. Their concentration is the highest in the colostrum (approximately seven times higher than in mature milk), with a peak between the second and sixth day after birth, which also corresponds to the maximum concentration in the blood of lactating mothers [26]. On the one hand,  $\beta$ -casomorphins have been shown to have a beneficial effect on the neonatal adaptation to extrauterine life, and on the correct development of the nervous, circulatory, gastrointestinal and immune systems, and on the formation of a specific strong bond between the infant and the mother. In addition to their analgesic and anxiolytic effects,  $\beta$ -casomorphins also exhibit hypotensive and cardiotropic activity, and contribute



i anksjolitycznym wykazują także działanie hipotensyjne i kardiotropowe, wpływają na procesy uczenia się i zapamiętywania. Małe stężenia tych peptydów stwierdzono u dzieci z rozpoznaniem opóźnieniem rozwoju psychomotorycznego i niskim napięciem mięśniowym [27]. Z drugiej strony jednak część badań wskazuje na negatywny wpływ  $\beta$ -kazomorfin na stan zdrowia i ich związek z rozwojem cukrzycy typu 1, chorób układu krążenia, w tym miażdżycy (potencjalne działanie aterogenne) i niektórych chorób psychicznych (autyzmu, schizofrenii). Wykazano większe stężenia  $\beta$ -kazomorfin we krwi matek karmiących z rozpoznaną depresją lub psychozą poporodową, w porównaniu ze zdrowymi matkami [16, 24]. Obecnie wskazuje się na potencjalną rolę  $\beta$ -kazomorfin w patogenezie SIDS, w związku z ich opioidowym działaniem na ośrodek oddechowy w pniu mózgu.

Aby  $\beta$ -kazomorfiny mogły działać ośrodkowo, muszą zostać wchłonięte w przewodzie pokarmowym do krwiobiegu, a następnie przeniknąć przez barierę krew–mózg. Nabłonek jelit jest praktycznie nieprzepuszczalny dla peptydów złożonych z więcej niż trzech aminokwasów. Także bariera krew–mózg uniemożliwia przenikanie do OUN większości substancji hydrofilowych o dużej masie cząsteczkowej. Wchłanianiu dużych cząsteczek, w tym kazomorfin, do krwiobiegu sprzyja nieszczelność nabłonka jelitowego w związku z jego niedojrzałością u noworodków i młodych niemowląt (co umożliwia m.in. wchłanianie zawartych w mleku matki gammaglobulin), a także zmiany chorobowe w jelitach, zwłaszcza o etiologii infekcyjnej, z uszkodzeniem błony śluzowej w ich przebiegu. Przenikaniu  $\beta$ -kazomorfin do mózgu sprzyja niedojrzałość układu nerwowego u niemowląt i związana z nią zwiększona przepuszczalność bariery krew–mózg. Należy także pamiętać, że ośrodki chemoreceptorowe w mózgu nie mają szczelnej bariery krew–mózg (co wynika z ich szczególnej funkcji), w związku z czym stężenie substancji egzogennych w obrębie tych obszarów mózgu może być znacząco większe. U niemowląt niskocząsteczkowe pochodne  $\beta$ -kazeiny po wchłonięciu do krwiobiegu z łatwością przedostają się przez barierę krew–mózg do OUN, gdzie poprzez działanie na receptory  $\mu$ -opiodowe mogą hamować prawidłową odpowiedź ośrodka oddechowego w pniu mózgu na hiperkapnię, prowadząc do przedłużającego się bezdechu i w konsekwencji do zgonu. Na taki patomechanizm SIDS wskazują badania, w których udało się wyka-

to the processes of learning and remembering. Low concentrations of these peptides have been detected in children diagnosed with delayed psychomotor development and low muscle tone [27]. However, some studies point to the negative health effects of  $\beta$ -casomorphins and their link to the development of diabetes mellitus type 1, circulatory diseases including atheromatosis (potential atherogenic effect) and some mental diseases (autism, schizophrenia). Elevated concentrations of  $\beta$ -casomorphins have been demonstrated in the blood of lactating mothers diagnosed with depression or postpartum psychosis, compared to healthy mothers [16, 24]. At present,  $\beta$ -casomorphins are thought to potentially play a role in the pathogenesis of SIDS due to their opioid activity on the respiratory centre in the brain stem.

For  $\beta$ -casomorphins to act centrally, they must be absorbed from the gastrointestinal tract into the circulation, and then pass through the blood-brain barrier. The intestinal epithelium is practically impermeable to peptides consisting of more than three amino acids. Also the blood-brain barrier prevents the penetration into the CNS of the majority of hydrophilic substances having high molecular weight. The absorption of large molecules, including casomorphins, into the circulation is facilitated by the permeability of intestinal epithelium caused by its immaturity in newborns and young infants (e.g. allowing the absorption of gamma globulins contained in mother's milk) as well as pathological lesions in the intestines, particularly those of infectious aetiology, involving mucosal damage.  $\beta$ -casomorphins penetration into the brain is facilitated by the immaturity of the nervous system in infants and the associated increased permeability of the blood-brain barrier. It must also be noted that the chemoreceptor centres in the brain do not have an impermeable blood-brain barrier (due to their special function), which is why the concentration of exogenous substances within these areas of the brain can be substantially higher. In infants, low molecular weight derivatives of  $\beta$ -casein after being absorbed into the circulation easily pass the blood-brain barrier into the CNS. Once there, by affecting  $\mu$ -opioid receptors, they can inhibit the correct response of the brain stem respiratory centre to hypercapnia, causing a prolonged apnoea and, ultimately, death. Evidence for this pathomechanism of SIDS has been

zać dodatnią reakcję immunohistochemiczną na obecność kazomorfina w pniu mózgu zmarłych niemowląt z rozpoznaniem SIDS [24]. Teorię tę wydają się także potwierdzać badania prowadzone na zwierzętach, z których wynika, że  $\beta$ -kazomorfina powodują bezdech i spadek aktywności oddechowej u nowonarodzonych królików po podaniu bezpośrednio do komór mózgu [16, 24]. Działanie  $\beta$ -kazomorfina jest zatem identyczne z działaniem endogennych substancji o działaniu opioidowym –  $\beta$ -endorfin. Endorfiny i enkefaliny mają udowodniony wpływ na toniczną aktywność ośrodka oddechowego w pniu mózgu. Wykazano, że dootrzewnowe podanie analogów enkefaliny powoduje nieregularne oddychanie i bezdech u młodych królików [15]. Podobieństwa pomiędzy bezdechami pochodzenia ośrodkowego u dzieci a objawami towarzyszącymi zwiększonemu stężeniu endorfin w organizmie zwróciły uwagę na potencjalny związek SIDS z działaniem substancji o działaniu opioidowym: endogennych i egzogennych. Sugeruje się, że wzrost poziomu endogennych opioidów w organizmie („zespół hiperendorfinowy”), trwający kilka tygodni do kilku miesięcy przed zgonem może powodować początkowo subtelną, nieuchwytną dysfunkcję OUN, z towarzyszącymi zaburzeniami termoregulacji i oddychania, która ulega progresji przy współistnieniu dodatkowych czynników sprzyjających niedotlenieniu (takich jak np. przegrzewanie, układanie do snu w pozycji „na brzuchu” itp.), prowadząc do nagłego zgonu w czasie snu (tzw. cicha śmierć) [28].

Badania ośrodka olsztyńskiego wykazały, że  $\beta$ -kazomorfina 7 występuje we krwi dzieci karmionych zarówno mlekiem matki, jak i mlekiem krowim oraz mieszankami mlecznymi (karmionych sztucznie). Wykazano, że stężenie  $\beta$ -kazomorfina 7 w surowicy u dzieci zdrowych było znacząco niższe niż u dzieci z rozpoznanymi klinicznie epizodami bezdechów klasyfikowanymi jako ALTE (*apparent life threatening episodes* – tzw. *near SIDS*). Także stężenia DPP IV – enzymu rozkładającego  $\beta$ -kazomorfina – w surowicy u dzieci zdrowych były większe niż u dzieci z rozpoznaniem ALTE. U dzieci zdrowych zwiększeniu stężenia  $\beta$ -kazomorfina 7 w organizmie towarzyszył adekwatny wzrost stężenia rozkładającego go enzymu, czego nie zaobserwowano u dzieci cierpiących na bezdechy [29]. Na występowanie tych zaburzeń może mieć wpływ sposób karmienia. Stężenia  $\beta$ -kazomorfina 7 u dzieci z zaburzeniami

provided by studies demonstrating a positive immunohistochemical response to casomorphins in the brain stem of dead infants diagnosed with SIDS [24]. The theory also seems to be corroborated by animal studies which show that  $\beta$ -casomorphins administered directly into the brain ventricles of newborn rabbits trigger apnoea and decrease the respiratory activity [16, 24]. The action of  $\beta$ -casomorphins is thus identical to the effects caused by endogenous opioid-like substances –  $\beta$ -endorphins. Endorphins and enkephalins have been proven to affect the tonic activity of the respiratory centre in the brain stem. It has also been demonstrated that the intraperitoneal administration of enkephalin analogues leads to irregular breathing and apnoea in young rabbits [15]. Similarities between apnoeas of central origin in children and symptoms accompanying elevated endorphin concentrations in the body have drawn attention to the potential relationship between SIDS and the effects of endogenous and exogenous opioid-like substances. It has been suggested that an increase in the level of endogenous opioids in the body (hyper-endorphin syndrome) persisting for several weeks to several months before death may cause an initially subtle, and difficult to detect, dysfunction of the CNS accompanied by disorders of thermal regulation and respiration, which progresses in the presence of coexisting factors conducive to hypoxia (e.g. overheating, putting the baby to sleep on the stomach, etc.), leading to sudden death during sleep (so-called “quiet death”) [28].

Studies conducted in the Olsztyn research centre have detected  $\beta$ -casomorphin 7 in the blood of children receiving mother's milk, cow's milk and milk formulas (artificially fed). The concentration of  $\beta$ -casomorphin 7 in the blood serum of healthy children was significantly lower than in children with clinically diagnosed apnoeic episodes classified as ALTE (*apparent life threatening episodes*, so-called “near SIDS”). The concentrations of DPP IV – the enzyme breaking down  $\beta$ -casomorphins – in the blood serum were also higher in the blood serum of healthy children than children diagnosed with ALTE. In healthy children, the increase in  $\beta$ -casomorphin 7 in the body was accompanied by a corresponding rise in the concentration of the degrading enzyme. No such observation, however, was made in children suffering from apnoeas [29]. The occurrence of these disorders may be related to the feeding regi-

oddychania karmionych mlekiem krowim były 3–4-krotnie wyższe niż u dzieci karmionych sztucznie, ale zdrowych [27]. Wskazuje się, że za hamowanie czynności oddechowej odpowiada bezpośrednie działanie  $\beta$ -kazomorfiny 7 na ośrodki w pniu mózgu, głównie poprzez podwyższenie progu wrażliwości chemoreceptorów ośrodkowych na hiperkapnię. Taka dysfunkcja pnia mózgu stanowi jeden z osiowych patomechanizmów SIDS [24, 29]. Ponadto sugeruje się, że zwiększone stężenie krowich  $\beta$ -kazomorfin u niemowląt karmionych mlekiem krowim może powodować desensytyzację receptorów opioidowych i osłabienie dobroczynnego działania peptydów gatunkowo swoistych. Odnotowano bowiem większą liczbę przypadków opóźnienia rozwoju psychomotorycznego u dzieci karmionych mieszankami mlecznymi, w porównaniu z dziećmi karmionymi mlekiem matki [27].

## Wnioski

Mimo wieloletnich badań nadal nie udało się ustalić w sposób jednoznaczny i pewny mechanizmu tzw. śmierci łóżeczkowej niemowląt. Wskazuje się, że niedorozwój i nieprawidłowa funkcja poszczególnych elementów kompleksu oddechowego w pniu mózgu u niemowląt mogą mieć istotne znaczenie dla nieprawidłowej – niedostatecznej lub zahamowanej reakcji organizmu na podwyższoną prężność dwutlenku węgla i zmniejszoną prężność tlenu we krwi. W świetle aktualnych, po części sprzecznych badań najbardziej prawdopodobna wydaje się złożona, wieloczynnikowa patogeneza SIDS. Składają się na nią współwystępujące czynniki: wrodzone, genetycznie uwarunkowane zaburzenia, np. w obrębie OUN (nieprawidłowa budowa i funkcja ośrodka oddechowego) lub układu bódźcoprzewodzącego serca; niedojrzałość organizmu we wczesnym etapie jego rozwoju (okres niemowlęcy) oraz dodatkowy, egzogeny czynnik sprzyjający niedotlenieniu organizmu (np. układanie niemowlęcia do snu w pozycji na brzuchu, nadmierne okrywanie). Istotną rolę w patomechanizmie SIDS (jako tzw. czynnika spustowego, wyzwalającego) mogą odgrywać także egzogenne substancje o działaniu opioidowym. Zawarte w pożywieniu pochodne kazeiny –  $\beta$ -kazomorfiny – mogą przenikać do OUN i poprzez działanie na receptory opioidowe hamować funkcję ośrodka oddechowego w pniu mózgu. Aktualne badania wy-

men. The concentrations of  $\beta$ -casomorphin 7 in children with respiratory disorders fed with cow's milk were 3–4 times higher than in artificially fed healthy children [27]. The inhibition of respiratory activity by  $\beta$ -casomorphin 7 has been shown to be attributed to the direct effect of the substance on brain stem centres – mainly through increasing the sensitivity threshold of central chemoreceptors to hypercapnia. This brain stem dysfunction represents one of the central pathomechanisms of SIDS [24, 29]. Furthermore, it has been suggested that an elevated concentration of bovine  $\beta$ -casomorphins in infants receiving cow's milk may lead to the desensitization of opioid receptors and a decline of the beneficial effects of species-specific peptides. The suggestion is based on the observation that the number of cases of delayed psychomotor development is higher among children fed with milk formulas than among breast-fed infants [27].

## Conclusions

Despite many years of research, the mechanism underlying the so-called cot death has not as yet been unambiguously determined. It has been claimed that the underdevelopment and abnormal function of different components of the brain stem respiratory complex in infants may contribute significantly to the incorrect – insufficient or suppressed – body response to an increased carbon dioxide tension and reduced oxygen tension in the blood. In the light of the currently available – and partially conflicting – research findings, the pathogenesis of SIDS is most likely complex and multifactorial. It comprises a range of coexisting factors: congenital genetically determined disorders e.g. within the CNS (abnormal structure and function of the respiratory centre) or the impulse conduction system of the heart; immaturity of the body at an early stage of its development (during infancy), and an additional exogenous factor promoting hypoxia (e.g. stomach sleep position in infants, heavy wrapping). An important role in the pathomechanism of SIDS is also ascribed to exogenous opioid-like substances which may act as SIDS triggers.  $\beta$ -casomorphins, casein derivatives present in food, may penetrate into the CNS and by interacting with the opioid receptors inhibit the respiratory centre in the brain stem. Current studies have shown an elevated concentration

kazały zwiększone stężenie  $\beta$ -kazomorfina u dzieci cierpiących na bezdechy pochodzenia ośrodkowego, co wskazuje na potencjalny związek zaburzeń oddychania (stanowiących jedną z kluczowych przyczyn SIDS) z egzogennymi substancjami peptydowymi o działaniu opioidowym. Badania te w szczególności sposób podkreślają rolę prawidłowego odżywiania niemowląt, a zwłaszcza karmienia piersią w profilaktyce SIDS, co nie było do tej pory akcentowane.

of  $\beta$ -casomorphins in children suffering from apnoeas of central origins, which points to a potential link between respiratory disorders (one of the key causes of SIDS) and exogenous opioid-like peptide substances. In contrast to earlier research, the studies put a particular emphasis on the role of correct infant feeding practices, especially breast-feeding, in the prevention of SIDS.

*The authors declare no conflict of interest.*

*Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.*

## Piśmiennictwo

### References

1. Matturi L, Lavezzi AM. Unexplained stillbirth versus SIDS: Common congenital diseases of the autonomic nervous system – pathology and nosology. *Early Hum Dev* 2011; 87: 209-215.
2. Matturi L, Ottaviani G, Lavezzi AM. Sudden infant death triggered by dive reflex. *J Clin Pathol* 2005; 58: 77-80.
3. Matturi L, Ottaviani G, Benedetti G, Agosta E, Lavezzi AM. Unexpected perinatal death and sudden infant death syndrome (SIDS). Anatomopathologic and legal aspects. *Am J Forensic Med Pathol* 2005; 26: 155-160.
4. Budzińska K. Regulacja aktywności oddechowej. Rozprawa habilitacyjna. Wydawnictwo Instytutu Centrum Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej PAN, Warszawa 1998.
5. Mutolo D, Cinelli E, Bongiani F, Pantaleo T. Identification of a cholinergic modulatory and rhythmogenic mechanism within the lamprey respiratory network. *J Neurosci* 2011; 31: 13323-13332.
6. Pena F, Ramirez JM. Substance P-mediated modulation of pacemaker properties in the mammalian respiratory network. *J Neurosci* 2004; 24: 7549-7556.
7. Li A, Nattie E. Catecholamine neurons in rats modulate sleep, breathing, central chemoreception and breathing variability. *J Physiol* 2006; 570: 385-396.
8. 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* 2009; 4: 517-550.
9. Matturi L, Ottaviani G, Alfonsi G, Crippa M, Rosssi L, Lavezzi AM. Study of the brainstem, particularly the arcuate nucleus, in sudden infant death syndrome (SIDS) and sudden intrauterine unexplained death (SIUD). *Am J Forensic Med Pathol* 2004; 25: 44-48.
10. Matturi L, Biondo B, Suarez-Mier MP, Rossi L. Brain stem lesions in the sudden infant death syndrome: variability in the hypoplasia of the arcuate nucleus. *Acta Neuropathol* 2002; 104: 12-20.
11. Kopp N, Denoroy L, Eymin C, Gay N. Studies of Neuroregulators in the Brain Stem of SIDS. *Biol Neonate* 1994; 65: 189-193.
12. Machaalani R, Waters KA. Neurochemical abnormalities in the brainstem of the Sudden Infant Death Syndrome. *Paediatr Respir Rev* 2014; 15: 293-300.
13. Machaalani R, Waters KA. NMDA receptor 1 expression in the brainstem of human infants and its relevance to the sudden infant death syndrome (SIDS). *J Neuropathol Exp Neurol* 2003; 62: 1076-1085.
14. Avidsson U, Riedl M, Chakrabarti S, Lee J, Nakano AH. Distribution and targeting of an  $\mu$ -opioid receptor (MOR1) in brain and spinal cord. *J Neuroscience* 1995; 15: 3328-3341.
15. Wang D, Teichtahl H. Opioids, sleep architecture and sleep-disordered breathing. *Sleep Med Rev* 2007; 11: 35-46.
16. De Noni I, FitzGerald RJ, Korhonen H, Roux Y. Review of the potential health impact of  $\beta$ -casomorphins and related peptides. *EFSA Scientific Report* 2009; 231: 1-107.
17. Shah NP. Effects of milk-derived bioactives: an overview. *Br J Nutr* 2000; 84 suppl. 1: S3-S10.
18. Wiedemann K, Koch G, Teschemacher H. Opioid activities of human  $\beta$ -casomorphins. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1985; 331: 351-354.
19. Korhonen H. Milk derived bioactive peptides. From science to applications. *J Functional Foods* 2009; 1: 177-187.
20. Hartmann R, Meisel H. Food derived peptides with biological activity. From research to food applications. *Curr Opin Biotechnol* 2007; 18: 163-169.
21. De Noni I, Cattaneo S. Occurrence of  $\beta$ -casomorphin 5 and 7 in commercial dietary products and in their digests following in vitro simulated gastro-intestinal digestion. *Food Chem* 2010; 119: 560-566.
22. Jinsmaa Y, Yoshikawa M. Enzymatic release of neocasomorphin and  $\beta$ -casomorphin from bovine  $\beta$ -casein. *Peptides* 1999; 20: 957-962.

23. Hambraeus L. Human milk composition. *Nutr Abstr Rev* 1984; 54: 219-236.
24. Zhongjie S, Zhong Z, Wang X, Cade R, Elmir Z, Fregly M. Relation of  $\beta$ -casomorphin to apnea in sudden infant death syndrome. *Peptides* 2003; 24: 937-943.
25. Jarmołowska B, Bielikowicz K, Iwan M, Sidor K, Kostyra E, Kaczmarek M. Serum activity of dipeptidyl peptidase IV (DPPIV; EC 3.4.14.5) in breast-fed infants with symptoms of allergy. *Peptides* 2007; 28: 678-682.
26. Jarmołowska B, Sidor K, Iwan M, Bielikowicz K, Kaczmarek M, Kostyra E, Kostyra H. Changes of  $\beta$ -Casomorphin content in human milk during lactation. *Peptides* 2007; 28: 1982-1986.
27. Kost NV, Sokolov O, Kurasova OB, Dimitriev AD.  $\beta$ -Casomorphins 7 in infants of different type of feeding and different level of psychomotor development. *Peptides* 2009; 30: 1854-1860.
28. Kuich TE, Zimmerman D. Endorphins, ventilator control and sudden infant death syndrome – a review and synthesis. *Med Hypotheses* 1981; 7: 1231-1240.
29. Wasilewska J, Sienkiewicz-Szłapka E, Kuźbida E, Jarmołowska B, Kaczmarek M, Kostyra E. The exogenous opioid peptides and DPPIV serum activity in infants with apnoea expressed as apparent life threatening events (ALTE). *Neuropeptides* 2011; 45: 189-195.

**Adres do korespondencji**

Barbara Sumińska-Ziemann  
Katedra i Zakład Medycyny Sądowej  
Gdański Uniwersytet Medyczny  
ul. Dębowa 23  
80-204 Gdańsk, Polska  
e-mail: basia\_suminska@gumed.edu.pl

**Address for correspondence**

Barbara Sumińska-Ziemann  
Chair and Department of Forensic Medicine  
Medical University of Gdansk  
Dębowa 23  
80-204 Gdansk, Poland  
e-mail: basia\_suminska@gumed.edu.pl