

Udar niedokrwienny mózgu w populacji dziecięcej — czynniki ryzyka oraz przebieg kliniczny

Arterial ischemic stroke in childhood: risk factors and clinical presentation

Ewa Pilarska¹, Ilona Kopyta²

¹Klinika Neurologii Rozwojowej, Katedra Neurologii, Gdański Uniwersytet Medyczny

²Katedra i Klinika Neurologii Dziecięcej, Wydział Nauk Medycznych w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

STRESZCZENIE

Udar niedokrwienny mózgu w populacji dziecięcej jest zaliczany do schorzeń rzadko występujących, a jego częstość ocenia się na około 3 nowe zachorowania na 100 000 dzieci w ciągu roku. Pomimo rzadkiego występowania tego schorzenia u dzieci nadal choroby naczyń mózgowych znajdują się jednak wśród 10 najczęstszych zgonów w populacji pediatrycznej, a większość pacjentów, którzy przeżywają ostry okres choroby, prezentuje trwałe deficyty neurologiczne, głównie pod postacią deficytów motorycznych, zaburzeń mowy o charakterze afazji, trudności szkolnych, padaczki poudarowej, a u najmłodszych dzieci — opóźnienia rozwoju psychoruchowego. Czynniki usposabiające do wystąpienia udaru dziecięcego są bardzo liczne, a wśród nich wyróżnia się następujące grupy: arteriopatie naczyń mózgowych, wrodzone i nabyte choroby serca, stany sprzyjające nadkrzepliwości (trombofilia), a także urazy i zatrucia. Obraz kliniczny ostrej fazy udaru dziecięcego zależy od wieku pacjenta oraz lokalizacji i rozległości niedokrwienia; najczęstsza lokalizacja to przedni krąg unaczynienia mózgowia, a dominujące objawy stanowią: niedowłady kończyn, afazja, zaburzenia widzenia, a także bóle głowy i zaburzenia świadomości.

Forum Medycyny Rodzinnej 2021, tom 15, nr 2, 81–87

Słowa kluczowe: udar niedokrwienny mózgu, dzieci, czynniki ryzyka, niedowład, afazja, przemijający atak niedokrwienny

ABSTRACT

Arterial ischemic stroke (AIS) in children is a rare condition and its' frequency is estimated at approximately 3 new-onsets in 100 000 pediatric population a year. Even if the AIS frequency in children is low still the cerebrovascular disease are located in ten most frequent death causes in children. In the children who survive AIS the permanent consequences, like motor deficits, speech problems (aphasia), school problems, post-stroke epilepsy, and

Adres do korespondencji:

Ewa Pilarska
Klinika Neurologii Rozwojowej
Katedra Neurologii GUMed
ul. Dębinki 7, 80–349 Gdańsk
e-mail: pilar@gumed.edu.pl

Copyright © 2021 Via Medica
ISSN 1897–3590
e-ISSN 1897–7839

**”
Rozpoznanie udaru
mózgu u dzieci jest
znacznie opóźnione,
co wynika z małej
świadomości
społeczeństwa, w tym
również lekarzy o jego
występowaniu również
u dzieci**

in the youngest children- psychomotor developmental delay. The pediatric AIS risk factors are numerous and they are divided into subgroups: arteriopathies, congenital and aquired heart diseases, prothrombotic states (thrombophilia), traumas and intoxications. Clinical presentation of the patient in acute phase of the disease depends on the ischemic focus location and its size; the most common location of brain lesion in pediatric AIS patients is within anterior part of brain circulation, and the most common symptoms are extremities pareses, aphasia, visual deficits as well as headaches and consciousness disturbances.

Forum Medycyny Rodzinnej 2021, tom 15, nr 2, 81–87

Key words: arterial ischemic stroke, children, risk factors, hemiparesis, aphasia, transient ischemic attack

WSTĘP

Udar mózgu jest stanem zagrożenia życia i powinien być traktowany, zarówno w przypadku osób dorosłych, jak i dzieci, jako stan wymagający natychmiastowej hospitalizacji, diagnostyki i leczenia. Stwierdzenie „czas to mózg” używane dla wielu chorób w neurologii, powinno stać się ważnym wezwaniem dla populacji dziecięcej. Wyniki badań prowadzonych na całym świecie pokazują, że rozpoznanie udaru mózgu u dzieci jest znacznie opóźnione, co wynika z małej świadomości społeczeństwa, w tym również lekarzy o jego występowaniu również u dzieci. Należy podkreślić, że udar mózgu może wystąpić w każdym wieku, zarówno u noworodka, dziecka starszego, jak i osoby dorosłej.

U dzieci udary, zwłaszcza niedokrwienne mózgu (AIS, *arterial ischemic stroke*), występują znacznie rzadziej niż u osób dorosłych, co wiąże się przede wszystkim z innymi czynnikami ryzyka, przyczynami prowadzącymi do ich wystąpienia.

Światowa Organizacja Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) określa, że „udar mózgu jest to zespół kliniczny charakteryzujący się nagłym wystąpieniem objawów ogniskowych lub uogólnionych zaburzeń czynności mózgu, które utrzymują się — jeśli nie spowodują wcześniej zgonu — dłużej niż 24 godziny i nie mają innej przyczyny niż naczyniowa” [1].

Organizacje *American Heart Association/American Stroke Association* (AHA/ASA)

zwracają uwagę przy określaniu definicji udaru na obecność zmian w badaniu obrazowym.

Według definicji AHA/ASA z 2015 roku AIS jest związany z nagłym pojawieniem się ogniska dokonanego zawału widocznego w badaniu obrazowym, bądź wiąże się z objawami ogniskowymi, utrzymującymi się przez przynajmniej 24 godziny lub prowadzącymi w krótszym czasie do zgonu [2].

Pierwsze opisy dotyczące chorób naczyniowych mózgu u dzieci pochodzą z około 1875 roku. Ich autorzy to tacy badacze, jak: Thomas Barlow, Aletta Jacobs, Luther Emmett Holt. W kolejnych latach ukazywały się nowe prace, badania i nadal są prowadzone [3].

Mózg jest zaopatrywany przez dwie tętnice szyjne wewnętrzne (ICA, *internal carotid artery*) oraz dwie tętnice kręgowie (*vertebral artery*), które są ze sobą powiązane poprzez koło tętnicze mózgu (Willisa). Do pozostałych większych tętnic zaopatrujących mózg należą: tętnica przednia mózgu (ACA, *anterior cerebral artery*), tętnica środkowa mózgu (MCA, *middle cerebral artery*), tętnica podstawna (BA, *basilar artery*) powstała z połączenia prawej i lewej tętnicy kręgowej, tętnica tylna mózgu (PCA, *posterior cerebral artery*) [4].

Żyły mózgowia odprowadzają krew do zatok żylnych opony twardej, skąd odpływa ona do żyły szyjnej wewnętrznej.

Udar niedokrwienne mózgu spowodowany jest zwężeniem lub zamknięciem jednej

z tętnic zewnątrzczaszkowej lub wewnątrzczaszkowej co prowadzi do spadku regionalnego przepływu krwi i w konsekwencji śmierci neuronów i komórek glejowych. Niedokrwienie mózgu prowadzi do wielu zmian metabolicznych, aktywację kanałów CA 2+ oraz N+, uwalniania glutaminianów, aktywację NMDA, AMPA, zmiany te nasilają uwalnianie neuroprzekazników i szeregu przemian prowadzących do obrzęku komórek nerwowych [3]. W pierwszym okresie niedokrwienia występuje zaburzenie przepływu krwi w części obwodowej ogniska, co daje obraz półcienia — *penumbry*. Jest to struktura zmieniająca się, możliwa do uratowania. Wczesne zastosowanie leczenia trombolitycznego może spowodować zmniejszenie obszaru martwicy o obszar stanowiący strefę *penumbry* i dlatego tak ważne jest wczesne rozpoznanie i szybkie zastosowanie leczenia.

PRZEMIJAJĄCY ATAK NIEDOKRWIENNY MÓZGU

Przemijający atak niedokrwienny (TIA, *transient ischemic attack*) określany jest jako nagły, krótkotrwały epizod ogniskowego niedokrwienia mózgu, siatkówki lub rdzenia kręgowego, bez cech ostrego zawału w badaniach neuroobrazowych, trwający do 24 godzin.

W większości przypadków epizod trwa kilka minut, rzadziej kilka godzin, średnio 15 minut. Etiopatogeneza zespołu jest nie do końca poznana. Uważa się, że przyczyną są prawdopodobnie mikrozatory pochodzenia sercowego, a także zaburzenia hemodynamiczne, są również doniesienia mówiące o większym ryzyku TIA u osób z rozpoznaną migreną. W piśmiennictwie nie ma dokładnych danych odnośnie do epidemiologii TIA u dzieci. W populacji dziecięcej notowany jest rzadko, podobnie jak udary mózgu [5].

Objawy TIA zależą od zajętego obszaru unaczynienia. Ze względu na krótki czas trwania objawów zarówno u dorosłych, jak i u dzieci podstawą rozpoznania jest wywiad.

Rozpoznanie tego zespołu utrudnia obecność objawów, które są obserwowane w wielu innych schorzeniach u dzieci. Należą do nich

napad padaczkowy z porażeniem Todda, napad migreny, zwłaszcza połowiczoporażnej, omdlenie, incydent hipoglikemii oraz zaburzenia konwersyjne [6].

Objawy TIA charakteryzują: nagły początek, objawy mające charakter przemijający, najczęściej występujące w ciągu dnia, zwykle trwające krótko. Objawy ogniskowe zależą od obszarów unaczynienia i nie są rozległe.

U dzieci objawy TIA pochodzą głównie z przedniego kręgu unaczynienia i należą do nich: jednooczna ślepotą lub ubytki w polu widzenia, niedowład połowiczny, połowicze zaburzenia czucia, afazja [6].

W przypadku wystąpienia nagłych ogniskowych objawów sugerujących TIA konieczna jest diagnostyka jak w przypadku udaru niedokrwiennego mózgu. Należy pilnie wykonać badanie neuroobrazowe, w przypadku dzieci najlepiej rezonans magnetyczny (MRI, *magnetic resonance imaging*), badania laboratoryjne oraz przeprowadzić diagnostykę kardiologiczną. Dokładna diagnostyka zostanie przedstawiona w kolejnym artykule.

Należy zaznaczyć, że w początkowych godzinach trwania objawów bardzo trudno jest w sposób pewny odróżnić TIA od udaru niedokrwiennego mózgu.

DEFINICJE UDARU W POPULACJI DZIECIĘCEJ W ZALEŻNOŚCI OD WIEKU PACJENTA

Udar niedokrwienny mózgu u dzieci, zgodnie z definicją *International Paediatric Stroke Study* (IPSS), jest rozpoznawany, jeśli u dziecka wystąpi nagły deficyt neurologiczny, o ostrym początku, natomiast wyniki badań radiologicznych, to jest MRI lub tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*) wykazują na obecność udaru/udarów mózgu pochodzenia naczyniowego, odpowiadających znanym zakresom unaczynienia tętniczego, jak również korespondują z objawami klinicznymi; objawy te występują u dziecka w wieku od 29. doby życia do 18. roku życia [7–11].

Zgodnie z nazewnictwem zaproponowanym przez *National Institute of Health* (NIH) z uwagi na wiek wystąpienia udaru należy



**U dzieci objawy TIA to:
jednooczna ślepotą lub
ubytki w polu widzenia,
niedowład połowiczny,
połowicze zaburzenia
czucia, afazja**



W populacji dzieci udar najczęściej dotyczy noworodków oraz wcześniaków



Etiologia udaru dziecięcego jest złożona i zwykle wieloczynnikowa, a jednocześnie różni się od etiologii udaru u pacjentów dorosłych

wyróżnić udar okołoporodowy (*perinatal stroke*), czyli taką sytuację, kiedy dochodzi do ogniskowego zaburzenia krążenia mózgowego wtórnie do zakrzepicy albo embolizacji w obrębie naczyń tętniczych lub żylnych w okresie pomiędzy 20. tygodniem życia płodowego a 28. dniem życia zewnątrzłonowego, a rozpoznanie zostaje potwierdzone wynikami badań neuroobrazowych lub anatomopatologicznych [12].

Z kolei tak zwany domniemany udar okołoporodowy (*presumed perinatal stroke*) dokonuje się w okresie życia płodowego, a noworodek nie prezentuje żadnych ostrych objawów choroby, natomiast w ciągu jednak kolejnych miesięcy życia coraz bardziej ewidentne stają się cechy niedowładu połowiczego, a przeprowadzona diagnostyka obrazowa metodami ultrasonografii, tomografii komputerowej czy rezonansu magnetycznego, ujawnia cechy ujawnia obecność ogniska lub ognisk udarowych [13, 14].

Znajomość opisanych powyżej definicji udaru w populacji dziecięcej od urodzenia do 18. roku życia oraz prezentacji klinicznej w zależności od wieku jego wystąpienia pozwala na lepsze zrozumienie złożoności tego problemu oraz związanego z tym rokowania i prognozy rozwojowej.

CZĘSTOŚĆ WYSTĘPOWANIA UDARU W POPULACJI DZIECIĘCEJ

Udar w populacji dziecięcej występuje z częstością około 1,2–7,9 nowych zachorowań na 100 000 dzieci w ciągu roku; dane te dotyczą udaru u pacjentów w wieku od ukończenia okresu noworodkowego do ukończenia 18. roku życia. Częstość ta plasuje udar dziecięcy wśród chorób rzadko występujących, natomiast w odniesieniu do skutków, a w tym także zgonu, problem ten jest niezwykle istotny, ponieważ choroby naczyniowe mózgu znajdują się wśród dziesięciu najczęstszych [12]. W populacji dzieci udar najczęściej dotyczy noworodków oraz wcześniaków [15, 16].

Uważa się, że znaczenie może mieć większa częstość występowania urazów głowy u dzieci

płci męskiej — może wpływać na większą częstość udarów u chłopców, natomiast ewentualne znaczenie hormonów płciowych, opisywane w populacji dorosłych, najpewniej nabiera znaczenia dla częstości udaru oraz jego skutków u dzieci w okresie adolescencji [15–24].

ETIOLOGIA I CZYNNIKI RYZYKA UDARU NIEDOKRWIENNEGO MÓZGU W POPULACJI DZIECIĘCEJ

Etiologia udaru dziecięcego jest złożona i zwykle wieloczynnikowa, a jednocześnie bardzo różni się od etiologii udaru u pacjentów dorosłych. Znaczna część czynników ryzyka AIS u dzieci ma podłoże genetyczne, a tym samym — są one niemodyfikowalne.

Czynniki ryzyka udaru noworodkowego nie zostały dobrze poznane. Część z nich ma ścisły związek z patologią matczyną i przebiegiem okresu ciąży, a zwłaszcza okresu okołoporodowego [25–30].

Obecnie za najistotniejszy czynnik ryzyka udaru dziecięcego uważa się arteriopatię naczyń mózgowych, w tym szczególnie FCA (*focal cerebral arteriopathy of childhood*), jak również wrodzone i nabyte choroby serca oraz trombofilię i stany sprzyjające zakrzepicy. Z uwagi na znaczną liczebność i różnorodność czynników ryzyka dziecięcego AIS łączy się je w opisane powyżej grupy, czyli arteriopatię naczyń mózgowych, choroby serca oraz stany sprzyjające zakrzepicy [31–33].

Ogniskowa mózgową arteriopatía wieku dziecięcego jest definiowana jako zwężenie stwierdzone w obrębie naczynia mózgowego niezwiązane z określoną etiologią, jak na przykład chorobą i zespołem moyamoya, rozwarstwieniem ściany naczynia, arteriopatią w przebiegu ospy wietrznej (PVA, *post-varicella arteriopathy*), anemią sierpowatokomórkowa (SCD, *sickle cell disease*), zapaleniem ściany naczynia lub arteriopatią po leczeniu energią promienistą (*post-radiation vasculopathy*) [33].

Znany jest związek między przechorowaniem ospy wietrznej (*varicella-zoster*) a wystąpieniem udaru mózgu u dziecka jako konsekwencji arteriopatii (PVA). Jakkolwiek znany

jest związek czasowy infekcji VZV (*varicella-zoster virus*) oraz udaru dziecięcego nawet do roku po jej przebyciu, a także naczyniowy tropizm tego wirusa, w opisanych przypadkach pacjentów brakuje jednak jednoznacznych dowodów potwierdzających ten związek etiopatogenetyczny [34].

Wyniki międzynarodowych badań wskazują, że wysokie stężenie cholesterolu całkowitego, a także frakcji LDL (*low-density cholesterol*) i triglicerydów, a niskie stężenie frakcji HDL (*high-density cholesterol*) u dzieci powyżej 5. roku życia występuje częściej u dzieci z udarem w populacji dzieci zdrowych, zwłaszcza jeśli dziecko z udarem ma nieprawidłową masę ciała [35]. Znaczenie dyslipidemii dla etiologii udaru dziecięcego jest jednak kwestią niewyjaśnioną jednoznacznie, a badania dostarczają nierzadko sprzecznych wyników. Problem ten jest niezwykle ważny i interesujący z praktycznego punktu widzenia, ponieważ nieprawidłowe stężenia cholesterolu i jego frakcji są czynnikami potencjalnie podlegającymi modyfikacjom na przykład poprzez działania dietetyczne, a u starszych dzieci także leczenie hipolipemizujące. Zważywszy na młody wiek pacjenta i możliwość uniknięcia powikłań sercowo-naczyniowych poprzez odpowiednie działania profilaktyczne ten kierunek badań jest niezwykle wartościowy.

Z uwagi na częstość występowania urazów w populacji dziecięcej oraz występowania związku pomiędzy banalnym urazem głowy, szyi czy manipulacji w obrębie szyi z wystąpieniem bólu głowy i niedowładu połowiczego wśród przyczyn udaru dziecięcego należy brać pod uwagę rozwarstwienie ściany naczynia tętniczego (CCAD, *cranio-cervical arterial dissection*). Problem ten dotyczy naczyń zewnątrzczaszkowych, szczególnie tętnicy kręgowej. Dokładnie zebrany wywiad ukierunkowany na możliwość urazu może przyczynić się do prawidłowego ustalenia przyczyny udaru. Ważne aby pamiętać, iż w przypadku uzasadnionego podejrzenia CCAD u dziecka ze

świeżo ujawnionym udarem konieczne jest pogłębienie diagnostyki o klasyczną angiografię naczyń tętniczych, a rozpoznanie CCAD oznacza konieczność leczenia heparyną [36].

Zatrucia także stanowią czynnik ryzyka udaru szczególnie w populacji nastolatków [37, 38].

OBRAZ KLINICZNY UDARU DZIECIĘCEGO

Objawy kliniczne wczesnej fazy udaru u dzieci zależą od dwóch czynników, to jest od wieku pacjenta oraz lokalizacji i wielkości ogniska udarowego. U noworodków objawy udaru, podobnie jak i ostrego uszkodzenia o innej niż naczyniowa etiologii, są bardzo niespecyficzne. Należą do nich zaburzenia świadomości oraz drgawki, natomiast objawy niedowładów czy porażeń kończyn i/lub nerwowo czaszkowych występują w tej grupie wiekowej rzadziej. Niespecyficzność objawów jest nierzadko powodem opóźnienia rozpoznania w fazie ostrej, natomiast obecność drgawek u noworodka w przebiegu AIS jest prognostycznie korzystnym czynnikiem, ponieważ stanowią one alarmujący objaw skłaniający do podjęcia pilnej diagnostyki obrazowej [12–14, 23].

U starszych dzieci zasadnicze znaczenie dla obrazu udaru ma natomiast lokalizacja ogniska udarowego. Większość udarów dziecięcych, a także występujących u dorosłych, wynika z patologii w zakresie przedniego kręgu unaczynienia mózgowia. Zgodnie z klasyfikacją Oxfordshire można wyróżnić: PACI (*partial anterior circulation infarct*), TACI (*total anterior circulation infarct*) oraz LACI (*lacunar infarct*), gdzie patologia naczyniowa lokalizuje się w zakresie tętnicy mózgu środkowej (MCA, *middle cerebral artery*) i/lub tętnicy szyjnej wewnętrznej (ICA, *internal carotid artery*). Objawy kliniczne w tych typach udaru to przede wszystkim porażenie lub niedowład kończyn przeciwstronnie do ogniska udarowego oraz ośrodkowe porażenie nerwu twarzowego, a także zaburzenia mowy o typie afazji, jeśli ognisko udarowe jest zlokalizowane w półkuli dominującej. Natomiast w udarze typu POCI (*posterior*



Zatrucia także stanowią czynnik ryzyka udaru szczególnie w populacji nastolatków



Znajomość objawów klinicznych udaru dziecięcego jest niezwykle istotna dla przeprowadzenia prawidłowego postępowania diagnostycznego u dziecka, które trafia na szpitalny oddział ratunkowy z objawami ostrego uszkodzenia mózgu

circulation infarct) patologia naczyniowa lokalizuje się w obrębie tylnego kręgu unaczynienia mózgu, a ognisko udarowe znajduje się w pniu mózgu bądź mózdzku, wobec czego objawy kliniczne to ataksja, zawroty głowy, zaburzenia równowagi oraz zaburzenia oddychania [39, 40].

Poza objawami wynikającymi z niedokrwienia mózgu u dzieci można także obserwować objawy wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego, takie jak bóle głowy, nudności, wymioty czy zaburzenia świadomości.

Znajomość objawów klinicznych udaru dziecięcego jest niezwykle istotna dla przeprowadzenia prawidłowego postępowania diagnostycznego u dziecka, które trafia na szpitalny oddział ratunkowy z objawami ostrego uszkodzenia mózgu. Ponadto występowanie udaru w określonej lokalizacji wiąże się także z możliwością przewidzenia trwałych następstw niedokrwienia mózgu i podjęcia już na etapie wczesnej fazy udaru właściwego postępowania usprawniającego czy terapeutycznego.

PIŚMIENNICTWO:

1. Słowik A, Wnuk M, Dziedzic T, et al. Niedokrwieniny udar mózgu. [w:] Neurologia Podręcznik dla studentów. [red]. Kozubski W., Liberski P.P. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa. ; 2014.
2. Ferriero DM, Fullerton HJ, Bernard TJ, et al. American Heart Association Stroke Council and Council on Cardiovascular and Stroke Nursing. Management of stroke in neonates and children: a scientific statement from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2019; 50(3): e51–e96, doi: [10.1161/STR.000000000000183](https://doi.org/10.1161/STR.000000000000183), indexed in Pubmed: [30686119](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30686119/).
3. Ganesan V, Krikham F. *Stroke and cerebrovascular disease in childhood*. Mac Keith Press 2011.
4. Narkiewicz O, Moryś J. *Neuroanatomia czynnościowa i kliniczna*. PZWL, Warszawa 2013: 175–188.
5. Lehman LL, Watson CG, Kapur K, et al. Predictors of stroke after transient ischemic attack in children. *Stroke*. 2016; 47(1): 88–93, doi: [10.1161/STROKE-AHA.115.009904](https://doi.org/10.1161/STROKE-AHA.115.009904), indexed in Pubmed: [26556823](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26556823/).
6. Ferriero DM, Fullerton HJ, Bernard TJ, et al. American Heart Association Stroke Council and Council on Cardiovascular and Stroke Nursing. Management of stroke in neonates and children: a scientific statement from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2019; 50(3): e51–e96, doi: [10.1161/STR.000000000000183](https://doi.org/10.1161/STR.000000000000183), indexed in Pubmed: [30686119](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30686119/).
7. Amlie-Lefond C, Bernard T, Sébire G, et al. Predictors of Cerebral Arteriopathy in Children With Arterial Ischemic Stroke. *Circulation*. 2009; 119(10): 1417–1423, doi: [10.1161/circulationaha.108.806307](https://doi.org/10.1161/circulationaha.108.806307).
8. Sébire G, Fullerton H, Riou E, et al. Toward the definition of cerebral arteriopathies of childhood. *Curr Opin Pediatr*. 2004; 16(6): 617–622, doi: [10.1097/01.mop.0000144441.29899.20](https://doi.org/10.1097/01.mop.0000144441.29899.20), indexed in Pubmed: [15548922](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15548922/).
9. Bernard TJ, Manco-Johnson MJ, Lo W, et al. Towards a consensus-based classification of childhood arterial ischemic stroke. *Stroke*. 2012; 43(2): 371–377, doi: [10.1161/STROKEAHA.111.624585](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.624585), indexed in Pubmed: [22156694](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22156694/).
10. Kirkham FJ, Hogan AM. Risk factors for arterial ischemic stroke in childhood. *CNS Spectr*. 2004; 9(6): 451–464, indexed in Pubmed: [15162088](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15162088/).
11. Aho K, Harmsen P, Hatano S, et al. Cerebrovascular disease in the community: results of a WHO collaborative study. *Bull World Health Organ*. 1980; 58(1): 113–130, indexed in Pubmed: [6966542](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6966542/).
12. Felling RJ, Sun LR, Maxwell EC, et al. Pediatric arterial ischemic stroke: Epidemiology, risk factors, and management. *Blood Cells Mol Dis*. 2017; 67: 23–33, doi: [10.1016/j.bcmd.2017.03.003](https://doi.org/10.1016/j.bcmd.2017.03.003), indexed in Pubmed: [28336156](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28336156/).
13. Lynch JK, Hirtz DG, DeVeber G, et al. Report of the National Institute of Neurological Disorders and Stroke workshop on perinatal and childhood stroke. *Pediatrics*. 2002; 109(1): 116–123, doi: [10.1542/peds.109.1.116](https://doi.org/10.1542/peds.109.1.116), indexed in Pubmed: [11773550](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11773550/).
14. Kirton A. Advances in perinatal ischemic stroke. *Pediatr Neurol*. 2009; 40: 205–214.
15. Fullerton HJ, Wu YW, Zhao S, et al. Risk of stroke in children: ethnic and gender disparities. *Neurology*. 2003; 61(2): 189–194, doi: [10.1212/01.wnl.0000078894.79866.95](https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000078894.79866.95), indexed in Pubmed: [12874397](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12874397/).
16. Giroud M, Lemesle M, Gouyon JB, et al. Cerebrovascular disease in children under 16 years of age in the city of Dijon, France: a study of incidence and clinical features from 1985 to 1993. *J Clin Epidemiol*. 1995; 48(11): 1343–1348, doi: [10.1016/0895-4356\(95\)00039-9](https://doi.org/10.1016/0895-4356(95)00039-9), indexed in Pubmed: [7490597](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7490597/).
17. Grunt S, Mazenauer L, Buerki SE, et al. Incidence and outcomes of symptomatic neonatal arterial ischemic stroke. *Pediatrics*. 2015; 135(5): e1220–e1228, doi: [10.1542/peds.2014-1520d](https://doi.org/10.1542/peds.2014-1520d).
18. Schoenberg BS, Mellinger JF, Schoenberg DG. Cerebrovascular disease in infants and children: a study of incidence, clinical features, and survival. *Neurology*. 1978; 28(8): 763–768, doi: [10.1212/wnl.28.8.763](https://doi.org/10.1212/wnl.28.8.763), indexed in Pubmed: [567292](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/567292/).
19. Broderick J, Talbot GT, Prenger E, et al. Stroke in children within a major metropolitan area: the surprising importance of intracerebral hemorrhage. *J Child Neurol*. 1993; 8(3): 250–255, doi: [10.1177/088307389300800308](https://doi.org/10.1177/088307389300800308), indexed in Pubmed: [8409267](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8409267/).

20. Earley CJ, Kittner SJ, Feeser BR, et al. Cerebral infarction in young adults: the Baltimore-Washington Cooperative Young Stroke Study. *Neurology*. 1998; 50(4): 890–894, doi: [10.1212/wnl.50.4.890](https://doi.org/10.1212/wnl.50.4.890), indexed in Pubmed: [9566368](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9566368/).
21. Chung B, Wong V. Pediatric stroke among Hong Kong Chinese subjects. *Pediatrics*. 2004; 114(2): e206–e212, doi: [10.1542/peds.114.2.e206](https://doi.org/10.1542/peds.114.2.e206), indexed in Pubmed: [15286258](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15286258/).
22. Zahuranec DB, Brown DL, Lisabeth LD, et al. Is it time for a large, collaborative study of pediatric stroke? *Stroke*. 2005; 36(9): 1825–1829, doi: [10.1161/01.STR.0000177882.08802.3c](https://doi.org/10.1161/01.STR.0000177882.08802.3c), indexed in Pubmed: [16100029](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16100029/).
23. 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, doi: [10.1016/j.pediatr-neurol.2017.01.016](https://doi.org/10.1016/j.pediatr-neurol.2017.01.016), indexed in Pubmed: [28254555](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28254555/).
24. Laugesaar R, Kolk A, Uustalu U, et al. Epidemiology of childhood stroke in Estonia. *Pediatr Neurol*. 2010; 42(2): 93–100, doi: [10.1016/j.pediatr-neurol.2009.08.009](https://doi.org/10.1016/j.pediatr-neurol.2009.08.009), indexed in Pubmed: [20117744](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20117744/).
25. Martinez-Biarge M, Cheong JLY, Díez-Sebastian J, et al. Risk factors for neonatal arterial ischemic stroke: the importance of the intrapartum period. *J Pediatr*. 2016; 173: 62–68.e1, doi: [10.1016/j.jpeds.2016.02.064](https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.02.064), indexed in Pubmed: [27049002](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27049002/).
26. Chabrier S, Saliba E, Nguyen The Tich S, et al. Obstetrical and neonatal characteristics vary with birthweight in a cohort of 100 term newborns with symptomatic arterial ischemic stroke. *Eur J Paediatr Neurol*. 2010; 14(3): 206–213, doi: [10.1016/j.ejpn.2009.05.004](https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2009.05.004), indexed in Pubmed: [19541515](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19541515/).
27. Ecury-Goossens GM, Raets MMA, Lequin M, et al. Risk factors, clinical presentation, and neuroimaging findings of neonatal perforator stroke. *Stroke*. 2013; 44(8): 2115–2120, doi: [10.1161/STROKE-AHA.113.001064](https://doi.org/10.1161/STROKE-AHA.113.001064), indexed in Pubmed: [23723310](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23723310/).
28. Lee J, Croen LA, Backstrand KH, et al. Maternal and infant characteristics associated with perinatal arterial stroke in the infant. *JAMA*. 2005; 293(6): 723–729, doi: [10.1001/jama.293.6.723](https://doi.org/10.1001/jama.293.6.723), indexed in Pubmed: [15701914](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15701914/).
29. Harteman JC, Groenendaal F, Kwee A, et al. Risk factors for perinatal arterial ischaemic stroke in full-term infants: a case-control study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2012; 97(6): F411–F416, doi: [10.1136/archdischild-2011-300973](https://doi.org/10.1136/archdischild-2011-300973), indexed in Pubmed: [22445901](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22445901/).
30. Wu YW, March WM, Croen LA, et al. Perinatal stroke in children with motor impairment: a population-based study. *Pediatrics*. 2004; 114(3): 612–619, doi: [10.1542/peds.2004-0385](https://doi.org/10.1542/peds.2004-0385), indexed in Pubmed: [15342829](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15342829/).
31. Böhmer M, Niederstadt T, Heindel W, et al. Impact of childhood arterial ischemic stroke standardized classification and diagnostic evaluation classification on further course of arteriopathy and recurrence of childhood stroke. *Stroke*. 2018 [Epub ahead of print]: STROKEAHA118023060, doi: [10.1161/STROKEAHA.118.023060](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.023060), indexed in Pubmed: [30580701](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30580701/).
32. Kopyta IA, Emich-Widera E, Balcerzyk A, et al. Polymorphisms of genes encoding coagulation factors II, V, VII, and XIII in relation to pediatric ischemic stroke: family-based and case-control study. *Neurologist*. 2012; 18(5): 282–286, doi: [10.1097/NRL.0b013e318266f702](https://doi.org/10.1097/NRL.0b013e318266f702), indexed in Pubmed: [22931734](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22931734/).
33. Amlie-Lefond C, Bernard TJ, Sébire G, et al. International Pediatric Stroke Study Group. Predictors of cerebral arteriopathy in children with arterial ischemic stroke: results of the International Pediatric Stroke Study. *Circulation*. 2009; 119(10): 1417–1423, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.108.806307](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.806307), indexed in Pubmed: [19255344](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19255344/).
34. Lanthier S, Armstrong D, Domi T, et al. Post-varicella arteriopathy of childhood: natural history of vascular stenosis. *Neurology*. 2005; 64(4): 660–663, doi: [10.1212/01.WNL.0000151851.66154.27](https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000151851.66154.27), indexed in Pubmed: [15728288](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15728288/).
35. Sultan S, Dowling M, Kirton A, et al. IPSS Investigators. Dyslipidemia in children with arterial ischemic stroke: prevalence and risk factors. *Pediatr Neurol*. 2018; 78: 46–54, doi: [10.1016/j.pediatr-neurol.2017.09.019](https://doi.org/10.1016/j.pediatr-neurol.2017.09.019), indexed in Pubmed: [29229232](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29229232/).
36. Nash M, Rafay MF. Craniocervical arterial dissection in children: pathophysiology and management. *Pediatr Neurol*. 2019; 95: 9–18, doi: [10.1016/j.pediatr-neurol.2019.01.020](https://doi.org/10.1016/j.pediatr-neurol.2019.01.020), indexed in Pubmed: [30955992](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30955992/).
37. Lappin JM, Darke S, Farrell M. Stroke and methamphetamine use in young adults: a review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017; 88(12): 1079–1091, doi: [10.1136/jnnp-2017-316071](https://doi.org/10.1136/jnnp-2017-316071), indexed in Pubmed: [28835475](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28835475/).
38. Cheng YC, Ryan KA, Qadwai SA, et al. Cocaine use and risk of ischemic stroke in young adults. *Stroke*. 2016; 47(4): 918–922, doi: [10.1161/STROKE-AHA.115.011417](https://doi.org/10.1161/STROKE-AHA.115.011417), indexed in Pubmed: [26965853](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26965853/).
39. Pittock SJ, Meldrum D, Hardiman O, et al. The Oxfordshire Community Stroke Project classification: correlation with imaging, associated complications, and prediction of outcome in acute ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2003; 12(1): 1–7, doi: [10.1053/jscd.2003.7](https://doi.org/10.1053/jscd.2003.7), indexed in Pubmed: [17903897](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17903897/).
40. Kopyta I, Sałaj S, Januszewska A, et al. Udar mózdzku w populacji dziecięcej-opisy przypadków. *Neurologia Dziecięca*. 2014; 46: 45–48.