

**ПАРОКСИЗМАЛЬНАЯ БРАДИКАРДИЯ И АСИСТОЛИЯ У ДЕТЕЙ
С АФФЕКТИВНО-РЕСПИРАТОРНЫМИ ПРИСТУПАМИ: ЕСТЕСТВЕННОЕ
ТЕЧЕНИЕ, ПРОГНОЗ И ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ**

МНИИ педиатрии и детской хирургии Росздрава

Обсуждаются вопросы этиологии, патогенеза и клинического течения аффективно-респираторных пароксизмов, приводится клиническое наблюдение девочки с аффективно-респираторными пароксизмами, сопровождавшимися эпизодами асистолии, продолжительностью до 40 секунд, потребовавшими имплантации постоянного электрокардиостимулятора.

Ключевые слова: синкопальные состояния, аффективно-респираторные пароксизмы, эпилепсия, электроэнцефалография, холтеровское мониторирование, асистолия, постоянная электрокардиостимуляция

The problems of etiology, pathogenesis, and clinical course of affective respiratory paroxysms are discussed; clinical case report is presented of a female pediatric patient with affective respiratory paroxysms accompanied by asystole of duration of up to 40 s, which required implantation of a permanent pacemaker.

Key words: syncope, affective respiratory paroxysms, epilepsy, electroencephalography, Holter monitoring, asystole, permanent pacing

Аффективно-респираторные пароксизмы (АРП) - давно известный и часто встречающийся у детей рефлексорный феномен не эпилептической этиологии, вызывающий сильное беспокойство у родителей, но, как правило, обладающий доброкачественным течением и проходящий с возрастом больных. Диагноз устанавливается по клинической картине, когда после воздействия типичной для ребенка провокации возникает выражен-

ное эмоциональное возбуждение, иногда сопровождающееся криком, с последующим нарушением экспирации, изменением цвета кожных покровов, и, в тяжелых случаях, приводящее к потере сознания, снижению постурального тонуса, клонико-тоническим судорогам [1, 2, 3]. Несмотря на то, что задержка дыхания может показаться преднамеренной и демонстративной, обычно у детей она возникает произвольно [1, 2, 4].

Первое упоминание о младенческих обмороках на фоне нарушения дыхания или «обмяканиях» в медицинской литературе относится с 1762 г. [5]. Клиническое описание синдрома, выделение АРП (breath-holding spells) как отдельной нозологической формы было представлено Bridge в 1943 году. В последующем установлено, что несмотря на связь потери сознания в приступе с появлением выраженной брадикардии и асистолии, синдром имеет в основном благоприятное клиническое течение с высокой вероятностью спонтанного выздоровления с возрастом больных [1, 2]. В педиатрической литературе неоднократно отмечалось, что АРП требуют дифференциального диагноза с эпилепсией [3, 6, 7]. В 90-х гг. прошлого века синдром вновь обратил на себя внимание исследователей после описания нескольких тяжелых клинических случаев развития пароксизмальной брадикардии и асистолии, потребовавших проведения сердечно-легочной реанимации [9, 10, 11].

Частота встречаемости АРП в детской популяции варьирует от 0,1% до 4,7% [12-14]. По данным Linder легкие приступы с изменением цвета кожных покровов без потери сознания отмечаются у 4,7% детей, в то время как тяжелые, с потерей сознания и судорогами - у 1,7% [14]. По-видимому, распространенность АРП несколько выше, т.к. в популяционные исследования включаются, как правило, пациенты с выраженной клинической симптоматикой. Примерно одинаково часто феномен наблюдается у мальчиков и девочек.

Большинство исследователей, изучающих АРП указывают на наследственную предрасположенность к заболеванию [2, 3, 15, 16, 18]. У 20-34% обследованных семей выявляется положительный семейный анамнез с одинаковой представленностью синдрома в поколениях, как по материнской, так и по отцовской линиям. В конце 1990-х гг. установлен аутосомно-доминантный тип наследования с низкой пенетрантностью [16].

В качестве факторов, провоцирующих клиническую симптоматику, выступают испуг, боль, страх, гнев, недовольство, неполучение желаемого. В формировании и поддержании пароксизмов определенное значение имеют факторы родительского отношения к реакциям ребенка [2]. Дети с АРП чаще всего наблюдаются невропатологами, расценивающими эти состояния как

истерические пароксизмы у раздражительных, капризных детей [3, 6, 7].

Пик первой манифестации пароксизмов, как правило, приходится на возраст от 6 до 12 мес., однако, в редких случаях феномен может проявить себя сразу после рождения, или, еще реже - в возрасте 2-3 лет [1, 12, 17]. Частота приступов варьирует от единичных в год до нескольких раз в день. Пик частоты приступов (ежедневные, еженедельные) отмечается в возрасте от 1 до 2 лет [18]. Окончание приступов в большинстве случаев происходит к возрасту 3-4 лет, хотя описаны единичные случаи, когда больные испытывали пароксизмы до 7-летнего возраста [17, 18]. У 18% больных, испытывавших АРП в раннем детском возрасте, в последующем могут отмечаться синкопальные состояния различного генеза: вазовагальные, гипервентиляционные, ортостатические, эпилептические, аритмогенные [18-20].

В 1967 г. Lombroso и Lerman выделили 2 формы АРП в зависимости от изменения цвета кожных покровов: бледную и цианотическую. У большинства больных, как правило, отмечается одна форма приступов, реже описывается оба типа АРП у одного и того же ребенка. В этих случаях - один клинический вариант является доминантным [12]. Чаще АРП развиваются по типу «цианотических» синкопов. По данным ряда исследователей, наблюдавших от 95 до 225 детей соотношение между цианотической, бледной формой, а так же смешанным типом составляет 5:3:2 [12, 17, 18].

Накопленные к настоящему времени данные позволяют рассматривать дизрегуляцию автономной нервной системы, как основную причину потери сознания при АРП. У детей с цианотическими приступами преобладает гиперактивация симпатической нервной системы, а у детей с бледным типом - парасимпатической нервной системы. Иногда возможно сочетание обоих механизмов у одного и того же ребенка.

Бледные приступы чаще развиваются вследствие реакции на боль при падении, травме, инъекции или возникают при внезапном испуге. Фаза крика коротка или отсутствует и часто описывается как «тихий крик». Роль гипервентиляции минимальна. Потере сознания предшествует асистолия в течение нескольких секунд; кожные покровы бледные [8, 9]. Больные с бледной формой АРП в 60% случаев демонстрируют усиленный окулокардиальный рефлекс, который является непосредственной причиной асистолии. В 1978 г. J.B. Stephenson выделил рефлекторные аноксические судороги, возникающие во время АРП бледного типа. У 78% таких детей при надавливании на глазные яблоки регистрировалась асистолия более 2 секунд, у 55% - более 4 секунд, что подтвердило связь АРП бледного типа с гиперваготонией. Тяжесть состояния в приступе определяется продолжительностью асистолии, приводящей к гипоперфузии и гипоксии головного мозга (рис. 1). Потеря сознания, сопровождается гипотонией мышц, в ряде случаев сменяющейся ригидностью. У 15% детей отмечаются аноксические тонические или тонико-клонические судороги.

Цианотические приступы ассоциируются с гиперсимпатикотонией, при этом цепь патофизиологических реакций здесь более сложная (рис. 2) [10]. Пароксизм

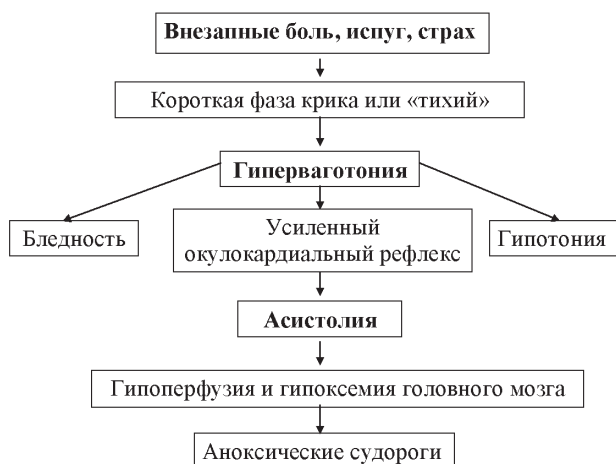


Рис. 1. Патогенетический каскад при бледных приступах.

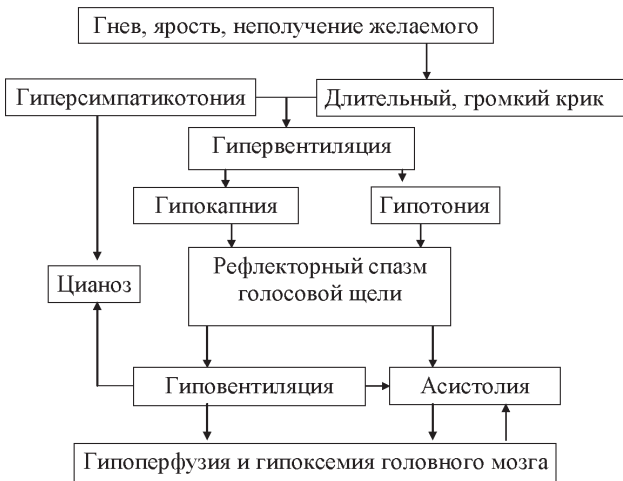


Рис. 2. Патогенетический каскад при цианотических приступах.

обычно провоцируется негативными эмоциями, неполучением желаемого, является выражением недовольства, гнева [2, 5]. Приступ начинается с крика увеличивающейся интенсивности, прерывистого глубокого дыхания, останавливающегося на вдохе. Гипервентиляция в течение фазы крика (Вальсальва-подобный механизм) приводит к снижению артериального давления, парциального давления CO_2 . Негативные эмоции, в свою очередь, сопровождаются повышением симпатической активности. Гипокапния в сочетании с гиперсимпатикотонией, в свою очередь, приводят к рефлекторному закрытию голосовых связок. Экспираторное апноэ вызывает повышение внутригрудного давления и появление внутрилегочного шунтирования. Рефлекторная асистолия усугубляет возникшую гипоперфузию, гипоксемию головного мозга [18, 19].

В легких случаях дыхание восстанавливается через несколько секунд, и состояние ребенка нормализуется. При более тяжелых и длительных (от 15 сек до 10 мин) приступах происходит потеря сознания, при этом либо развивается резкая мышечная гипотония, ребенок весь «обмякает» на руках у матери, либо возникает тоническое напряжение мышц и ребенок выгибается дугой. Могут быть кратковременные клонические судороги, реже эпилептоидный статус, непроизвольное мочеиспускание. В таких случаях могут возникать трудности в дифференциальной диагностике таких пароксизмов с эпилептическими приступами. Некоторые авторы отмечают вклад железодефицитной анемии в развитие АРП, предполагая влияние дефицита железа на метаболизм катехоламинов, активность ферментов и нейротрансмисмиттеров центральной нервной системы [21]. Также существует гипотеза о роли церебрального эритропозтина, оксида азота и интерлейкина I в патогенезе пароксизмов [9]. Повышение продук-

ции церебрального эритропозтина имеет протективный эффект за исключением пароксизмов, сопровождающихся судорогами.

Свыше 15% пациентов с АРП имеют эпилептиформную активность на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) [8]. Чем длительнее потеря сознания, тем выше вероятность возникновения эпилептической активности, которая иногда может прогрессировать в эпилептический статус. Особенно важно дифференцировать АРП от истинной эпилептической активности. Эпилептические приступы, как правило, развиваются без четких провоцирующих факторов у детей этой возрастной группы, могут возникать во время сна или быть связанными со сном. Во время приступа регистрируется эпилептическая активность на ЭЭГ. В отличие от эпилептических, АРП почти всегда развиваются на фоне провоцирующих факторов и никогда не возникают во сне. Эпилептические феномены во время таких приступов на ЭЭГ не регистрируются.

По данным С.Т.Ломброзо (1967) у 61% детей во время бледных АРП и у 25% детей во время цианотических пароксизмов регистрируется резко выраженная брадикардия менее 40 уд/мин и асистолия от 1,8 до 25 сек. Возникновение, спровоцированной аноксическим приступом критической брадикардии и асистолии может приводить к угрозе остановки кровообращения и нуждается в сердечно-легочной реанимации.

Методы лечения АРП до настоящего времени не определены. Большинство пациентов с АРП не нуждаются в специфическом лечении. В семьях больных не-

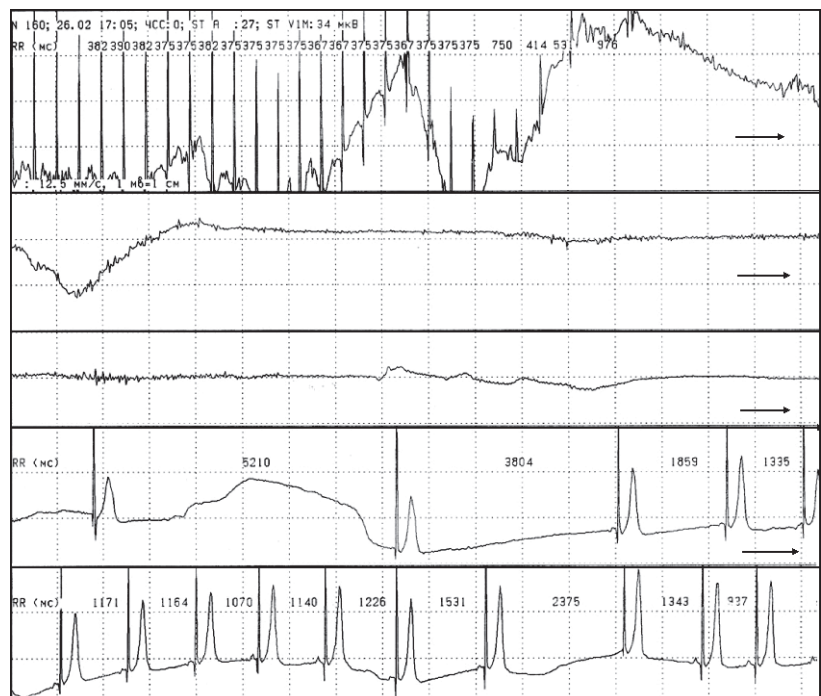


Рис. 3. Фрагмент холтеровского мониторинга девочки Л. После периода синусовой тахикардии с ЧСС 154-170 уд/мин., возникшей на фоне плача, зарегистрирована внезапная асистолия продолжительностью 40 сек. с последующими эпизодами асистолии 5,2 и 3,8 сек., прерываемыми выскальзывающими сокращениями из АВ узла. Спонтанное восстановление ритма после периода резко выраженной синусовой брадикардии 39-56 уд/мин, выскальзывающих узловых комплексов.

Динамика параметров холтеровского мониторирования ребенка Л. до и после имплантации ЭКС

Таблица 1.

| | При поступлении | После имплантации ЭКС | |
|-------------------------------|-----------------|-----------------------|-------------------------------------|
| | | 3 сутки | 12 сутки |
| Продолжительность регистрации | 22 часа | 38,5 часов | 20,5 часов |
| ЧСС средняя дневная | 130 (норма 114) | 148 | 128 |
| ЧСС средняя ночная | 97 (норма 96) | 118 | 104 |
| ЧСС максимальная | 171 | 185 | 168 |
| ЧСС минимальная | 78 | 89 | 76 |
| Циркадный индекс | 1,34 | 1,25 | 1,23 |
| Максимальные паузы (мс) | 40000 | 1046 | 1054 |
| Эпизоды ритма ЭКС | - | 12 во время плача | 4 во время плача, 1 во время сна |

обходимо проводить психотерапию, направленную на коррекцию воспитания, устранение потворствующей гиперопеки, нормализацию семейных отношений. Дети с частыми, тяжелыми приступами длительно и, зачастую, безуспешно получают терапию антиконвульсантами, несмотря на отсутствие убедительных доказательств эпилептической природы пароксизма. При частых, тяжелых приступах бледного типа рекомендуют прием холинолитиков, теофиллина, атропина 0,01 мг/кг/день (разовая доза 40-240 мкг/кг), при цианотических приступах - неселективные β -блокаторы. В тоже время, при наличии критической симптомной брадикардии и асистолии более 3 секунд обсуждаются показания к имплантации электрокардиостимулятора (ЭКС). По существу, глубокое изучение этой проблемы только начинается.

В 2001 г. исследователи из США сообщили об имплантации ЭКС 10 детям с тяжелыми АРП, ассоциирующимися с длительной (до 25 сек.) асистолией. ЭКС имплантированы детям с тяжелыми приступами, потребовавшими неоднократных реанимационных пособий, при неэффективной медикаментозной терапии. Катамнестическое наблюдение за больными показало, что в половине случаев вмешательство привело к немедленному и полному прекращению приступов. Трое больных продолжали испытывать приступы, которые сопровождалось только изменением цвета кожных покровов без потери сознания. Необходимы исследования, посвященные показаниям к постоянной физиологической ЭКС у детей с тяжелыми АРП.

Приведена история болезни девочки Л., 2003 г.р. поступившей в клинику в возрасте 1 года и 10 мес. с жалобами на рецидивирующие приступы потери сознания. Девочка от 2 беременности, протекавшей благополучно, срочных физиологических родов. Масса тела при рождении 3300 гр, длина 55 см. Оценка по Апгар 6/8б. Во время родов возникла асфиксия в связи с тугим обвитием пуповины вокруг шеи. Закричала после проведения реанимационных мероприятий. Период новорожденности протекал без особенностей. Грудное вскармливание до 3 месяцев. Психомоторное, физическое развитие по возрасту. Профилактические прививки в декретированные сроки, патологических реакций не было. Перенесенные заболевания: частые

ОРВИ, острый бронхит. Наследственностьотяжена по материнской линии: у мамы в возрасте до 3 лет было 3 кратковременных обморока, провоцируемых плачем, сопровождавшихся непроизвольным мочеиспусканием, без судорог. При тщательном сборе семейного анамнеза, других случаев потери сознания в семье выявлено не было.

Впервые приступ потери сознания у ребенка возник в возрасте 7 мес., на фоне плача, сопровождался цианозом кожных покровов, тоническими судорогами, непроизвольным мочеиспусканием. После приступа отмечался сон в течение 30 мин. За медицинской помощью не обращались. В последующем приступы рецидивировали до 1 раза в неделю, всегда возникали при плаче, сопровождалось прекращением дыхания, тоническими судорогами, периодически непроизвольным мочеиспусканием. Неоднократно мамой проводился не прямой массаж сердца.

К возрасту 10 мес. частота приступов выросла до 5 раз в день, продолжительность от 1,5 до 3 мин. В это время ребенок впервые консультирован невропатологом по месту жительства, диагностированы АРП, лечения не проводилось. В связи с продолжающимися частыми приступами, в возрасте 1,5 лет, ребенок повторно консультирован невропатологом, назначена противосудорожная терапия депакином, на фоне которой отмечалась отрицательная динамика в виде учащения приступов. Препарат был отменен. Ребенок обследован в неврологическом отделении детской областной больницы. По данным эхоэнцефалографии выявлены признаки внутричерепной гипертензии, при проведении ЭЭГ во время плача, у ребенка отмечалось синкопальное состояние, во время которого эпиактивности не было зарегистрировано. При выписке рекомендован прием фенобарбитала 30 мг/сут, курс пантогама, аспаркама, диакарба. На фоне лечения частота приступов уменьшилась до 3 раз в месяц, но выросла их продолжительность, периодически требовалось проведение реанимационных мероприятий.

При поступлении в МНИИ педиатрии и детской хирургии отмечено, что ребенок правильного телосложения, удовлетворительного питания. Рост 85 см (75%), вес 13 кг, (90%). Кожные покровы, видимые слизистые бледные, чистые. В области правой лопатки - гемангиома. Дыхание везикулярное, равномерно проводится во все отделы, хрипы не выслушиваются. Частота дыхания 22 в минуту. Перкуторно границы сердца не изменены. Тоны сердца звучные, ритмичные, ЧСС 105 уд/мин. Живот мягкий, доступный глубокой пальпации, печень выступает из-под края реберной дуги на 1 см, селезенка не пальпируется. Пальпаторно пульс

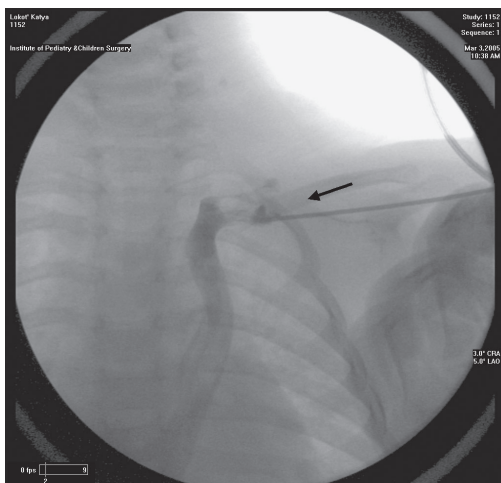


Рис. 4. Рентгенограмма грудной клетки ребенка Л. Контрастирование добавочной левой полой вены, впадающей в коронарный синус (показано стрелкой).

на бедренных артериях симметричный, удовлетворительного наполнения. Стул, диурез в норме.

При попытке регистрации электрокардиограммы, у ребенка на фоне плача, возник приступ потери сознания с отсутствием тонов сердца при аускультации. Сердечная деятельность восстановилась после реанимационных мероприятий. Стандартная ЭКГ вне приступа: регистрируется синусовый ритм с ЧСС 110-120 уд/мин.

В клиническом анализе крови выявлено снижение гемоглобина до 78 г/л, пойкилоцитоз, микроцитоз, сывороточное железо составляло 2,1 мкмоль/л. Другие биохимические параметры крови, общий анализ мочи без патологии. Девочка повторно консультирована невропатологом. Принимая во внимание данные клинического осмотра, результаты ЭЭГ-исследования эпилептический характер приступов был исключен. Согласована необходимость нейрометаболической терапии. По поводу железодефицитной анемии девочка консультирована гематологом, был рекомендован прием железосодержащих препаратов.

По данным Эхо-КГ признаков пороков сердца не выявлено. Визуализируется межпредсердное сообщение 2x3 мм без признаков объемной перегрузки правых отделов сердца, незначительная дилатация коронарного синуса. Размеры полостей сердца, сократительная функция миокарда в пределах нормы. При проведении холтеровского мониторирования (табл. 1) во время АРП зарегистрирована асистолия длительностью 40 сек., возникшая после учащения синусового ритма до 154-170 в минуту на фоне плача (рис. 3).

После проведенного обследования была подтверждена связь частых приступов потери сознания с выраженной асистолией. Учитывая жизнеугрожающий характер выявленных нарушений сердечного ритма, неоднократные реанимационные мероприятия, было принято решение о необходимости имплантации постоянного ЭКС. Выбор вида системы стимуляции основывался на имеющихся нарушениях ритма сердца, с учетом возраста и антропометрических параметров ребенка. Принимая во внимание нормальные парамет-

ры дневной и ночной ЧСС, развитие эпизодов остановки синусового узла на фоне провоцирующих факторов, решено было применить однокамерную систему стимуляции VVI(R). Вес ребенка (более 10 кг) позволил использовать эндокардиальный доступ и имплантировать аппарат в субпекторальную позицию.

Процедура проведена в условиях рентгеноперационной под внутривенным наркозом (деприван, кетамин, фентанил, дормикум) в сочетании с местной анестезией. Эндокардиальный электрод с активной фиксацией проведен через плечеголовную вену, однако, дальнейшее его продвижение было затруднено, так как на уровне впадения в подключичную вену, встречая непреодолимое препятствие, электрод уходил в лопаточную вену. Пунктирована левая подключичная вена, проведен проводник, ход которого соответствовал добавочной левой полой вене (последняя контрастирована), отмечено впадение добавочной полой вены в коронарный синус (рис. 4).

Проведение эндокардиального электрода в правый желудочек через левую подключичную вену было затруднено, что потребовало пункции правой подключичной вены, через просвет которой был проведен и фиксирован в области верхушки правого желудочка эндокардиальный электрод с активной фиксацией. Значения порога стимуляции и амплитуды R-волны расценены как удовлетворительные. В полости правого предсердия сформирована компенсаторная дуга. ЭКС имплантирован в ложе, сформированное под большой грудной мышцей справа (рис. 5).

ЭКС запрограммирован в режим VVI. Необходимости в частотной адаптации не было. Установлена минимальная частота 60 имп/мин. Послеоперационный период протекал гладко. В ближайшем послеоперационном периоде дважды произведена запись холтеровского мониторирования ЭКГ (см. табл. 1), при которых неоднократно выявлялся ритм ЭКС с ЧСС 60 имп/мин во время плача (рис. 6).

После имплантации ЭКС, несмотря на сохранения приступов беспокойства, приступов потери сознания

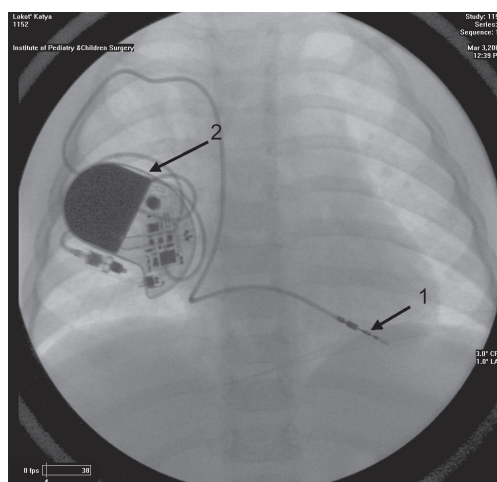


Рис. 5. Рентгенограмма грудной клетки ребенка Л. после фиксации эндокардиального электрода (указан стрелкой 1) в области верхушки правого желудочка и имплантации ЭКС в субпекторальную область слева (стрелка 2).

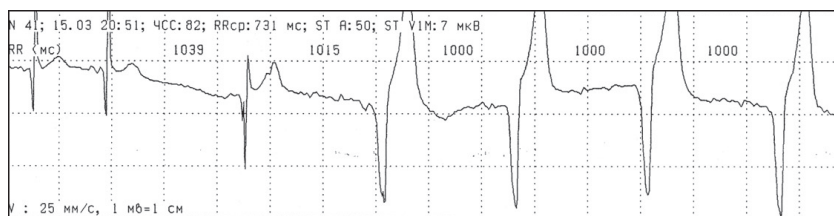


Рис. 6. Фрагмент холтеровского мониторирования девочки Л.: ритм, навязанный ЭКС с ЧСС 60 уд/мин (во время плача).

ния зарегистрировано не было. В течение последующих 6 месяцев наблюдения у пациентки отмечалось хорошее самочувствие, АРП протекали без асистолического компонента и потери сознания. В предоперационном периоде начата коррекция анемии препаратами железа с курсом нейрометаболической терапии. В настоящий момент ребенок чувствует себя хорошо, прием железосодержащих препаратов прекращен, уровень гемоглобина нормализовался.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенное клиническое наблюдение демонстрирует классическую картину заболевания и стандартное отношение педиатров и невропатологов к АРП. Имеет место семейный анамнез АРП, манифестация в семи-месячном возрасте. Частые приступы потери сознания, сопровождавшиеся цианозом, протекали с судорогами, требовали проведения реанимационных мероприятий.

При полном клиническом обследовании у девочки исключен эпилептический характер пароксизмов.

При проведении холтеровского мониторирования диагностирована длительная (40 секунд) асистолия, что потребовало интервенционной коррекции выявленных нарушений ритма сердца методом постоянной эндокардиальной ЭКС. Эффективность данного метода лечения подтверждена исчезновением приступов потери сознания, которые можно было расценивать как жизнеугрожающие. После имплантации ЭКС приступы у ребенка стали реже и легче, протекали без потери сознания и судорог. Это подтверждает связь синкопе с рефлекторной асистолией, провоцируемой аноксическими приступами.

Детям с аффективно-респираторными пароксизмами необходимо проводить комплексное обследование, включающее стандартную электрокардиографию, электроэнцефалографию в момент приступа, повторное холтеровское мониторирование ЭКГ. Выявление во время приступов выраженной пароксизмальной брадикардии менее 40 в минуту и/или асистолии продолжительностью более 3 секунд следует рассматривать как показание к имплантации ребенку постоянного электрокардиостимулятора.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bridge EM, Livingston S, Tietze C Breath-holding spells: their relationship to syncope, convulsions, and other phenomena. *J Pediatr* 1943; 23:539-661
2. Hinman A, Dickey LB Breath-holding spells. A review of the literature and eleven additional cases. *Am J Dis Child* 1956; 91:23-33
3. Livingston S. Disorders simulating epilepsy. In: *Diagnosis and Treatment of Convulsive Disorders in Children*. Springfield IL: Charles C. Thomas Pub; 1954:71-75
4. Maulsby R, Kellaway P. Transient hypoxic crisis in children. In: Kellaway P, ed. *Neurological and Electroencephalographic Correlative Studies in Infancy*. New York, NY: Grune and Stratton; 1964:349-360
5. Culpepper N. A Directory for Midwives: or a Guide for Women in Their Conception, Rearing and Suckling Their Children. London, United Kingdom: Hitch and Hawes; 1762: 358 p.
6. Gauk EW, Kidd L, Prichard JS Mechanism of seizures associated with breath-holding spells. *N Engl J Med* 1963; 268:1436-1441
7. Emery ES Status epilepticus secondary to breath-holding and pallid syncopal spells. *Neurology* 1990; 40:859
8. Stephenson JB Reflex anoxic seizures ('white breath-holding'): nonepileptic vagal attacks. *Arch Dis Child* 1978; 53:193-200
9. Kelly DH, Pathak A, Meny R Sudden severe bradycardia in infancy. *Pediatr Pulmonol* 1991; 10:199-204
10. DiMario FJ Jr, Burlson JA Autonomic nervous system function in severe breath-holding spells. *Pediatr Neurol*. 1993; 9:268-274
11. Hunt CE Relationship between breath-holding spells and cardiorespiratory control: a new perspective. *Pediatrics*. 1990; 117:245-247
12. Lombroso C.T., Lerman P. Breath-holding spells (cyanotic and pallid infantile syncope). *Pediatrics*. 1967; 39: 563-581
13. Bhatia MS, Dhar NK, Singhal PK, Nigam VR, Malik SC, Mullick DN Temper tantrums: prevalence and etiology. *Clin Pediatr*. 1990; 29:311-315
14. Linder CW Breath-holding spells in children. *Clin Pediatr*. 1968; 7:88-90
15. Sibert PL, Gubbay SS Familial cyanotic breath-holding spells. *J Pediatr Child Health* 1992; 28:254-256
16. DiMario FJ Jr, Sarfarazi M Family pedigree analysis of children with severe breath-holding spells. *J Pediatr*. 1997; 130:646-651
17. Laxdal T, Gomez MR, Reiher J Cyanotic and pallid syncopal attacks in children (breath-holding spells). *Dev Med Child Neurol*. 1969; 11:755-763
18. DiMario FJ Jr Prospective study of children with cyanotic and pallid breath-holding spells. *Pediatrics* 2001; 107:265-269
19. DiMario F.J., Chee C.M., Berman P.H. Pallid breath-holding spells. Evaluation of the autonomic nervous system. *Clin Pediatr (Phila)* 1990; 29:17-24
20. DiMario FJ Jr, Bauer L, Baxter D. Respiratory sinus arrhythmia in children with severe cyanotic and pallid breath-holding spells. *J Child Neurol*. 1998; 13:440-442
21. H.Mocan, A.Yildiran, F.Orhan. Breath holding spells in 91 children and response to treatment with iron *Arch Dis Child*.- 1999.- 81:261-262.