




## Moždani udar u djece: Postupnik zbrinjavanja i perspektive

### Stroke in children: Management recommendations and perspectives

Vlasta Đuranović<sup>1</sup> , Jadranka Sekelj Fureš<sup>1</sup>, Ivana Đaković<sup>1</sup>, Sanja Pejić Roško<sup>1</sup>, Lana Lončar<sup>1</sup>, Andrijana Pilon Far<sup>1</sup>, Ana Tripalo Batoš<sup>2</sup>, Tonči Grmoja<sup>2</sup>, Goran Roić<sup>2</sup>, Jasna Leniček Krleža<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Odjel za dječju neurologiju, Klinika za pedijatriju, Klinika za dječje bolesti Zagreb

<sup>2</sup> Zavod za dječju radiologiju, Klinika za dječje bolesti Zagreb

<sup>3</sup> Zavoda za laboratorijsku dijagnostiku, Klinika za dječje bolesti Zagreb

#### Ključne riječi

ISHEMIJSKI MOŽDANI UDAR U DJETINJSTVU;  
DIJAGNOSTIČKI PROTOKOL;  
TERAPIJSKE SMJERNICE

#### Key words

ISCHEMIC STROKE IN CHILDHOOD;  
DIAGNOSTIC PROTOCOL;  
THERAPEUTIC GUIDELINES

**SAŽETAK.** Moždani udar (MU) je teško neurološko oštećenje, udruženo sa značajnim morbiditetom i mortalitetom. Spada među prvih deset uzroka smrti u djece i stoga zahtijeva hitnu dijagnozu, slikovne pretrage mozga i brzo liječenje u zadanom vremenskom okviru. Postavljanje dijagnoze IMU u djece je teško i izazovno, zbog zbog raznolike i nepatognomonične prezentacije. Zahvaljujući provođenju protokola za IMU u djece, smjernica za dijagnosticiranje moždanog udara (prvenstveno magnetske rezonancije), uspostavi pedijatrijskih centara za moždani udar i specifičnoj terapiji za visokorizične bolesnike, ukupna smrtnost od IMU u djece se smanjuje, unatoč porastu incidencije zadnjih desetljeća. Dakle, glavni cilj je rano prepoznavanje IMU, standardizirani pristup i rana terapija (individualni pristup od slučaja do slučaja) u visokorizičnih pacijenata. Novija saznanja o neaterosklerotским arteriopatijama, koje su u djetinjstvu najčešći uzrok IMU i koje predstavljaju najvažniji prediktor rekurentnog IMU u djece, zahtijevaju nove longitudinalne i multicentrične studije koje će vjerojatno pridonijeti boljem razumijevanju infektivnih, parainfektivnih i upalnih mehanizama IMU u djetinjstvu i razvoju prediktivnih biomarkera progresije bolesti.

**SUMMARY.** Acute ischemic stroke in childhood (AIS) is a severe neurological damage associated with significant morbidity and mortality. It is among the top ten causes of death in children and therefore requires immediate diagnosis, brain imaging and rapid treatment within a given time frame. Diagnosing AIS in children is difficult and challenging, due to the diverse and non-pathognomonic presentation. Thanks to the implementation of protocols for IMU in children, guidelines for diagnosing stroke (primarily magnetic resonance imaging), the establishment of pediatric stroke centers and specific therapy for high-risk patients, the overall mortality from IMU in children is decreasing, despite the increase in incidence in recent decades. Therefore, the main goal is early recognition of AIS in childhood, standardized approach and early treatment (individual approach on a case-by-case basis) in high-risk patients. Newer knowledge about non-atherosclerotic arteriopathy, which is the most common cause of AIS in childhood and which represents the most important predictor of recurrent AIS, requires new longitudinal and multicenter studies that will likely contribute to a better understanding of the infectious, parainfectious and inflammatory mechanisms of AIS in childhood and the development of predictive biomarkers of disease progression.

Prema Svjetskoj zdavstvenoj organizaciji – World Health Organisation (WHO) iz 1988.g., moždani udar (MU) je bio definiran kao „nagli razvoj kliničkih znakova i žarišnog (ili globalnog) poremećaja moždane funkcije, sa simptomima koji traju 24h i duže ili rezultiraju smrću, bez poznatog uzroka osim vaskularnog“<sup>41</sup>. Ažurirana definicija MU „za 21. stoljeće“ prema American Heart Association/ American Stroke Association (AHA/ASA) je: „akutni neurološki znak ili simptom koji se može pripisati žarišnom infarktu mozga ili krvarenju“. Definicija ishemijskog MU (istog udruženja) koju prikazujemo u cijelosti je “ishemijska epizoda neurološke disfunkcije, uzrokovana fokalnim cerebralnim, spinalnim ili retinalnim infarktom koji uključuje specifično vaskularno područje i prezentira se simptomima koji traju duže od 24 h ili do smrti, te

slikovnim, patološkim i/ili drugim objektivnim znacima fokalne ishemijske ozljede”<sup>42</sup>.

Moždani udar (MU) je teško neurološko oštećenje, udruženo sa značajnim morbiditetom i mortalitetom. Iako je učestalost MU u odrasloj populaciji puno veća u odnosu na dječju zbog kumulativnog efekta hipertenzije, dijabetesa i ateroskleroze, pedijatrijski MU može uzrokovati smrt ili tešku invalidnost, što smanjuje kvalitetu života i uzrokuje ozbiljne socioekonomske posljedice. Dijeli se u dva glavna tipa: ishemijski i hemoragijski. Ishemijski moždani udar (IMU) uzro-

#### Adresa za dopisivanje:

Izv. prof. dr. sc. Vlasta Đuranović, dr. med., <https://orcid.org/0000-0002-9415-2085>,  
Odjel za dječju neurologiju, Klinika za pedijatriju, Klinika za dječje bolesti Zagreb,  
Klaićeva 16, e-pošta: [vlasta.duranovic2@gmail.com](mailto:vlasta.duranovic2@gmail.com)

TABLICA 1. RIZIČNI ČIMBENICI ZA IMU U DJECE (MODIFICIRANO PREMA MASTRANGELO, 2022. I MACKAY/STEINLIN, 2018.)  
 TABLE 1. RISK FACTORS FOR IMU IN CHILDREN (MODIFIED FROM MASTRANGELO ET AL. 2022 AND MACKAY/STEINLIN, 2018)

Arteriopatije – podtipovi (21–53%) / Arteriopathies (21–53%)	Fokalna cerebralna arteriopatija / Focal cerebral arteriopathy Arterijska disekcija / Arterial dissection Moyamoya / Moyamoya PACNS Takayasu arteritis, SLE FMD Genetske arteriopatije / Genetic arteriopathy Per continuitatem arteritis udružen s bakterijskim ili TBC meningitisom / Per continuitatem arteritis associated with bacterial or TBC meningitis
Srčane bolesti (24–31%) / Heart Diseases 24–31%	Kongenitalne srčane greške / Congenital heart defects FOA Endokarditis / Endocarditis Srčana aritmija / Cardiac arrhythmia Srčane intervencije (ECMO) / Cardiac interventions (ECMO) Miksom atrijske / Atrial myxoma
Protrombotske bolesti 28–13% Nasljedne PB / Prothrombotic Diseases 28–31% Hereditary	Deficit Proteina C / Protein C deficiency Deficit Proteina S / Protein S deficiency Protrombin G2021GA mutacija / Prothrombin G2021GA mutation Faktor V Leiden G1691A mutacija / Factor V Leiden G1691A mutation MTHFR C677T polimorfizam / MTHFR C677T polymorphism Deficit Antitrombina AT III / Deficiency of Antithrombin AT III Povećanje Lipoproteina (a) / Increase in Lipoprotein (a) Povećanje Faktora VIII / Increase in Factor VIII Hiperhomocistinemija / Hyperhomocystinemia
Stecene PB Acquired PD	Lupus anticoagulant/Antifosfolipidna antitijela sindrom / Lupus anticoagulant/Antiphospholipid antibody syndrome
Akutna sistemska stanja 22–9% / Acute systemic conditions	
Hematoonkološki 9–19% / Hematooncological 9–19%	Anemija srpastih stanica / Sickle cell disease
Metabolički / Metabolic	Mitohondrijske citopatije / Mitochondrial cytopathies Sindrom deficit glikoproteina karbohidraze / Glycoprotein carbohydrase deficiency syndrome Homocistinemija / Homocystinemia Defekt ciklusa uree / Urea cycle defect Fabryjeva bolest / Fabry disease
Genetski sindromi / Genetic syndromes	Trisomija 21: arteriopatija i kong. srčana greška / Trisomy 21 arteriopathy + cong heart disease Neurofibromatoza tip I udružena arteriopatija / Neurofibromatosis type I associated arteriopathy PHACE sindrom udružena arteriopatija. / PHACE syndrome associated arteriopathy. Perzistentna embrijska cirkulacija, varijante Wilisijevog kruga, ektazije i stenozе s ili bez Moyamoya tipom kolateralna / Persistent embryonic circulation, variants of the circle of Willis, ectasias and stenosis with or without Moyamoya-type collaterals Alagille pridružena arteriopatija, Aicardi Guttieres / Alagille associated arteriopathy, Aicardi Guttieres ACTA2A, ADA2, SMAD3, FOX1, COL4A2
Monogenske bolesti / Monogenic Diseases	
Bolesti vezivnog tkiva / Connective tissue diseases	Ehlers Danlos sy Marfan sy Osteogenesis imperfekta / Osteogenesis imperfecta Pseudoakantoza elastika / Pseudoacanthosiselastica
Medicinska terapija/lijekovi / Medical therapy/Drugs	L-asparaginaza / L-asparaginosis Oralni kontraceptivi / Oral contraceptives Radijacijski inducirana vaskularna bolest / Radiation induced vascular disease
Ostali / Other	Tumori mozga, migrena, neurokirurške intervencije / Brain tumors, migrena, neurosurgical interventions

kovan je arterijskom ili venskom patologijom (cerebralna sino-venska tromboza – CSVT i kortikalna venska tromboza). Arterijski IMU se prema dobi dijeli u dvije kategorije: perinatalni IMU (ponekad nazvan i neonatalni) i IMU u djetinjstvu. *Perinatalni IMU*,

prema definiciji, nastaje u perinatalnom razdoblju od 28 tjedna gestacije (prema nekim autorima i od 20. tjedna gestacije) do 28 dana života, tj. kraja novorođenačke dobi i klinički se često prezentira konvulzijama ili encefalopatijom, dok *IMU djetinjstva* obuhvaća

dobnu skupinu od 28. dana života do 18. godine. Postoji i kategorija „*pretpostavljenog perinatalnog IMU*“ koji se odnosi na kronične infarkte dijagnosticirane s odgodom, za koje se pretpostavlja da su se dogodili u perinatalnom razdoblju<sup>3,4</sup>. *Rekurentni IMU* definiran je kao ponovljeni inzult tijekom vremena u istog bolesnika i incidencija mu je oko 12% u prvoj godini života nakon inicijalnog inzulta, s najvišim rizikom u bolesnika s arteriopatiom ili srčanim bolestima. Rizik ponavljanja može doseći i 27%<sup>3,5,6</sup>.

Moždani udar je akutno stanje koje zahtijeva hitnu dijagnozu, slikovne pretrage mozga i brzo liječenje u zadanom vremenskom okviru. Spada među prvih deset uzroka smrti, s većim rizikom u određenim subpopulacijama (adolescenti i dojenčad, bolesnici s anemijom srpastih stanica, crna rasa i muški spol)<sup>7-9</sup>.

Cilj ovog rada je prikazati dosadašnja svjetska iskustva u dijagnostici i liječenju IMU, te moguće perspektive liječenja u djetinjstvu.

### Epidemiologija IMU u djece

Incidencija MU u odraslih je 175–200/100.000 godišnje, a u djece je višestruko niža, do 13/100.000 godišnje. Viša je u novorođenčadi i iznosi 1/3500 živorođenih<sup>3,5,10–16</sup>. Posljednjih desetljeća prisutna je tendencija rasta MU u djece, što je vjerojatno posljedica poboljšanja u otkrivanju moždanog udara i dostupnosti slikovnih metoda.

### Etiologija IMU u djetinjstvu

Etiologija i rizični čimbenici za razvoj ishemijskog moždanog udara u djece su mnogobrojni (tablica 1.). IMU u djetinjstvu može biti uzrokovan tromboembolijskom okluzijom ili aktivacijom kompleksa kaskadnih događaja koji rezultiraju smrću neurona i oligodendroglije s trajnim oštećenjem mozga. Glavni čimbenici rizika u djece starije od 28 dana su „ne-aterosklerotske arteriopatie“, srčane bolesti i protrombotska stanja<sup>16</sup>. Ne-aterosklerotske arteriopatie su dominantni uzrok u svim dobnim skupinama, najviše u dobi između 5–9 godine života, dok je najviša prevalencija srčanih bolesti i akutnih stanja u dobi ispod 5 godine<sup>11,17</sup>.

Pojam „*ne-aterosklerotske arteriopatie*“ uključuje skupinu heterogenih poremećaja koji rezultiraju lezijama ili strukturalnim abnormalnostima stijenke moždanih krvnih žila kao posljedice zaraznih, parainfektivnih ili upalnih mehanizama, ali i genetske predispozicije ili vaskularnih malformacija (npr. Fokalna – žarišna cerebralna arteriopatia, Moyamoya bolest i sindrom, PHACE sindrom (*engl.* Posterior Fossa, Hemangioma, Arterial defects, Cardiac defects, Eyes disturbances), bolest srpastih stanica, arteriopatia nakon varičela, fibromuskularna displazija)<sup>3,16</sup>. VIPS

studija (Vaskular effect of infection in pediatric Stroke Study) identificirala je virusne infekcije u tjednu koji je prethodio IMU, nedavno cijepjenje, crnačku nacionalnost i ruralno prebivalište kao čimbenike rizika za veću pojavu IMU u djece. Serološki dokaz nedavne i uglavnom asimptomatske herpesvirusne infekcije otkrivene su u 45% bolesnika, s dominacijom HSV1 i HSV2 u odnosu na VZV (24,5% u odnosu na 11,3% slučajeva)<sup>16,18,20</sup>. Postojanje ne-aterosklerotske cerebralne arteriopatie, najjači je prediktor ponavljanja IMU (rekurentnog IMU) i lošijeg ishoda<sup>7,18</sup>. Ponavljanje IMU varira od podtipa arteriopatie i najviši je kod Moyamoya bolesti/sindroma, nakon čega slijedi fibromuskularna displazija te arterijska disekcija<sup>18</sup>.

Velika prospektivna kohortna studija DeVeber i sur. koja je uključivala 894 djece s MU u Njemačkoj, Kanadi i Velikoj Britaniji, s ciljem utvrđivanja povezanosti *protrombotskih stanja* i rizika ponavljanja IMU, dokazala je stopu recidiva od 17,9% između 1. dana i 136. mjeseca života nakon prve epizode IMU. Najčešći protrombotski čimbenici rizika za recidiv IMU su: nedostatak antitrombina III, povećanje lipoproteina(a), te postojanje više od jednog protrombotičkog markera: deficit Proteina C, Faktor V G1691A (Leiden), Faktor II G20210A, MTHFR C677T i antifosfolipidna protutijela<sup>19</sup>.

*Kardiološka stanja* povezana s moždanim udarom obuhvaćaju širok spektar stečenih i urođenih bolesti. Prema Kanadskom registru pedijatrijskog IMU, 10-godišnja stopa recidiva IMU je 27%<sup>10,16,20</sup>. Najčešći povezani čimbenici rizika su: mehanički srčani zalistak, sistemska infekcija i protrombotičko stanje. Asakai i sur. identificirali su još dva dodatna čimbenika rizika u retrospektivnoj studiji na 52 djece sa srčanim bolestima koja su razvila arterijsku IMU nakon invazivnih zahvata: duljina hospitalizacije u JIL-u i postproceduralne infekcije<sup>16,21</sup>.

Ove studije su pokazale da rekurentni IMU u djece najčešću uzrokuju ne-aterosklerotska stanja, protrombotske i srčane bolesti. Autori su dalje istraživali postojanje biomarkera kao prediktora rekurentnog IMU u djece. Gore spomenuta VIPS studija ispitala je CRP, serumski amiloid A (SAA), mijeloperoksidazu i faktor tumorske nekroze (TNF-alfa) i njihovu povezanost s moždanim udarom u odraslih bolesnika. Cardioembolična „stroke“ grupa imala je višu koncentraciju CRP-a i mijeloperoksidaze, kardioembolična i arteriopatska „stroke“ grupa imale su višu razinu SAA. U arteriopatskoj „stroke“ grupi, više vrijednosti visokog CRP-a i SAA označeni su kao prediktori rekurentnog IMU<sup>18</sup>. Daljnja istraživanja iste skupine autora pokazale su povišene vrijednosti endotelnih progenitorskih stanica (EPC) i neurotrofnog faktora u mozgu osoba s rekurentnim arteriopatskim IMU. Potrebna su daljnja istraživanja kako bi se utvrdila njihova vrijednost u procjeni rizika od ponavljanja IMU<sup>18</sup>.

TABLICA 2. KLINIČKA SLIKA U DJECE S IMU  
(MODIFICIRANO PREMA MASTRANGELO I SUR, 2022)  
TABLE 2. CLINICAL PICTURE IN CHILDREN WITH IMU  
(MODIFIED ACCORDING TO MASTRANGELO ET AL, 2022)

Fokalni znaci i simptomi (82–85%) Focal signs and symptoms (82–85%)	Nelokalizirani znaci (61–64%) Non-localised signs (61–64%)	Konvulzije (15–31%) Seizures (15–31%)
<ul style="list-style-type: none"> <li>Hemipareza / Hemiparesis</li> <li>Slabost lica / Facial weakness</li> <li>Poremećaj govora / Speech disturbances</li> <li>Vidni problem / Visual problems</li> <li>Ataksija / Ataxia</li> <li>Ostalo / Other</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Poremećaj svijesti / Disorder of consciousness</li> <li>Glavobolja / Headache</li> <li>Povraćanje / Vomiting</li> <li>Edem papile vidnog živca / Optic nerve papillae edema</li> <li>Ostalo / Other</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Žarišne /Focal</li> <li>Generalizirane / Generalised</li> <li>Zajedno i žarišne i generalizirane / Together focal and generalised</li> </ul>

Nedavno je, tijekom globalne SARS-CoV-2 pandemije, prijavljeno nekoliko slučajeva IMU u djece koja su pretrpjela ili sindrom akutnog respiratornog distresa uzrokovanog SARS-CoV-2 ili pedijatrijski multisistemski upalni odgovor povezan s COVID-19 infekcijom. IMU je vjerojatno posljedica nekontroliranog upalnog odgovora i citokinske oluje nakon infekcije SARS-CoV-2 i smanjenog kretanja tijekom karantene, kao čimbenika rizika za vensku tromboemboliju<sup>23–25</sup>.

Ostali, rjeđi uzroci IMU djetinjstva su: genetske bolesti, tumori i bolest srpastih stanica, čija se učestalost zadnjih godina smanjila zbog dobre prevencije kroničnom transfuzijskom terapijom i upotrebom Transkranijskog obojenog doplera kao vrijedne metode probira<sup>26</sup>.

Važno je ne zaboraviti na kraniocervikalnu arterijsku disekciju, koja je odavno poznati uzrok arterijskog IMU, s incidencijom od 2,5/100.000 djece godišnje i odgovorna je za 5–25% svih akutnih IMU u djece. Ukoliko se ne liječi, postoji značajan rizik za recidiv IMU. Predisponirajući čimbenici su genetske ili stečene bolesti vezivnog tkiva (npr. Marfan sindrom, Ehlers Danlos sindrom, deficit bakra). Disekcija može biti spontana i traumatska, posljedica mehaničke ili penetrirajuće ozljede vrata, whiplash ozljede. Disekcija u djece češće zahvaća ekstrakranijsku cirkulaciju (vertebralne arterije – VA i posteriornu cirkulaciju), s nespecifičnim simptomima kao što su glavobolja, mučnina, povraćanje, poremećaj hoda, poremećaj svijesti i dvo-slike. Rijetka je u području prednje moždane cirkulacije, s kliničkom slikom hemipareze, slabosti lica, poremećajem govora i konvulzijama. Rjeđi podtip disekcije vertebralne arterije je disekcijska aneurizma vertebralne arterije VADA (*engl.* Vertebral Artery Dissecting Aneurysm), koju može izazvati nagla rotacija glave s kompresijom na VA<sup>27–29</sup>.

Oko 50–80% djece s IMU ima najmanje jedan rizični čimbenik, dok u 25% djece s IMU nije nađen uzrok ishemijske<sup>22</sup>.

### Klinička prezentacija IMU

Postavljanje dijagnoze IMU u djece je teško i izazovno, zbog nedostatka kliničke sumnje i zbog raznolike i nepatognomonične prezentacije. IMU u odraslih ima mnoge općepriznate znakove i simptome. B.E.F.A.S.T. protokol (Balance, Eyes, Face, Arms, Speech,) ne samo da označava uobičajene simptome MU, kao što su opušteno lice (hemifacijalna slabost), jednostrana slabost ruke i poteškoće s govorom, već naglašava i važnost brzog liječenja<sup>30</sup>. Pedijatrijski moždani udar zahtijeva istu hitnost ali nema slične protokole za univerzalno prepoznavanje. Hemipareza – žarišna slabost udova i lica, poremećaj govora i vida, te ataksija, najčešća su prezentacija IMU u starije djece, iako se može registrirati u gotovo svim dobnim skupinama<sup>31</sup>. Konvulzije su primarni simptom u mlađe djece, dok su nespecifični simptomi poput vrućice, mučnine/povraćanja, glavobolje i kardio-plućna disfunkcija, također prisutni u svim dobnim skupinama djece<sup>31</sup>. Široka diferencijalna dijagnoza hemipareze pridonosi složenosti dijagnostike pedijatrijskog IMU, budući da postoje mnogi poremećaji koji oponašaju moždani udar – „stroke like“ simptomi. Gotovo 21–76% djece s akutnim žarišnim neurološkim ispadima imaju: migrenu, žarišne konvulzije s Toddovom kljenuti, demijelinizacijske bolesti, infekcije SŽS-a, intoksikacije, traumatska oštećenja mozga, metaboličke bolesti, konverzivne poremećaje ili tumore središnjeg živčanog sustava<sup>32,33</sup>. Zbog hitnosti u liječenju, IMU je uključen u diferencijalnu dijagnozu hemipareze<sup>33</sup>. Sažeti prikaz simptoma IMU u djece, prikazan je u tablici 2.

Standardni alat za hitnu procjenu težine moždanog udara je Pedijatrijska Ljestvica moždanog udara Nacionalnog instituta za zdravlje – PedNIHSS (*engl.* Pediatric National Institute of Health Stroke Scale)<sup>34</sup>. To je sustav temeljen na rezultatima koji istražuje 11 neuroloških domena: razinu svijesti, „best gaze“ – najbolji položaj, vidnu funkciju, znakove paralize lica, motoriku ruku i nogu, ataksiju, senzorne funkcije, jezik, dizartriju i nepažnju. PedNIHSS ljestvica je procijenjena velikom pouzdanošću ispitivača – dječjih neurologa u multicentričnoj prospektivnoj kohorti iz 2011. godine<sup>34</sup> tablica 3. Klinički prediktori koji su bili značajno povezani s IMU uključivali su: normalan klinički status u tjednu prije prezentacije, slabost ruku i lica i nemogućnost hoda, ali ne i konvulzije i gubitak svijesti<sup>35</sup>.

### Dijagnostički pristup u djece s IMU

Djeca sa suspektim IMU trebaju se hospitalizirati u tercijarnim centrima ili u Specijaliziranim pedijatrijskim centrima/jedinicama za moždani udar, gdje se

TABLICA 3. PEDIJATRIJSKA NIH STROKE SCORE LJESTVICA (PEDIATRIC NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH STROKE SCORE) (ICHORD I SUR, 2011.)

TABLE 3. PEDIATRIC NIH STROKE SCORE (PEDIATRIC NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH STROKE SCORE) (ICHORD ET AL, 2011)

Category	Score	Time	Score
<b>1a. Level of Consciousness (LOC)</b> (Alert, drowsy, etc.)	0 = 1 = 2 = 3 =	Alert Drowsy Stuporous Coma	
<b>1b. LOC Questions</b> (Month, age)	0 = 1 = 2 =	Answers both correctly Answers one correctly Incorrect	
<b>1c. LOC Commands</b> (Open/close eyes, make fist & let go)	0 = 1 = 2 =	Obeys both correctly Obeys one correctly Incorrect	
<b>2. Best Gaze</b> (Eyes open - pt follows examiner's fingers or face)	0 = 1 = 2 =	Normal Partial gaze palsy Forced deviation	
<b>3. Visual</b> (Introduce visual stimulus/threat to pt's visual field quadrants. Cover 1 eye and hold up fingers in all 4 quadrants.)	0 = 1 = 2 = 3 =	No visual loss Partial hemianopsia Complete hemianopsia Bilateral hemianopsia	
<b>4. Facial Palsy</b> (Show teeth, raise eyebrows and squeeze eyes tightly shut.)	0 = 1 = 2 = 3 =	Normal Minor Partial Complete	
<b>5a. Motor Arm - Left</b> (Elevate extremity to 90 degrees and score drift/movement. Count to 10 out loud and use fingers for visual cue.)	0 = 1 = 2 = 3 = 4 = NT =	No drift Drift Can't resist gravity No effort against gravity No movement Amputation, joint fusio (Explain)	
<b>5b. Motor Arm - Right</b> (Elevate extremity to 90 degrees and score drift/movement. Count to 10 out loud and use fingers for visual cue.)	0 = 1 = 2 = 3 = 4 = NT =	No drift Drift Can't resist gravity No effort against gravity No movement Amputation, joint fusion (Explain)	
<b>6a. Motor Leg - Left</b> (Elevate extremity to 30 degrees and score drift/movement. Count to 5 out loud and use fingers for visual cue.)	0 = 1 = 2 = 3 = 4 = NT =	No drift Drift Can't resist gravity No effort against gravity No movement Amputation, joint fusion	
<b>6b. Motor Leg - Right</b> (Elevate extremity to 30 degrees and score drift/movement. Count to 5 out loud and use fingers for visual cue.)	0 = 1 = 2 = 3 = 4 = NT =	No drift Drift Can't resist gravity No effort against gravity No movement Amputation, joint fusion (Explain)	
<b>7. Limb ataxia</b> (Finger to nose, heel down shin)	0 = 1 = 2 =	Absent Present in one limb Present in two limbs	
<b>8. Sensory</b> (Pin prick to face, arms, trunk, and legs -compare sharpness side to side, or no feeling at all.)	0 = 1 = 2 =	Normal Partial loss Severe loss	
<b>9. Best Language</b> (Name items, describe picture, and read sentences. Don't forget glasses if they normally wear them.)	0 = 1 = 2 = 3 =	No aphasia Mild to moderate aphasia Severe aphasia Mute	
<b>10. Dysarthria</b> (Evaluate speech clarity by pt reading or repeating words on list.)	0 = 1 = 2 = NT	Normal articulation Mild to moderate dysarthria Near to unintelligible or worse Intubated or other physical barrier	
<b>11. Extinction and Inattention</b> (Use information from prior testing or double simultaneous stimuli testing to identity neglect, Face, arms, legs and visual fields.) NT = Not Testable acceptable as noted above	0 = 1 = 2 =	No neglect Partial neglect Complete neglect	
<b>TOTAL SCORE:</b>			

TABLICA 4. OSNOVNA EVALUACIJA DJECE S IMU (MODIFICIRANO PREMA FERRIERO I SUR. AHA/ASA 2019.)

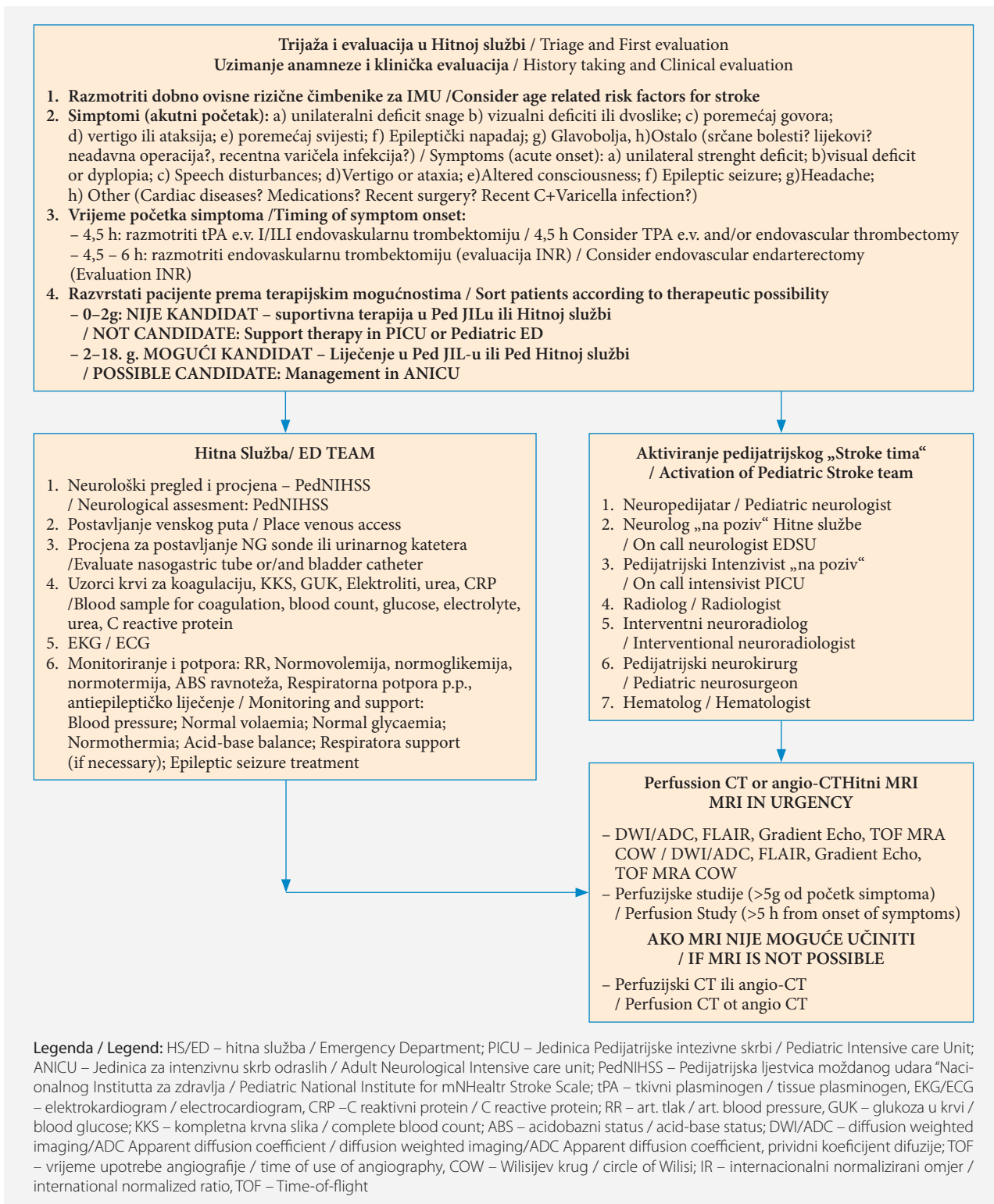
TABLE 4. BASIC EVALUATION OF CHILDREN WITH AIS (MODIFIED ACCORDING TO FERRIERO ET AL. AHA/ASA 2019)

Kategorija / Category	Najčešći uzroci / The most common causes	Ispitivanje / Examination
Potvrda IMU / AIS confirmation	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ishemija / Ischemia</li> <li>• Stanja koja oponašaju ishemiju (migrena) / Ischemia mimics (migrena)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MR mozga (DWI, FLAIR, GRE ili SWI, T1 i T2; T1 nakon gadolinija, DTI, pCASL tehnike) / Brain MRI (DWI, FLAR, GRE, SWI, T1 and T2; T1 after gadolinium, DTI, pCASL)</li> </ul>
Arteriopatije / Arteriopathies	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ekstrakranijska disekcija / Extracranial dissection</li> <li>• FCA I (Fokalna cerebralna arteriopatija ishemijska) / FCA I (Focal cerebral arteriopathy ischemic)</li> <li>• FCA d (Fokalna cerebralna arteriopatija disekcijska) / FCAd (Focal cerebral arteriopathy dissected)</li> <li>• Moyamoya / Moyamoya</li> <li>• Takayasu arteritis / Takayasu arteritis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MR mozga 3-D-TOF i MRA vrata s/bez kontrasta (gadolinijem) / Brain MR 3-D-TOF and MRA of the neck with or without gadolinium contrast</li> <li>• AWI (snimanje arterijske stijenke) ili CTA glave i vrata (ne raditi nakon izlaganja radijaciji i iv.kontrastu) / Arterial wall imaging or Computed Tomography head and neck (no do after radiation exposition)</li> </ul>
Kardiološki uzroci / Cardiac causes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PFO – kontroverzna uloga kao uzroka IMU u djece / PFO – controversial role as cause of AIS in childhood</li> <li>• Kongenitane srčane anomalije / Congenital heart diseases</li> <li>• Stečene srčane anomalije / Acquired heart diseases</li> <li>• Aritmija / Arrhythmia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Transtorakalni UZV srca s “bubble study” / Transthoracic Heart US with “bubble study”</li> <li>• EKG i telemetrija (hospitalno) / Electrocardiogram and telemetry (in-hospital)</li> <li>• Dopler svih ekstremiteta u kriptogenom IMU s pozitivnom “bubble study” / Doppler all extremities in cryptogenic AIS with positive “bubble” study</li> </ul>
Trombofilija / Thrombophilia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nasljedna trombofilija / Congenital thrombophilia</li> <li>• Stečena trombofilija / Acquired Thrombophilia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• KKS, GUK, AST, ALT, GGT, urea, kreatinin, CK, LDH, Lipigogram / CBC, Glucosae, Aspartat aminotransferasis, alanine aminotransferasis, Creatin Kinasis, Lactat dehidrogenasis, Lypids</li> <li>• Toksikološki skrining / Toxicological screening</li> <li>• Faktor V Leiden / Factor V Leiden</li> <li>• Faktor II G20210A / Factor II G20210A</li> <li>• Protein C/Protein S / Protein C/Protein S</li> <li>• Antitrombin AT III mutacija / Antithrombin III mutation</li> <li>• Lupus Antikoagulant / Lupus anticoagulant</li> <li>• Antikardiolipinska antitijela IgG/IgM / Anticardiolipin antibodies IgG/IgM</li> <li>• Anti beta glikoprotein antitijela IgG/IgM / Anti beta glycoprotein antibodies IgG/IgM</li> <li>• Homocistein / Homocystein</li> <li>• Lipoprotein (a) / Lypoprotein (a)</li> </ul>
Upala / Inflammation	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sistemska lupus eritematodes / Systemic lupus erithematodes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SE / Sedimentation rate</li> <li>• CRP / C reactive protein</li> <li>• ANA / Antinuclear antibodies</li> </ul>

**Legenda uz tablicu 4. / Legend to table 4.:** AHA/ASA – American Heart Association/American Stroke Association; 3-D (trodimenzionalni / trodimenzional); ANA – antinuklearna antitijela / antinuclear antibodies; KKS/CBC – kompletna krvna slika / complete blood counts, CRP – C reaktivni protein / C reactive protein; CTA – kompjutorizirana tomografska angiografija / computed tomographic angiography; DTI – difuzijski tenzor imaging / diffusion tensor imaging; DWI – difuzijska ponderirana slika / diffusion Weightd imaging; SE – sedimentacija eritrocita / sedimentation rate; FLAIR – Fluid atenuirani inverzijski oporavak / Fluid attenuated inversion repair; MRA – magnetska angiografija / magnetis angiography; pCASL pseudo-kontinuirano označavanje arterijskog spina / pseudo-continued arterial spin labeling; FCA – otvoreni foramen ovale, SWI – ponderirana slika osjetljivosti / susceptibility weighted imaging; TOF – vrijeme leta / Time of flight; TTE – transtorakalni ehokardiogram / transthoracal echocardiogram

prije prijema u Jedinicu intenzivnog liječenja (JIL) treba učiniti obrada po protokolu za MU. Temelj dobre kliničke prakse je standardizirani ABCDE pristup (prema European Resuscitation Council – ERC; ili European Pediatric Advanced Life Support – EPALS)<sup>36</sup>, zatim hitni neuropedijatrijski pregled, postavljanje intravenskog puta radi dijagnostičkih laboratorijskih pretraga i provođenja terapije, te akutna slikovna obrada, s primarnim ciljem: “Vrijeme je mozak”. To znači napraviti obradu što je brže moguće zbog ograničenog „vremenskog prozora“ za terapijsku rekanalizaciju:

intravensku trombolitičku terapiju i/ili mehaničku trombektomiju<sup>22</sup>. Neurointenzivna skrb treba započeti odmah nakon prijema bolesnika, a ima za cilj smanjiti potencijalno sekundarno oštećenje optimalizacijom perfuzije i sprječavanjem oslobađanja slobodnih kisikovih radikala, održavanjem normotenzije, normokapnije, normalne zasićenosti kisikom, normoglikemije i normotermije, te liječenjem konvulzija<sup>3,5,16,22</sup>. Od slikovnih pretraga mozga, „zlatni standard“ u djece je magnetska rezonancija (MR) mozga. Zbog rizika od moždane arteriopatije i arterijske disekcije, preporuča

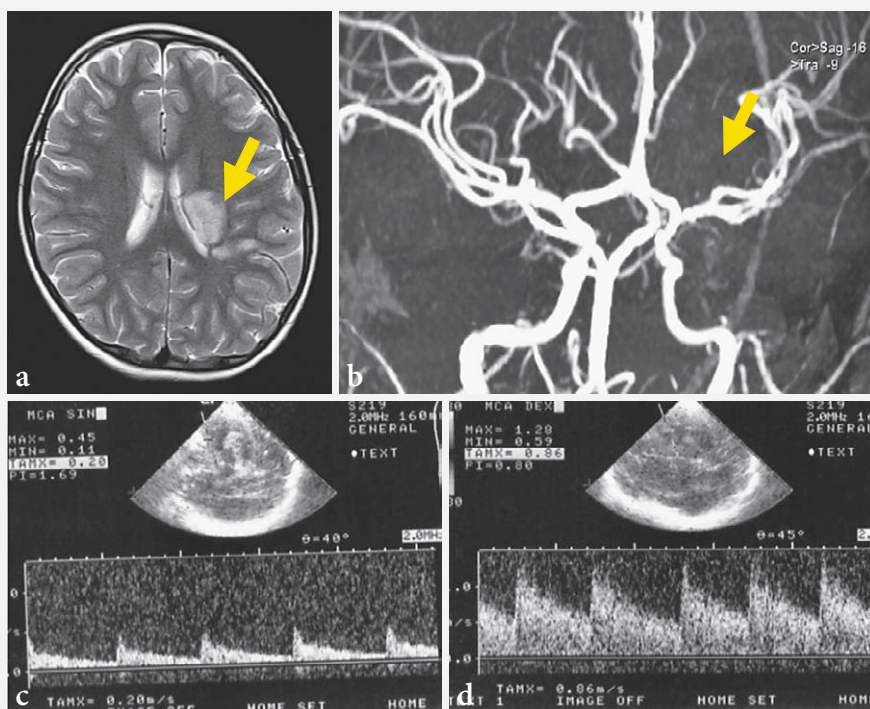


SLIKA 1. TRIJAŽA I EVALUACIJA U HITNOJ SLUŽBI (PREMA MASTRANGELO I SUR 2022)

FIGURE 1. TRIAGE AND EVALUATION IN THE EMERGENCY DEPARTMENT (ACCORDING TO MASTRANGELO ET AL 2022.)

se napraviti i MR mozga i vrata s tehnikama: DWI (*engl.* diffusion weighted imaging), FLAIR (*engl.* fluid attenuated inversion recovery), SWI (*engl.* susceptibility weighted imaging) MRI pulsna sekvenca, te mag-

netsku angiografiju (MRA) glave i vrata. U situacijama kad MRA nije dostatna za dijagnozu vertebralne arterijske disekcije, potrebno je napraviti digitalnu subtrakcijsku angiografiju (DSA). Kompresija vertebralne



SLIKA 2. MR i MRA MOZGA U 9.G. DJEVOJČICE S IMU U PODRUČJU LIJEVE SREDNJE MOŽDANE ARTERIJE (STRAŽNJI KRAK KAPSULE INTERNE) (STRELICA NA SLICI 1A); (MR ANGIOGRAFIJA SLIKA 1B) POKAZUJE IZOSTANAK NORMALNOG GRANANJA LIJEVE SREDNJE MOŽDANE ARTERIJE (LS OGRANAKA LIJEVO) (SLIKA 1C) POKAZUJE HIPOPERFUZIJU U LIJEVOJ SREDNJOJ MOŽDANOJ ARTERIJI (KOJA JE U ODNOSU NA DESNU – SLIKA 1D., VRLO ATENUIRANOG PROTOKA REGISTRIRANOG TRANSKRANIJSKIM OBOJENIM DOPLEROM)

FIGURE 2. MR AND MRA OF THE BRAIN IN A 9 YEAR OLD GIRL WITH ISCHEMIC STROKE IN THE AREA OF THE LEFT MIDDLE CEREBRAL ARTERY (POSTERIOR ARM OF THE INTERNAL CAPSULE – ARROW IN FIGURE 1A); (FIGURE 1B) SHOWS THE ABSENCE OF NORMAL BRANCHING OF THE LEFT MIDDLE CEREBRAL ARTERY (LS BRANCHES LEFT – MR ANGIOGRAPHY) (FIGURE 1C) SHOWS HYPOPERFUSION IN THE LEFT MIDDLE CEREBRAL ARTERY (WHICH, COMPARED TO THE RIGHT MIDDLE CEREBRAL ARTERY –FIGURE 1D, SHOWS A VERY ATTENUATED FLOW REGISTERED BY TRANSCRANIAL COLOR DOPPLER SONOGRAPHY)

arterije u razini C1 i C2 za vrijeme rotacije glave, rizičan je čimbenik za disekciju, pa neki autori preporučuju napraviti i dinamički imaging<sup>29,33,37</sup>. Nedavna studija istraživala je korisnost snimanja arterijske stijenke (*engl.* Arterial Wall Imaging – AWI) u prepoznavanju i razlikovanju arteriopatskih podtipova u djece s arterijskim ishemijskim moždanim udarom. Njihovi nalazi upućuju na to da AWI može biti korisna metoda nakon utvrđenih abnormalnih vaskularnih nalaza na standardnim slikama poput MRA, no potrebna su daljnja istraživanja kako bi se utvrdila stvarna vrijednost ove slikovne pretrage<sup>33,38</sup>. Transkranijskim obojenim doplerom se mogu vizualizirati promjene na krvnim žilama (npr. segmentna suženja i proširenja u djece s cerebrovaskularnim anomalijama) koje mogu uzrokovati arterijsku disekciju velikih moždanih arterija<sup>27</sup>. “Hiperakutni MRI protokoli” koji uključuju DWI sekvence i ADC (*engl.* Apparent diffusion coefficient) mape, koriste se u djece i vrijedan su pokazatelj smanjene difuzije u zahvaćenim arterijskim područjima. Perfuzijske MRI tehnike, kao što su ASL sekvence (*engl.* Arterial spin labeling), služe za mjerenje relativnog pro-

toka i volumena cerebralne krvi i otkrivaju područja ishemijske bez uporabe kontrastnog sredstva. Dokazano je da ASL korelira sa stupnjem stenoze, mjestom infarkta, restrikcijom difuzije i koristi se za praćenje volumena infarkta<sup>16</sup>. Trijaža i evaluacija djece s IMU u Hitnoj službi, prikazana je u tablici 4. i na slici 1. Na slici 2. prikazane su slikovne pretrage mozga u 9-godišnje djevojčice s IMU u području srednje moždane arterije lijevo.

### Liječenje IMU u djece

Tijekom akutnog IMU u djece, ireverzibilno oštećenje mozga nastaje unutar nekoliko minuta do sati od arterijske okluzije. Vrijeme do ireverzibilnog oštećenja moždanog tkiva je kraće u središnjoj jezgri infarkta, a duže u okolnoj penumbra zoni u kojoj kolateralne arterije mogu nastaviti perfundirati tkivo. Neuroprotektivno specifično liječenje ima za cilj povećati preživljavanje moždanog tkiva u penumbri<sup>3</sup>.

Specifično liječenje IMU u djece, temelji se na podacima o liječenju odraslih i uključuje intravensku, intraarterijsku trombolizu (tkivnim aktivatorom plaz-



minogena = tPA – Alteplaza) i mehaničku/endovaskularnu trombektomiju. Učinkovitost liječenja je izravno proporcionalna kašnjenju početka liječenja (minimalno kašnjenje = bolji ishod) i treba ga započeti u unaprijed definiranim „vremenskim prozorima“. Za intravenski tPA „vremenski prozor“ je 4,5 h, a za intraarterijski tPA i mehaničku trombektomiju je 6 h od pojave simptoma IMU, uz moguće produljenje prozora do 24 h (za mehaničku trombektomiju) u odabranim slučajevima (tromboza bazilarne arterije i srednje moždane arterije). Zbog nedovoljnih podataka idealnog doziranja tPA u djece, jer je TIPS studija (*engl.* Thrombolysis in Pediatric Stroke trial) prerano obustavljena zbog problema s upisom, koristi se način doziranja za odrasle (0,9 mg/kg, pri čemu se 10% ukupne doze primjenjuje kao i.v. bolus tijekom 5 minuta, a ostatak u infuziji tijekom 60 minuta)<sup>3,5,16</sup>. U svakom slučaju, procjena liječenja tPA-om u djece, trebala bi se temeljiti na individualnom pristupu, obzirom na to da se 30–50% djece s IMU može potpuno oporaviti i bez liječenja, a rizik od intervencije bi mogao biti veći od koristi. To je posebno važno u djece s niskim rizikom, predviđenom PedNIHSS-om, koja kvantificira težinu MU koristeći dječju specifičnu verziju „National Institute of Health Stroke Score“<sup>34</sup>.

Prema smjernicama za liječenje IMU u djece i novorođenčadi<sup>3,5,16</sup>, intervenciju treba razmotriti kod djece starije od 2 godine s PedNIHSS  $\geq 6$  i dokazanom okluzijom velike arterije, nakon konzultacije neurologa i endovaskularnog kirurga. Iako je ukupni rizik od simptomatskog intrakranijskog krvarenja nakon intravenskog tPA nizak (oko 2,6%), čak niži u starije djece i mladih odraslih, rizik od intrakranijskog krvarenja je za oko 3,48 veći nakon tPA u usporedbi bez liječenja, ali je bez učinka na bolničku smrtnost<sup>3,22</sup>.

Mehanička endovaskularna trombektomija indicirana je kod djece u kojih su dostupne, embolusom ili trombom okludirane velike krvne žile – bazilarne i srednja moždana arterija. Metoda ima visoki stupanj rekanalizacije, niske rizike kada je izvode iskusni endovaskularni kirurg ili radiolog i odličan klinički ishod (do 87,6% prema modificiranoj Rankin ljestvici)<sup>3,5,16</sup>. Kirurška hemikraniotomija indicirana je u djece s velikim supratentorijskim i cerebelarnim infarkt, gdje specifična terapija (tromboliza i trombektomija) nije bila indicirana ili nije uspjela. Ukupna stopa preživljenja nakon serije dekompresivnih kraniektomija za pedijatrijski IMU, dosegla je 95%, s 59% bolesnika s teškim neurološkim poremećajima<sup>3,5,16</sup>.

Antitrombotska terapija (ATT) niskomolekularnim heparinom (LMWH), indicirana je kao primarna i sekundarna prevencija u djece s IMU. Niskomolekularni heparin je indiciran u djece s arteriopatijom, srčanim bolestima, ekstrakranijskom disekcijom i protrombotskim stanjima tijekom 3–6 mjeseci nakon

IMU. Antiagregacijska terapija Aspirinom u dozi od 3–5 mg/kg TM preporuča se za prevenciju svih ostalih IMU slučajeva uključujući i idiopatske IMU. Rizik od simptomatske i asimptomatske hemoragije nakon antikoagulacijske terapije je 4% odnosno 7%. ATT heparinom je kontraindicirana u akutnoj fazi IMU s hemoragijskom dijatezom, bolestima s krvarenjem i velikim volumenom infarkta, kao i kod Moyamoya bolesti/sindroma, kirurških zahvata unutar 24 h, trombocitopenije ( $<50.000/mm^3$ ) ili anamnezi o heparin induciranoj trombocitopeniji<sup>3,5,16,22</sup>.

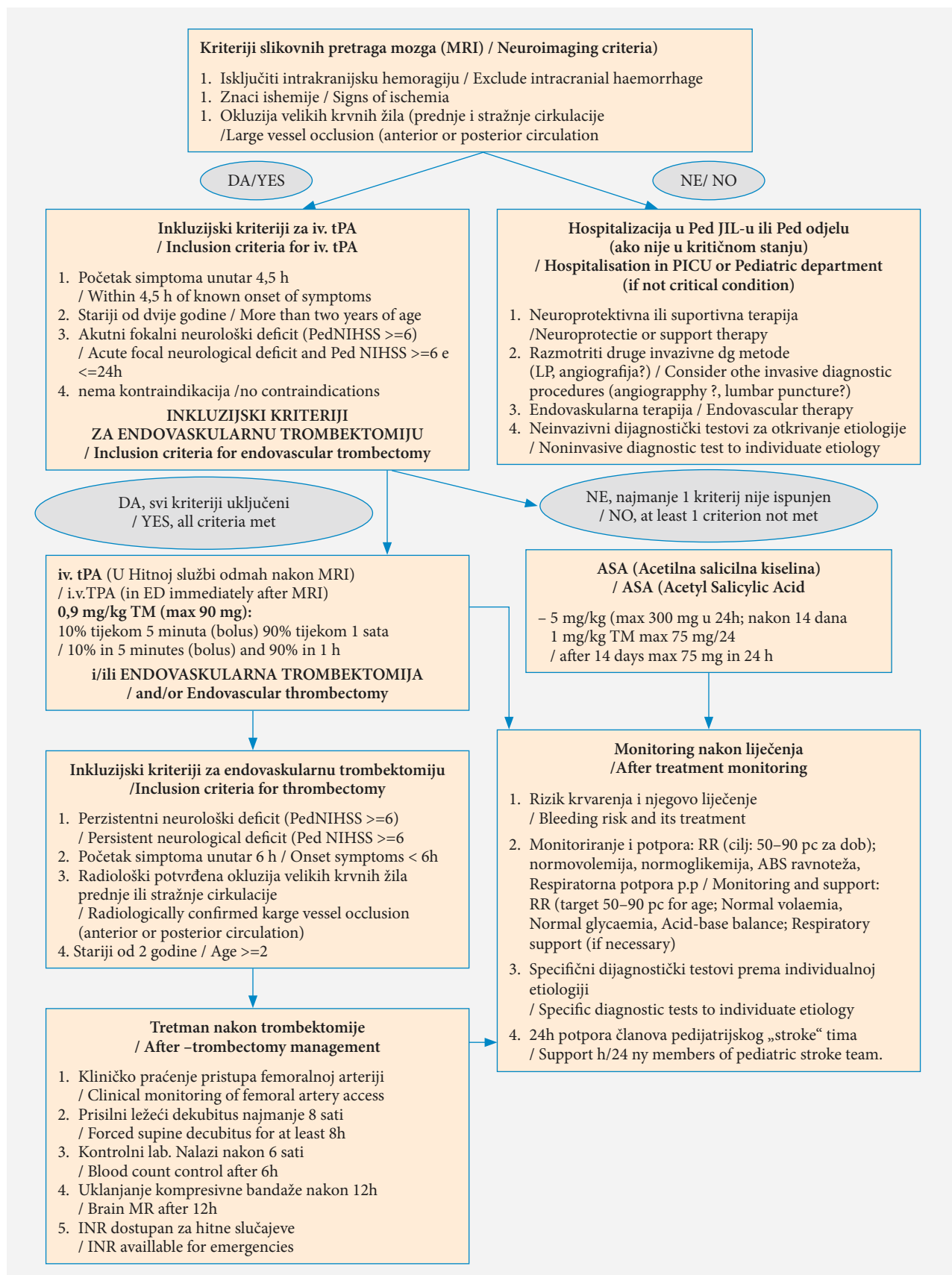
Specifična preventivna terapija indicirana je u selekcioniranim stanjima: transfuzija u djece s anemijom srpastih stanica, L-arginin u djece s MELAS sindromom, agalidaza ili migalastat za Fabryjevu bolest, piridoksin u kombinaciji s folnom kiselinom i vitaminom B12, te nadomjesnom cistinom dijetom u djece s homocistinurijom. Korištenje antikoagulacijske terapije u djece s arterijskom disekcijom i zatvaranjem FOA, kortikosteroida u djece s fokalnom cerebralnom arteriopatijom ili kirurške intervencije kod Moyamoye su još uvijek kontroverzne/ nedorečene<sup>16</sup>.

Većina protokola je donešena multidisciplinarnim timom specijalista pedijatar, pedijatrijskih neurologa, neurologa, specijalista za MU, intervencijskih neuroradiologa, neurokirurga i anesteziologa. Svi protokoli se temelje na tri razine: 1. brzo procjeni pacijenta na mjestu skrbi (odjeli hitne pomoći, jedinice intenzivne njege ili bolnički odjeli), 2. premještaju na Odjel za magnetsku rezonanciju gdje će se provesti „hiperakutni MRI protokoli“ i 3. utvrđivanju podobnosti za rekanalizacijsku terapiju, prema prisustvu/odsustvu uključivih/isključivih kriterija. Primjena navedenih protokola iz više studija, rezultirala je neuroradiološki potvrđenom dijagnozom IMU u gotovo svih bolesnika unutar točnog vremenskog okvira za primjenu akutne rekanalizacijske terapije<sup>3,5,16</sup>. Terapijski protokol IMU u djece prikazan je na slici 3. Druga faza dijagnostičke obrade prikazana je u tablici 5.

### Ishod IMU u djece

Novije studije navode mortalitet od IMU u djece od 2,6–5%. Prema Kanadskom registru IMU, trajni neurološki deficit prisutan je u 60% novorođenčadi i 70% djece, od kojih je blagi prisutan u 36% oboljelih, umjereni u 23% oboljelih i teški u 10% oboljelih. U starije djece neurološki deficiti ostali su uglavnom stabilni (smanjenje je registrirano u njih 16% i porast u 8%), a rekurentni arterijski ishemijski moždani udar ili TIA prijavljeni su u 12% oboljelih<sup>10,16</sup>.

Opisane su i kognitivne promjene u 11–19% djece nakon IMU. Dokazane su niže performanse u izvršnim funkcijama, radnom pamćenju, pažnji, i kognitivnoj fleksibilnosti, neovisno o dobi početka moždanog



SLIKA 3. TERAPIJSKI PROTOKOL U IMU U DJECE (MODIFICIRANO PEMA MASTRANGELO I SUR 2022.)

FIGURE 3. THERAPEUTIC PROTOCOL IN IMU IN CHILDREN (MODIFIED BY MASTRANGELO ET AL. 2022)

TABLICA 5. DIJAGNOSTIČKA OBRADA NAKON AKUTNE FAZE ILI NAKON LIJEČENJA

TABLE 5. DIAGNOSTIC PROCESSING AFTER THE ACUTE PHASE OR AFTER TREATMENT

Dijagnostička obrada (za individualnu etiologiju) nakon akutne faze ili nakon liječenja (Modificirano prema Mastrangelo 2022. lit.16) Diagnostic processing (for individual etiology) after acute phase or after treatment (Modified according to Mastrangelo, 2022.)
<p><b>1. Laboratorijska obrada / Laboratory procedures:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Antitijela aCL, beta 2glikoprotein, Lupus antikoagulant, ANA, ANCA, ds DNA, ENA, C3, C4 komplement / Antibodies aCL, beta 2 glycoprotein, Lupus anticoagulans; ANA, ANCA, ds DNA, ENA, C3, C4 complement</li> <li>Ukupni kolesterol, Trigliceridi, Apolipoprotein (a) / Cholesterol, Triglycerides; Apolipoprotein (a)</li> <li>Homocistein i ostali specifični metabolički testovi (MTHFR, Folna kiselina, Vit B12, laktat, amonijak, sialotransferin, izoelektrično fokusiranje, skrining na Fabryjevu bolest. /Homocystein and other specific metabolic tests (MTHFR, Folic acid, Vit B12, lactate, ammonia, Sialotranspheryn, isoelectric focusing, Screening on Fabry disease</li> <li>Patološki hemoglobin / Patologic haemoglobin</li> <li>Skrining na trombofilije / Screening for thrombophilia</li> <li>Test na trudnoću / Pregnancy test</li> <li>Anti Xa / Anti Xa</li> </ol> <p><b>2. Konzultacije / Consultations:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>kardiologa (EKG, Transtorakalno UZV srca, p.p. Transezofagusni UZV srca / Cardiologist (ECG, Transthoracal heart US, Transesophageal hear US;</li> <li>Infektologa (razmotriti potrebu za lumbalnu punkciju kod sumnje na meningoencefalitis) / Infectologist (Consider need for lumbar puncture in suspected meningoencephalitis)</li> </ul> <p><b>3. Ostalo (ako je indicirano) / (Other if indicated):</b> EEG-elektroencefalogram) / EEG: electroencephalogram VEP-vidni evocirani potencijali / Visual evoked potentials</p>

**Legenda / Legend:** aCL – antikardiolipinsko antitijelo / anticardiolipin antibody; ANA – antinuklearno antitijelo / antinuclear antibody; ANCA – antineutrofilna citoplazmatska antitijela / antineutrophil cytoplasmatic antibodies, dsDNA – antitijela na dvostruku uvojnicu ds –DNA / antibodies to double-stranded ds –DNA, ENA – ekstraktibilni nuklearni antigeni / extractybil nuclear antibodies, MTHFR – metilen tetrahidrofolat reduktaza / metilen tetrahidrofolat reductasis, UZV – ultrazvuk / ultrasonography, EKG/ECG elektrokardiogram / electrocardiogram

udara ili značajkama oštećenja<sup>18</sup>. Pronađena je korelacija između frontoparijetalnih mrežnih veza u mirovanju i izvršnih funkcija, sugerirajući da bi oštećenje izvršnih funkcija u djece nakon moždanog udara moglo biti posljedica smanjenja međuhemisfernih veza frontoparijetalne mreže. Dakle, ne samo mjesto lezije već i specifični mrežni prekidi mogu utjecati na kognitivne ishode nakon moždanog udara. Ovaj aspekt trebalo bi dodatno istražiti u pedijatrijskoj populaciji<sup>39</sup>.

### Zaključak

Iako incidencija IMU u djece tijekom proteklih desetljeća raste, ukupna smrtnost povezana s IMU-om se smanjuje. To je posljedica provođenja protokola za IMU u djece, smjernica za dijagnosticiranje moždanog

udara u djece (prvenstveno magnetske rezonancije), uspostave pedijatrijskih centara za moždani udar i specifične terapije za visokorizične bolesnike s IMU. Glavni cilj je rano prepoznavanje IMU, standardizirani pristup i rana terapija (individualni pristup od slučaja do slučaja) u visokorizičnih pacijenata. Neaterosklerotske arteriopatrije su najčešći uzrok IMU u djetinjstvu i predstavljanju najvažniji prediktor rekurentnog IMU u djece. Nove longitudinalne i multicentrične studije će vjerojatno pridonijeti boljem razumijevanju infektivnih, parainfektivnih i upalnih mehanizama IMU u djetinjstvu i razvoju prediktivnih biomarkera progresije bolesti.

### LITERATURA

- WHO. MONICA Project Principal Investigators. The World Health Organization Monica Project (monitoring trends and determinants in cardiovascular disease): A major international collaboration. *J. Clin. Epidemiol.* 1988, 41, 105–114.
- Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors J, Culpebras i sur. An Updated Definition of Stroke for the 21st Century. *Stroke* 2013, 44, 2064–2089. doi: 10.1161/STR.0b013e318296aeca. Epub 2013 May 7
- Ferriero DM, Fullerton H, Bernard TJ, Billingham L, Daniels SR, DeBaun MR i sur. Management of Stroke in Neonates and Children: A Scientific Statement From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2019, 50, e51–e96 DOI: 10.1161/STR.000000000000183.
- Lynch JK, Hirtz DG, DeVeber G, Nelson KB. Report of the National Institute of Neurological Disorders and Stroke Workshop on Perinatal and Childhood Stroke. *Pediatrics*.2002; 109(1):116–23. doi: 10.1542/peds.109.1.116. doi: 10.1542/peds.109.1.116
- Rivkin MJ, Bernard TJ, Dowling MM, Amlie-Lefond C. Guidelines for Urgent Management of Stroke in Children. *Pediatr. Neurol.* 2016, 56, 8–17. doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2016.01.016
- Rodan L, McCrindle BW, Manlhiot C, MacGregor DL, Askalan R, Moharir M et al. Stroke recurrence in children with congenital heart disease. *Ann. Neurol.* 2012, 72, 103–111. https://doi.org/10.1002/ana.23574
- Goldenberg NA, Bernard TJ, Fullerton HJ, Gordon A, de Veber G. Antithrombotic treatments, outcomes, and prognostic factors in acute childhood onset arterial ischaemic stroke: A multicentre, observational, cohort study. *Lancet Neurol.* 2009; 8:1120–7. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70241-8.
- Kissela BM, Khoury JC, Alwell K, Moomaw CJ, Woo D, Adeoye i sur. Age at stroke: Temporal trends in stroke incidence in a large, biracial population. *Neurology* 2012, 79, 1781–1787. doi: 10.1212/WNL.0b013e318274041d.
- Golomb MR, Fullerton HJ, Nowak-Gottl U, DeVeber G. Male predominance in childhood ischemic stroke: Findings from the international pediatric stroke study. *Stroke* 2009;40: 52–57. doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.521203
- DeVeber GA, Kirton A, Booth FA et al. Epidemiology and outcomes of arterial ischemic stroke in children: the Canadian Pediatric Ischemic Stroke Registry. *Pediatr Neurol.* 2017;69: 58–70 5. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2017.01.016. Epub 2017 Jan 2

11. Gerstl L, Weinberger R, Heinen F *i sur.* Arterial ischemic stroke in infants, children, and adolescents: results of a Germany wide surveillance study 2015–2017. *J Neurol*, 2019; 266(12):2929–2941. doi: 10.1007/s00415-019-09508-5. Epub 2019 Aug 23.
12. Rambaud T, Legris N, Bejot B *i sur.* Acute ischemic stroke in adolescents. *Neurology* 2020. 94:e1–e12. doi: 10.1212/WNL.0000000000008783. Epub 2019 Dec 12.
13. Grunt S, Mazenauer L, Buerki SE, *i sur.* Incidence and outcomes of symptomatic neonatal arterial ischemic stroke. *Pediatrics*, 2015;135(5):e1220–e1228 doi: 10.1542/peds.2014-1520.
14. Mallick A, Ganesan V, Kirkham FJ *i sur.* Childhood arterial ischaemic stroke incidence, presenting features, and risk factors: a prospective population-based study. *Lancet Neurol*, 2014. 13:35–43. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70290-4. Epub 2013 Dec 2.
15. Giroud M, Lemesle M, Madinier G, Manceau E, Osseby GV, Dumas R. Stroke in children under 16 years of age. Clinical and etiological difference with adults. *Acta Neurol. Scand.* 2009;96:401–406. doi: 10.1111/j.1600-0404.1997.tb00306.x.
16. Mastrangelo M, Giordo L, Ricciardi G, De Michele M, Toni D, Leuzzi V. Acute Ischemic Stroke in childhood: a comprehensive review. *European Journal of Pediatrics*, 2022;181:45–58. doi.org/10.1007/s00431-021-04212-x
17. Felling RJ, Rafay MF, Bernard TJ *i sur.* Predicting recovery and outcome after pediatric stroke: results from the international pediatric stroke study. *Ann Neurol*, 2020. 87(6):840–852. doi: 10.1002/ana.25718. Epub 2020 Apr 6.
18. Mackay MT, Steinlin M. Recent developments and new frontiers in childhood arterial ischemic stroke. *Int J Stroke*, 2019; 14(1):32–43. DOI: 10.1177/1747493018790064.
19. DeVeber G, Kirkham F, Shannon K *i sur.* Recurrent stroke: the role of thrombophilia in a large international pediatric stroke population. *Haematologica* 2019;104(8):1676–1681. doi: 10.3324/haematol.2018.211433. Epub 2019 Jan 24.
20. Fullerton HJ, Wintermark M, Hills NK *i sur.* Risk of recurrent arterial ischemic stroke in childhood: a prospective international study. *Stroke* 2016;47:53–59.
21. Asakai H, Stojanovski B, Galati JC, Zannino D, Cardamone M, Hutchinson D *i sur.* Risk factors for peri-procedural arterial ischaemic stroke in children with cardiac disease. *Pediatr Cardiol*, 2017. 38:1385–1392. doi: 10.1007/s00246-017-1674-x. Epub 2017 Jul 11.
22. Klučka J, Klabusayova E, Musilova T, Kramplova T, Skriškovska T, Kratochvil M *i sur.* Pediatric Patient with Ischemic Stroke: Initial Approach and Early management. *Children*, 2021;8:649. doi: 10.3390/children8080649.
23. Lam K, Lee JH, Cheng P, Ajani Z, Salem MM, Sangha N. Pediatric stroke associated with a sedentary lifestyle during the SARS-CoV-2 (COVID-19) pandemic: A case report on a 17-year-old. *Neurol. Sci.* 2021, 42, 21–23. doi.org/10.1007/s10072-020-04857-w.
24. Tiwari L, Shekhar S, Bansal A, Kumar S. COVID-19 associated arterial ischaemic stroke and multisystem inflammatory syndrome in children: A case report. *Lancet Child Adolesc. Health* 2021, 5, 88–90. tps://doi.org/10.1016/S2352-4642(20)30314-X.
25. Beslow LA, Msc ABL, Fox CK, Kossorotoff M, Zambrano YCZ, Hernández-Chávez M *i sur.* Pediatric Ischemic Stroke: An In-frequent Complication of SARS-CoV-2. *Ann. Neurol.* 2020; 89:657–65. doi.org/10.1002/ana.25991.
26. Armstrong-Wells J, Grimes B, Sidney S, Kronish D, Shiboski S, Adams R *i sur.* Utilization of TCD screening for primary stroke prevention in children with sickle cell disease. *Neurology* 2009, 72, 1316–1321. doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181a110da
27. Vukasović R, Pintarić M, Đuranović V, Lovrenčić-Huzjan A. Intracranial Fibromuscular Dysplasia in a Male Child Presented by Middle Cerebral Artery Dissection and Stroke. *Archives of Psychiatry Research.* 2023;59:137-140 DOI: 10.20471/may.2023.59.01.20
28. Baltensperger A, Mirsky D, Maloney J, Neuburger I, Fenton L, Bernard T *i sur.* Cost and Utility of Routine Contrast-Enhanced Neck MRA in a Pediatric MRI Stroke Evaluation Protocol. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2019;40:2143–5. doi.org/10.3174/ajnr.A6315
29. Nash M, Rafay MF. Craniocervical Arterial Dissection in Children: Pathophysiology and Management. *Pediatr. Neurol.* 2019;95:9–18. doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2019.01.020
30. Aroor S, Singh R, Goldstein LB. BE-FAST (Balance, Eyes, Face, Arm, Speech, Time) Reducing the Proportion of Strokes Missed Using the FAST Mnemonic Stroke, 2017;48:479–481. doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.015169
31. deVeber GA, Kirton A, Booth FA, Yager JY, Wirrell EC, Wood E *i sur.* Epidemiology and Outcomes of Arterial Ischemic Stroke in Children: The Canadian Pediatric Ischemic Stroke Registry. *Pediatr. Neurol.* 2017;69:58–70. doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2017.01.016
32. Lehman LL, Beslow LA, Steinlin M, Kossorotoff M, Mackay MT. What Will Improve Pediatric Acute Stroke Care? *Stroke* 2019;50:249–56. DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.022881.
33. Rawanduzy CA, Earl E, Mayer G, Lucke-Wold B. Pediatric Stroke: A Review of Common Etiologies and Management Strategies. *Biomedicine* 2023;11:2. https://doi.org/10.3390/biomedicine11010002
34. Ichord RN, Bastian RBA, Abraham L, Askalan R, Benedict S, Bernard TJ *i sur.* Interrater Reliability of the Pediatric National Institutes of Health Stroke Scale (PedNIHSS) in a Multicenter Study. *Stroke.* 2011;42:613–617. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.607192.
35. Mackay MT, Yock-Corrales A, Churilov L *i sur.* Differentiating childhood stroke from mimics in the emergency Department. *Stroke*, 2016;47:2476–2481. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.014179
36. Van de Voorde P, Turner NM, Djakow J, De Lucas N, Martinez-Mejias A, Biarent D *i sur.* European Resuscitation Council Guidelines 2021: Paediatric Life Support. *RESUSCITATION* 2021;161:327–87.
37. Rollins N, Braga B, Hogge A, Beavers S, Dowling M. Dynamic Arterial Compression in Pediatric Vertebral Arterial Dissection. *Stroke* 2017, 48, 1070–1073. DOI: 10.1161/STROKEAHA.116.016236.)
38. Dlamini N, Yau I, Muthusami P, Mikulis DJ, Elbers J, Slim M *i sur.* Arterial Wall Imaging in Pediatric Stroke. *Stroke* 2018; 49:891–8. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.019827.
39. Rivella C, Viterbori P. Executive function following pediatric stroke. A systematic review *Child Neuropsychol.* 2021;27: 209–231. doi: 10.1080/09297049.2020.1820472.