

Protocol Arteriële herseninfarcten bij kinderen

Versie 1 d.d. juli 2022

Auteurs:

Amsterdam UMC: dr Dewi P. Bakker, dr Elske van den Berg, dr Karina J. Kersbergen

Erasmus MC Rotterdam: dr Maayke Hunfeld, dr Heleen van Ommen

Leids UMC: dr Ellis S. van Etten, dr Cacha M.P.C.D. Peeters - Scholte

Maastricht UMC: drs Annemarie Knijnenburg, prof. dr R. Jeroen Vermeulen

Radboud UMC Nijmegen: drs Wienke H. Galama, dr Charlotte Haaxma

UMC Groningen: drs Jelte Helfferich

UMC Utrecht: prof. dr Kees P.J. Braun, dr Johanneke C. Harteman, drs Esther M. Hopmans

Met tevens input van: dr M.A.A. van Walderveen (neuro/interventieradiologie LUMC), dr M.C. Kruit (neuroradiologie LUMC), dr P. Brouwer, dr A. van Es (interventieradiologie LUMC), dr D. Steenbeek (revalidatiegeneeskunde LUMC), dr J. Niermeyer (Elizabeth ziekenhuis Tilburg)

Geen van de auteurs heeft een conflict of interest te rapporteren.

Inhoudsopgave

Inhoudsopgave	2
Inleiding	3
Toepassing van het protocol	3
Literatuur en wetenschappelijk bewijs	3
Aanbevelingen	5
1. Herkenning van arteriële herseninfarcten bij kinderen	5
2. Acute diagnostiek en behandeling bij verdenking herseninfarct.....	8
2a. Beeldvorming bij verdenking herseninfarct	8
2b. Initiële diagnostiek bij verdenking herseninfarct	9
2c. Endovasculaire therapie	9
2d. Intraveneuze trombolysen (IVT).....	11
2e. Acute medicamenteuze behandeling indien geen EVT/IVT.....	12
3. Ondersteunende behandeling op de afdeling	13
3a. Secundaire preventie	13
4. Diagnostiek en eventuele behandeling na de acute fase.....	15
4a. Uitgebreid bloedonderzoek (in aanvulling op bloedonderzoek in acute fase)	15
4b. Consulten andere specialisten	16
4c. Infectieuze screening.....	16
4d. Aanvullende behandeling bij infectieuze en inflammatoire oorzaken	17
4e. Aanvullende behandeling bij sikkelcelziekte	18
4f. Genetische en metabole screening	18
4g. Follow up beeldvorming en diagnostiek bij infarct zonder onderliggende oorzaak.....	19
5. Poliklinische follow-up	20
Referenties.....	21
Bijlages	25
Bijlage 1: Pediatric NIH STROKE SCHAAL	26
Bijlage 2: mTICI grading scale.....	32
Bijlage 3: Bloeddruk referentiewaarden.....	33
Bijlage 4: Modified Ranking Scale (MRS) voor kinderen	34
Bijlage 5: Paediatric Stroke Outcome Scale (PSOM)	35
Bijlage 6: Follow-up testen.....	36

Inleiding

De incidentie van een arterieel herseninfarct (AIS) bij kinderen is ongeveer 1.2-1.8 per 100.000 kinderen per jaar, met een mortaliteit van ongeveer 10%.¹ In tegenstelling tot volwassenen is er vaak een delay of wordt, bij bijna de helft van de kinderen met een herseninfarct, initieel een verkeerde diagnose gesteld.^{2, 3} Net als bij volwassenen is snelle behandeling essentieel om blijvende hersenschade te voorkomen of te beperken. Van de kinderen ouder dan 1 maand houdt 65% blijvende neurologische uitvalsverschijnselen na een herseninfarct.⁴ De differentiële diagnose van AIS bij kinderen is divers en de opgetelde incidentie van alle zogenoemde 'stroke-mimics' is veel hoger dan mimics bij een infarct op de volwassen leeftijd.⁵ De meest voorkomende oorzaken zijn een arteriopathie, infectieuze/inflammatoire oorzaken en trombo-embolische oorzaken.⁶ Het is daarom belangrijk om bij verdenking op een AIS kinderen naar een centrum met expertise, een kinder intensive care en de mogelijkheid tot endovasculaire therapie (EVT, voorheen als intra-arteriële trombectomie (IAT) aangeduid) te transporteren.⁶ In Nederland zijn dit de zeven academische kindziekenhuizen.

Toepassing van het protocol

Het doel van dit protocol is om een praktische handleiding te geven voor de behandeling van een AIS bij kinderen vanaf 29 dagen tot 18 jaar, omdat hieraan in de praktijk sterke behoefte is. Kinderneurologen uit o.a. alle Nederlandse academische centra zijn betrokken geweest bij het opstellen van dit protocol.

Vanwege de snelle ontwikkelingen in met name de acute behandelopties en het momenteel ontbreken van uitgebreid wetenschappelijk bewijs voor veel onderdelen in dit protocol, zal er na ongeveer 1 jaar een evaluatie en update plaatsvinden.

Daarnaast is het zwaarwegende advies om alle kinderen die met een AIS in de Nederlandse centra worden opgenomen, centraal te registreren. Hiervoor zal in alle academische centra een registratie opgestart worden. Indien er sprake is van interventie, kan overwogen worden de Safe Childs Pro registry te gebruiken.⁷

Dit protocol is in eerste instantie bedoeld voor kinderneurologen met expertise op het gebied van AIS bij kinderen. Tevens bevat het belangrijke informatie voor algemeen kinderartsen en neurologen of algemeen kinderneurologen die kinderen met een mogelijk AIS vaak als eerste zullen beoordelen.

NB: Voor een herseninfarct bij kinderen onder de 29 dagen verwijzen wij naar het perinatale stroke protocol van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (www.kindertrombose.nl/richtlijn-perinatale-stroke).

Literatuur en wetenschappelijk bewijs

Bij het opstellen van dit protocol is zoveel mogelijk uitgegaan van het in de medisch wetenschappelijke literatuur aanwezige bewijs, beoordeeld in diverse PICO's. De laatste peildatum van de literatuur, gevonden via Medline en Embase, is 30-04-2022.

Voor de onderstaande punten berusten de aanbevelingen op expert opinion bij gebrek aan wetenschappelijk bewijs van voldoende kwaliteit:

- Indicaties en dosering trombocytenaggregatieremmers als secundaire preventie van herseninfarcten bij kinderen
- Indicatie lumbaalpunctie en behandeling met corticosteroiden en virostatica bij focale arteriopathie

- Toepassing van secundaire preventie zoals geldend bij volwassen patiënten bij idiopathische herseninfarcten en infarcten ten gevolge van dissectie
- Indicatie en effectiviteit van endovasculaire therapie en intraveneuze trombolyse bij kinderen (veiligheidsstudies wel beschikbaar)
- Waarde van virale diagnostiek bij arteriopathie

Aanbevelingen

1. Herkenning van arteriële herseninfarcten bij kinderen

Het is van groot belang te beseffen dat de herkenning van een AIS bij kinderen uitdagend is. Dit geldt ook voor neurologen die getraind zijn in het herkennen van herseninfarcten, omdat de presentatie bij kinderen vaak atypisch is.

In de tabel hieronder worden de belangrijkste aandachtspunten tijdens anamnese en lichamelijk onderzoek genoemd, die behulpzaam kunnen zijn bij het herkennen van een AIS bij kinderen.

De initiële opvang van een kind met (sub)acute neurologische symptomen dient plaats te vinden volgens de APLS richtlijn.⁸

Tabel 1: Aandachtspunten bij opvang van een kind met verdenking AIS

Initiële opvang en stabilisatie	Volgens APLS principe - Stabiliseer ABC en bepaal de glucose - Plaats minimaal 1 goedlopend perifeer infuus - Niets per os, hoofdeind bed plat - Normovolemie d.m.v. NaCl 0,9% infuus - Nastreven normoglycemie en normothermie, waarbij hyperthermie wordt behandeld met paracetamol - Overweeg starten met anti-epileptica bij epileptische aanvallen
Klinische presentatie^{1, 9}	- (Sub)acute uitval - Afwijkende spraak/taal - Acute duizeligheid - Insulten bij patiënt niet bekend met epilepsie - Een fluctuerend/ geleidelijk progressief beloop van de uitvalsverschijnselen - Encefalopathie/veranderd gedrag/verlaagd bewustzijn - Hoofdpijn
Risicofactoren^{9, 10}	- Sikkelcelziekte - Pro-trombotische risicofactoren - Bekende hartafwijking/rondom hartchirurgie, katheterisatie of ECMO - Doorgemaakte varicella zoster infectie <12 maanden - Infectie in hoofd-halsgebied of nektrauma - Vasculitis - Bestraling in hoofdhalsgebied - Aanwijzingen voor genetische arteriopathie bijv. i.h.k.v. syndroom/ bindweefselaandoening

	- Bij cardiovasculair belaste familieanamnese (<45j)
Mimics ^{5, 11, 12}	Bij 60-90% van de kinderen met acute focale uitval is sprake van een stroke mimic: o.a. migraine met aura (28%), epileptische aanval (15%) al of niet met Toddse parese, demyelinisatie, tumoren, hypoglycemie, encefalitis, posterieure reversibele encefalopathie, traumatische afwijking, functionele uitvalsverschijnselen, vasovagale syncope, hersenabces, metabole stoornis (bijv. MELAS)
Lichamelijk onderzoek	- Vitale functies, temperatuur, hartritme, cardiale souffle - Neurologisch onderzoek met speciale aandacht voor focale uitvalsverschijnselen (scoor met NIHSS-Ped voor kinderen, zie bijlage 1) - Tekenen van mimics; koorts, meningeale prikkeling, papiloedeem - Huidafwijkingen (endocarditis stigmata, aanwijzingen vasculitis (purpura met of zonder livedo reticularis), café au lait vlekken en neurofibromen (neurofibromatosis) - Oogafwijkingen (retinale vasculitis, ectopia lentis (Marfan), iris hamartomen en tumor n. opticus (neurofibromatosis), cataract en angiokeratomen (ziekte van Fabry) - Dysmorfieën (onderliggende bindweefselaandoening/syndromen)

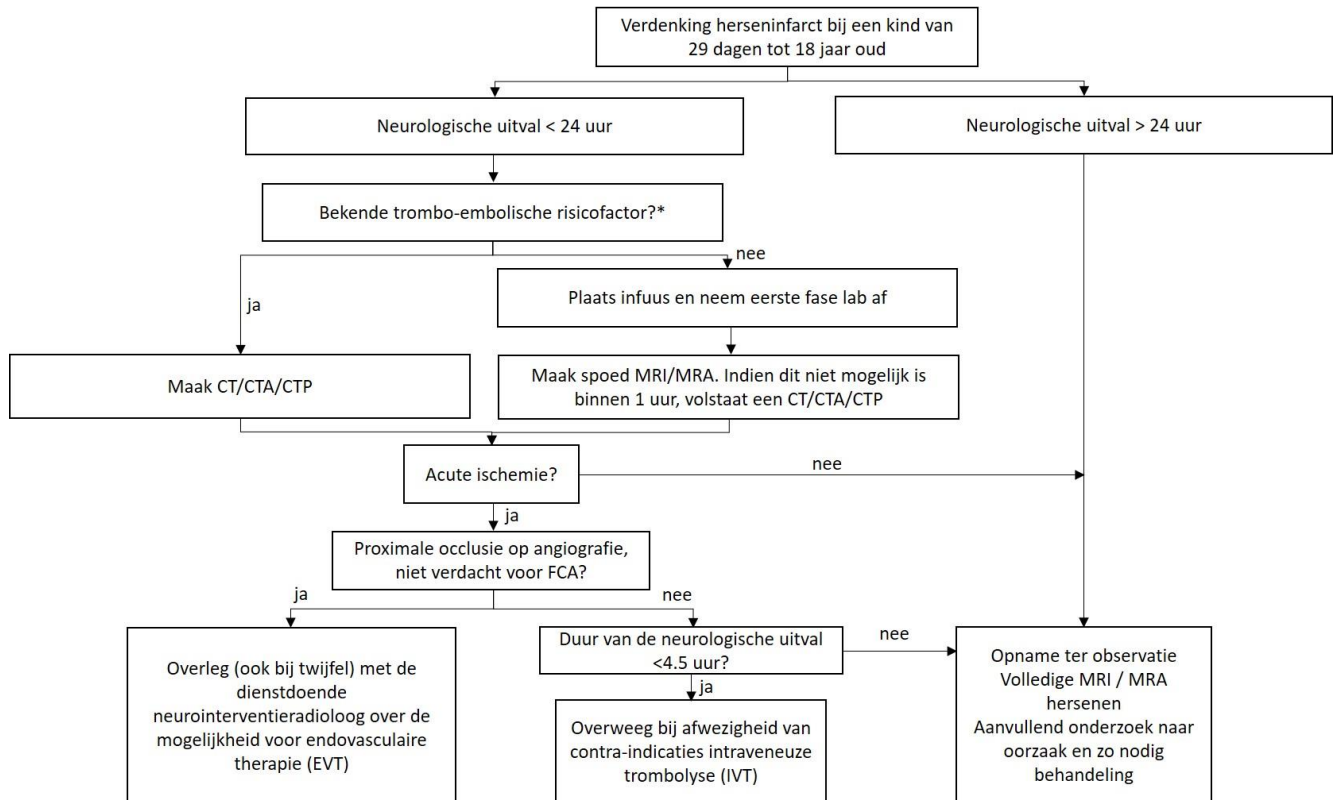
N.B. Indien een kind in aanmerking komt voor intraveneuze trombolysen (IVT) of voor EVT is de anamnese en het neurologisch onderzoek in eerste instantie gericht op het zo efficiënt mogelijk met een redelijke mate van zekerheid vaststellen van de diagnose arterieel herseninfarct, tijd van ontstaan en eventuele aanwezigheid van contra-indicaties voor deze behandelingen. Time is brain!

Aanbeveling:

- Voor een tijdige en adequate herkenning van een herseninfarct bij kinderen is het noodzakelijk dat alle artsen die kinderen met acute neurologische symptomen beoordelen weten dat kinderen met een herseninfarct zich meestal presenteren met (sub)acute of fluctuerende uitval, encefalopathie of epileptische aanvallen.
- Bij verdenking op een herseninfarct <24 uur na ontstaan van klachten, dient het kind zo snel mogelijk te worden overgeplaatst naar een centrum waar eventuele behandeling kan plaatsvinden.

2. Acute diagnostiek en behandeling bij verdenking herseninfarct

Figuur 1: STROOMDIAGRAM Acuut herseninfarct bij kinderen van 29 dagen tot 18 jaar



* Bekende trombo-embolische risicofactoren zijn onder andere: kinderen met aangeboren hartafwijking, sikkelcelziekte of oncologische behandeling en kinderen met eerder bewezen AIS.

2a. Beeldvorming bij verdenking herseninfarct

Wanneer een kind zich in het acute stadium presenteert (binnen 24 uur na ontstaan van de neurologische uitval) en er acute behandeling met IVT/EVT wordt overwogen, wordt er overlegd met de dienstdoende radioloog of er een MRI/MRA hersenen verricht kan worden. Start hierbij met DWI/ADC, FLAIR, MRA-TOF van de cirkel van Willis en, indien cirkel van Willis niet afwijkend is, ook de halsvaten.¹³ Als hierop een proximale trombo-embolische occlusie wordt gezien, kan verder gescand worden terwijl het overleg met de interventieradioloog al plaatsvindt. Verder scannen dient uiteraard de therapie niet te vertragen. Als het logistiek niet mogelijk blijkt een MRI binnen 1 uur te regelen, zal er een CT hersenen met CT-angiografie (CTA) en CT-perfusie (CTP; CT-Stroke protocol) verricht moeten worden. Naast de stralenbelasting is een CT-hersenen bij kinderen vooral minder sensitief dan een MRI (over CTP zijn geen gegevens beschikbaar).^{6, 13} Aangezien de radiologische diagnose herseninfarct bij het kind uitdagend kan zijn (mn vanwege ook radiologische mimics) dient de diagnose ischemie in overleg met een (neuro)radioloog gesteld te worden.

Zodra er een goed lopend infuus is, kan er alvast bloed worden afgenomen, mits dit geen vertraging oplevert. Indien een kind niet kan stilliggen dient de beeldvorming onder anesthesie te gebeuren (spoedindicatie <1 uur).

Indien er geen acute behandeling wordt overwogen (o.b.v. tijdsduur symptomen of klinische kenmerken) kan overwogen worden ter uitsluiting van een bloeding een blanco CT-hersenen te maken in de acute setting en daarna een MRI/MRA te maken (bijv. tijdens kantooruren).

Bij neurologische uitval die óf 24 uur of langer bestaat, óf na IVT of EVT, óf bij contra-indicaties voor IVT of EVT, óf als er na de korte MRI/MRA of CT-Stroke geen behandelopties zijn, wordt een uitgebreidere MRI/MRA-hersenen volgens vasculitis protocol verricht (T1, T2, FLAIR, DWI/ADC, MRA-TOF cirkel van Willis en halsvaten tot aan aortaboog, axiale T1 met vetsuppressie van de nek, vaatwandopnames met contrast). Indien het logistiek niet mogelijk is om binnen 2 dagen een MRI volgens vasculitis protocol te verrichten dan wel om een MRI onder narcose te regelen, kan overwogen worden ook een MRI met snelle T2 en diffusie-gewogen opname zonder narcose te verrichten om de diagnose te bevestigen. Alleen indien een MRI echt niet mogelijk is, kan een CT/CTA in het subacute stadium overwogen worden.

Aanbeveling:

- MRI/MRA hersenen heeft in het acute moment de voorkeur boven CT-hersenen, indien het de besluitvorming niet onnodig (>1 uur) vertraagt.
- Indien in het acute moment geen uitgebreide MRI/MRA wordt gemaakt, dient deze later alsnog verricht te worden.

2b. Initiële diagnostiek bij verdenking herseninfarct

Onderstaand bloedonderzoek wordt geadviseerd in de acute fase/bij presentatie af te nemen.

Tabel 2: bloedonderzoek acute fase

Algemeen bloedonderzoek	BSE, bloedbeeld + differentiatie, glucose, Na, K, Ca, Mg, ureum, creatinine, bilirubine, alkalische fosfatase, gamma-GT, ASAT, ALAT, LDH, albumine, CRP, CK, lactaat, spijtserum voor evt. infectieuze diagnostiek, spijtEDTA voor evt. metabole diagnostiek
Stollings en protrombotisch onderzoek	Pt, aPTT, fibrinogeen, d-dimeren, INR. Spijtbuis EDTA en citraat t.b.v. evt. later uitgebreid stollingsonderzoek

2c. Endovasculaire therapie

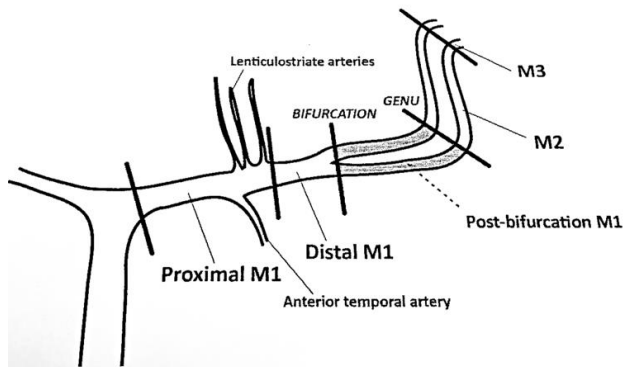
Bij kinderen ontbreken prospectieve, gerandomiseerde onderzoeken naar de effectiviteit en veiligheid van endovasculaire therapie (EVT). Verschillende retrospectieve, multicenter

studies, alsook een meta-analyse, toonden dat de complicatierisico's niet duidelijk verschillen van die van volwassenen behandeld in RCT's en dat de meeste kinderen een gunstige klinische uitkomst hadden na behandeling.¹⁴⁻¹⁷ Bij kinderen met een proximale trombo-embolische occlusie en zonder exclusie criteria (zie onder) moet EVT overwogen worden. Hierbij moet in overleg met de interventieradioloog beoordeeld worden of het kind groot genoeg is, gezien de minimale diameter van de gebruikte apparatuur. Een belangrijk exclusie criterium is een occlusie op basis van een arteriopathie (Moyamoya of focale cerebrale arteriopathie) aangezien hier geen trombo-embolisch mechanisme speelt maar een lokale vaso-occlusie en het complicatierisico groot is.

Overleg laagdrempelig met de neuro-interventieradioloog bij de volgende twee situaties:

- Presentatie <6 uur na begin van de klachten: AIS met PedNIHSS >2 met een (mogelijke) occlusie ipsilateraal aan het recente infarct van de distale carotis interna, de proximale arteria anterior of media (M1/M2 óf A1/A2) of PEDNIHSS >10 met occlusie van de arteria basilaris. Ook als er twijfel bestaat over een occlusie, of bij de verdenking op een dissectie als oorzaak van de obstructie, is het raadzaam om de neuro-interventieradioloog mee te laten kijken.
- Presentatie tussen 6 en 24 uur na begin van de klachten: AIS en PedNIHSS >5 of invaliderende uitval zoals een afasie én een occlusie ipsilateraal aan het recente infarct zoals hierboven beschreven én een infarct volume < 1/3 deel van het a. cerebri media stroomgebied met voldoende verschil tussen core en penumbra zoals beoordeeld middels DWI-FLAIR mismatch of CT-perfusie.

Figuur 2: Radiologische definities van media-occlusies:



Indien er EVT verricht is, zal de neuro-interventieradioloog doorgaans de eTICI revascularisatie score (zie bijlage 2) vermelden in het verslag van de ingreep.

Contra-indicaties EVT:

- Lichaamsgewicht onder in het centrum gehanteerde ondergrens
- > 24 uur na last seen well
- Occlusie op beeldvorming met hoge verdenking op vasculitis of arteriopathie (FCA of Moyamoya) of vasculitis. Bij dissecties met een distale artery-to-artery embolisatie kan EVT wel overwogen worden
- Trombocyten < 40 x 10⁹/ l

- APTT > 50 sec: altijd overleggen met neuro-interventieradioloog of dit een harde contra-indicatie is en met de hematoloog of dit te corrigeren is.
- INR >3.0: altijd overleggen met kinderhematoloog of correctie PT middels vitamine K of protrombinecomplex mogelijk is en met neuro-interventieradioloog of dit een harde contra-indicatie is
- Systolische bloeddruk >15% boven 95^e percentiel, niet goed reagerend op behandeling; overleg met dienstdoende neuro-interventieradioloog en anesthesist hoe hard deze contra-indicatie is. Bij behandeling is het streven de tensie te laten dalen tot rond de p95 voor de leeftijd (zie bijlage 3).
- Gestoorde nierfunctie is geen absolute contra-indicatie
- Hypo- of hyperglykemie (glucose <2.7 of >22.2 mmol/l)
- Beeldvorming: aanwezigheid groot gedemarqueerd infarct op FLAIR-sequentie of blanco CT/CT-P

2d. Intraveneuze trombolysie (IVT)

Bij kinderen ontbreken studies over de effectiviteit en veiligheid van intraveneuze trombolysie (IVT). Een eerdere internationale prospectieve studie naar IVT bij kinderen (*Thrombolysis in Pediatric Stroke* [TIPS] trial) is gestaakt door te weinig inclusies.¹⁸

Resultaten van een retrospectief onderzoek bij 26 kinderen suggereren dat het risico op een symptomatische intracranieële bloeding na IVT bij bewezen ischemie binnen 4,5 uur na ontstaan van de klachten laag is.¹⁹

Trombolysie kan overwogen worden bij kinderen die zich binnen 4,5 uur na ontstaan van de klachten presenteren, indien ze geen contra-indicatie hebben (zie onder). Hierbij dient wel opgemerkt te worden dat, met name voor jonge kinderen, het bewijs zeer schaars is. Overleg zo nodig met de dienstdoende kinderhematoloog. Voor IVT wordt dezelfde dosering aangehouden als voor volwassenen, dus Alteplase (tPA) 0,9 mg/kg (waarbij de eerste 10% gegeven als een bolus in 2 minuten en de overige 90% in een uur).⁴ Hierbij is continue monitoring van de vitale parameters en het bewustzijn noodzakelijk.

Ongeacht of een kind in aanmerking komt voor IVT, wordt er gekeken of er een proximale occlusie zichtbaar is op de MRA en wordt de neuro-interventieradioloog geconsulteerd voor eventuele endovasculaire therapie (zie ook punt 5, hieronder). Bij een proximale occlusie verdacht voor een arteriopathie wordt geadviseerd zeer terughoudend te zijn met IVT gezien de lage succeskans en het bij de etiologie te verwachten verhoogde bloedingsrisico. Studies hierover ontbreken. In de praktijk komen kinderen met AIS door een delay van de diagnose, co-morbiditeit, etiologische diagnosen en contra-indicaties zeer zelden daadwerkelijk in aanmerking voor intraveneuze trombolysie. Indien een kind in aanmerking komt voor zowel IAT als EVT wordt geadviseerd alleen EVT te verrichten en geen IVT in afwachting van de EVT.²⁰

Contra-indicaties IVT:

- >4,5 uur na 'last seen well' of onduidelijkheid over begintijdstip
- Infarct als gevolg van bacteriële endocarditis, sikkelcelziekte, meningitis, embolie van beenmerg, lucht of vet
- Diagnose of verdenking op:
 - Aortadissectie
 - FCA/TCA/PVA

- Vasculitis (bijv. primaire angiitis van het centraal zenuwstelsel, secundaire arteritis)
- Moyamoya vasculopathie²¹
- Radiologisch: reeds groot gedemarqueerd infarctvolume ($>1/3$ e mediagebied op FLAIR of blanco CT)
- Herseninfarct, groot hoofdtrauma of intracraniële chirurgie in de afgelopen 3 maanden
- Eerdere hersenbloeding
- Grote operatie of biopsie in de afgelopen 10 dagen welke niet afdrukbaar is (grote buik- of thorax-OK of OK op niet afdrukbaar plek). Overleg zo nodig met de operateur
- Gastro-intestinale of urogenitale bloeding in de afgelopen 21 dagen
- Maligniteit waarvoor behandeling in de afgelopen maand (in overleg met behandelend/dienstdoend kinderoncoloog)
- Verhoogde bloedingsneiging die niet goed corrigeerbaar is. NB: Milde trombocytendisfunctie, milde von Willebrandziekte of andere milde bloedingsneiging zijn geen contra-indicatie
- Bloeddruk $>15\%$ boven de 95e percentiel voor leeftijd en geslacht
- Trombocyten $< 40 \times 10^9 / l$
- INR >1.7
- Hypo- of hyperglykemie (glucose <2.7 of >22.2 mmol/l)
- Reeds gebruik van antistolling (therapeutische dosering LMWH, DOAC of vit. K antagonist)
- Wees terughoudend bij geringe uitval (PedNIHSS <6)

2e. Acute medicamenteuze behandeling indien geen EVT/IVT

Indien er wel sprake is van een herseninfarct maar er geen behandelopties met IVT/EVT zijn, wordt geadviseerd zo snel mogelijk te starten met trombocytenaggregatieremming (zie 3a).

Aanbeveling:

- Bij kinderen met een proximale occlusie (M1/2, A1/2, basilaris) en symptomen <24 uur, dient EVT overwogen te worden
- Bij symptomen <4.5 uur kan in een geselecteerde groep IVT overwogen worden
- Bij kinderen waarbij geen EVT/IVT behandeling plaatsvindt: start zo snel mogelijk met trombocytenaggregatieremming

3. Ondersteunende behandeling op de afdeling

- Opname voor continue bloeddruk monitoring en ieder uur EMV controles, overweeg opname op kinder IC bij een verlaagd bewustzijn (met GCS<12 of AVPU<V) of hemodynamische instabiliteit.
- PedNIHSS en modified Ranking Scale (mRS) bij opname, na evt. behandeling en voor ontslag (zie bijlage 1 en 4).
- Streven naar euvolemie, normothermie, normo-oxygenatie, normotensie (target systolische bloeddruk tussen de 50^e en 90^e percentiel; zie ook bijlage 3), normoglykemie.
- Er is geen plaats voor behandeling met therapeutisch heparine i.v. in de eerste uren na opname bij onbekende etiologie.
- Orale voeding pas starten indien sliktest voldoende.
- Revalidatie arts in consult en revalidatieteam met kinderfysiotherapie, kinderergotherapie en logopedie.
- Kinder mRS af te nemen na 24 uur en voor ontslag (zie bijlage 4).

Aanbeveling:

Tijdens opname dient de revalidatiearts, evenals de fysiotherapeut, ergotherapeut en zo nodig logopedist, vroegtijdig in consult gevraagd te worden.

3a. Secundaire preventie

Start zo snel mogelijk met secundaire preventie. Bij het ontbreken van acute behandel mogelijkheden of na EVT direct, bij behandeling met IVT na 24 uur.

Voor secundaire preventie bij arteriopathische oorzaken wordt meestal carbasalaatcalcium voorgeschreven.²² In geval van cardio-embolische oorzaken kan in overleg met de cardioloog gekozen worden voor antistolling.

Carbasalaatcalcium: Er zijn geen vergelijkende studies voor carbasalaatcalcium vs placebo na een AIS. Strater et al. onderzochten in een niet-gerandomiseerde studie het recidief risico bij kinderen met AIS die behandeld werden met LMWH of met carbasalaatcalcium. Vier van de 49 (8.2%) kinderen met carbasalaatcalcium en 9 van de 86 (10.5%) kinderen met LMWH kregen een recidief AIS na een mediaan van 5 maanden (range 2-13 maanden).²³

Er zijn geen vergelijkende studies naar dosering en naar tijdstip start carbasalaatcalcium bij kinderen als er geen andere therapie vooraf wordt gegeven.

Belangrijk: Bij recidief TIA/AIS onder carbasalaatcalcium: overweeg Verify Now test

Advies dosering carbasalaatcalcium:

Meestal wordt een dosis gebruikt van 3 tot 5 mg/kg/dag acetylsalicylzuur in 1 dosis, wat gelijk staat aan 3.75-6.25 mg/kg/dag carbasalaatcalcium. Pragmatisch wordt hierbij afgerond naar halve tabletten of sachets. De maximale dosering bij kinderen is rond 80 mg.²⁴

De duur van carbasalaatcalcium therapie is onvoldoende onderzocht. Het advies is derhalve om na 2 jaar te overwegen te staken. Uitzonderingssituaties hierin zijn kinderen waarbij geen onderliggende oorzaak voor het infarct is gevonden of wanneer er nog actieve ziekte is. Hierbij dient de trombocytenaggregatieremming gecontinueerd te

worden. Indien er sprake is van ernstige bijwerkingen kan hiervan afgeweken worden. Bij een reststenose na FCA zonder actieve ziekte kan dus wel gestaakt worden.

Clopidogrel: Gezien het gebrek aan bewijs wordt in principe niet voor Clopidogrel gekozen, tenzij er een goede reden is om geen carbasalaatcalcium te geven (m.n. recidief AIS onder carbasalaatcalcium).²⁵ Er is geen bewijs voor het nut van een oplaaddosering Clopidogrel.

Advies dosering clopidogrel:

- tot 2 jaar 0.2 mg/kg/dag, veelal in individuele bereiding²⁶
- tot 50 kg ong. 1 mg/kg (dat is dan afhankelijk van halve tablet, kwart tablet etc.)²⁷
- bij > 50 kg volwassen dosering = 75 mg

Belangrijk: Bij start van therapie dient het CYP2C19 fenotype bepaald te worden om te controleren of de patiënt niet ongevoelig is voor Clopidogrel.

Dissectie: Voor de groep kinderen met een AIS ten gevolge van een dissectie geldt een ander beleid. Bij kinderen zijn hierover onvoldoende gegevens bekend. Bij volwassenen wisselen de protocollen tussen de verschillende ziekenhuizen. Een deel van de ziekenhuizen start met duale therapie van trombocytenaggregatieremmers, in andere ziekenhuizen wordt juist monotherapie vanaf het begin gegeven.^{28, 29} Het advies is om het lokale protocol hierin te volgen. Hierna dient een MRI/MRA herhaald te worden voor controle op eventuele pseudo aneurysmata. Indien hier geen sprake van is, kan overwogen worden de Clopidogrel of carbasalaatcalcium te staken. Indien er in de afgelopen 6 maanden een recidief TIA/AIS is geweest wordt geadviseerd door te behandelen. Ook bij patiënten met een hoog recidiefrisico (bijv. bij sterke aanwijzingen voor/ bekende collageenziekten) is het advies de trombocytenaggregatieremming te continueren, ongeacht de MRA uitslag.

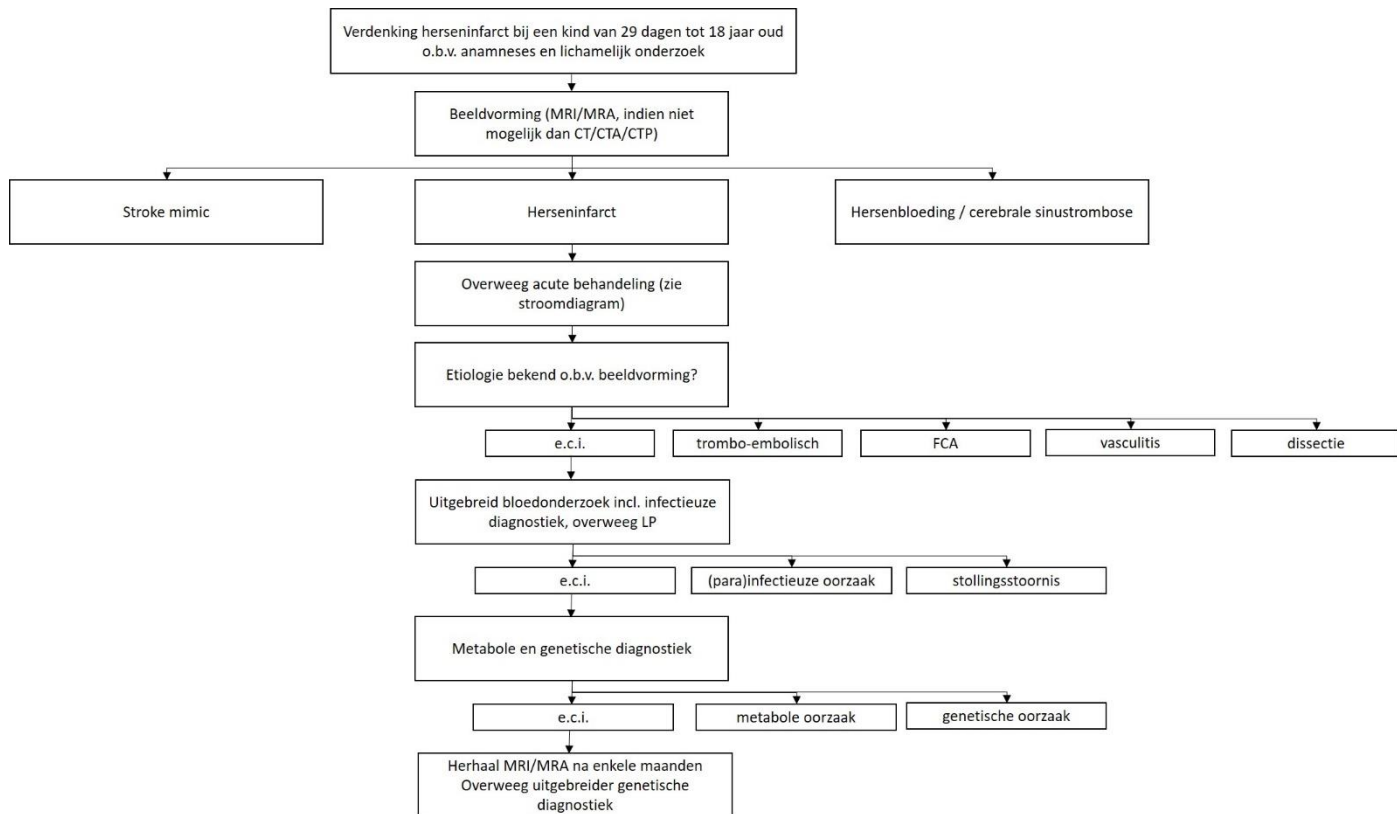
Aanbeveling:

Secundaire preventie wordt gegeven middels carbasalaatcalcium. De duur hiervan is afhankelijk van de onderliggende diagnose.

4. Diagnostiek en eventuele behandeling na de acute fase

De volgorde van het aanvullend onderzoek naar de onderliggende oorzaak van een AIS hangt af van de bevindingen bij anamnese, lichamelijk onderzoek en beeldvorming (volg stroomdiagram aanvullend onderzoek naar etiologie).

Figuur 3: Stroomdiagram aanvullend onderzoek naar etiologie



4a. Uitgebreid bloedonderzoek (in aanvulling op bloedonderzoek in acute fase)

- Nuchter lab: glucose, cholesterol, HDL, LDL, triglyceriden, homocysteïne (overweeg belastingtest indien normaal en geen andere oorzaken), lactaat, pyruvaat.

Op indicatie:

- Hb elektroforese (sikkelcelziekte)
- bij lacunaire infarcten: ADA-2 enzymactiviteit³⁰
- Aanvullend pro-trombotisch + vasculitis lab-onderzoek (zowel in acute stadium als na 3 maanden, na overleg met kinderhematoloog): vasculitisblok (ANA/ANCA), lupus anticoagulans, anti-DS DNA, lipoproteïne(a), anticardiolipine antistoffen, anti beta 2 glycoproteïne antistoffen, antitrombine, APC resistentie, factor V Leiden mutatie, factor II mutatie, proteïne C en S, antitrombine 3, fibrinogeen. Een groot deel van deze bepalingen kan worden afgenomen uit het in de acute fase afgenomen spijtbloed (citraatbuis voor stolling en EDTA buis voor genetica).
- De interpretatie van stollingsonderzoek in de acute fase kan lastig zijn, overleg daarom altijd met de kinderhematoloog bij afwijkingen. Bijv. in de acute fase of bij pilgebruik kunnen proteïne C, S en antitrombine foutief verlaagd zijn. Herhaling van het onderzoek in de latere fase kan derhalve geïndiceerd zijn.

4b. Consulten andere specialisten

Consulteer laagdrempelig de volgende specialisten, uiteraard afhankelijk van de differentiaal diagnose op dat moment:

- consult cardiologie met in ieder geval ECG en echo hart. Dit wordt geadviseerd bij alle kinderen, alhoewel het nut bij een reeds aangetoonde andere onderliggende oorzaak twijfelachtig is.³¹
- consult kinderhematoloog bij verdenking op een protrombotisch probleem
- consult oogarts, dermatoloog, kinderinfectio-immunoloog bij verdenking vasculitis
- consult kinderreumatologie bij aanwijzingen voor een systeemziekte
- consult klinisch geneticus
- consult metabole ziekten

4c. Infectieuze screening

Infectieuze en para-infectieuze oorzaken van een AIS worden bij kinderen duidelijk vaker gevonden dan bij volwassenen. Uit diverse studies blijkt dat er een associatie is tussen het voorkomen van infecties en AIS. Epidemiologisch onderzoek toont dat een infectie voorafgaand aan AIS bij kinderen vaker voorkomt dan een infectie voorafgaand aan een ander neurologisch probleem. Tevens is er een aantoonbaar causaal verband tussen infectie en AIS in het geval van bijv. post-varicella arteriopathie en andere infectieuze vasculitiden.³²⁻³⁴

Post varicella arteriopathie

De diagnose post-varicella arteriopathie is zeker indien:

- Varicella zoster virus IgG in liquor, een lage serum / liquor ratio van VZV specifiek IgG of positieve VZV PCR in liquor wordt aangetoond. Intrathecale VZV IgG antilichamen worden vaker gevonden dan een positieve VZV PCR aangezien de antilichamen veel langer aanwezig blijven.
- Een klinisch beeld van focale cerebrale arteriopathie optreedt in de acute context van een waterpokkeninfectie met liquor pleiocytose

Dit is echter niet noodzakelijk voor de diagnose. In de praktijk wordt de diagnose vaker gesteld in het geval van een focale cerebrale arteriopathie, ontbreken van een andere verklaring en anamnestic doorgemaakte waterpokken in het jaar voorafgaand aan de AIS.

Indicatie lumbaalpunctie

Er is geen wetenschappelijk bewijs voor de zin en timing van een lumbaalpunctie bij AIS. De belangrijkste reden om een lumbaalpunctie te verrichten is om eventuele behandelconsequenties vast te stellen. Bijvoorbeeld het aantonen van een infectie, of ter ondersteuning van de diagnose bij een verdenking op kleine vaten vasculitis (PACNS). Op basis van de beschikbare literatuur is het advies bij de volgende indicaties een lumbaalpunctie te verrichten. Bij een kind met een AIS en

- Anamnestic een recente/actuele varicella zosterinfectie of andere infectie (bijv. borrelia, enterovirus, VZV, HIV) en radiologisch beeld passend bij focale cerebrale arteriopathie.

- Daarnaast logischerwijs indien er aanwijzingen zijn voor een systemische (inflammatoire/metabole/mitochondriële) ziekte of een geïsoleerde cerebrale vasculitis (PACNS).
- Indien er bij herhaald (MRI) onderzoek geen onderliggende etiologie is aangetoond, kan een LP overwogen worden, zeker indien er een positieve serologie van onderstaande verwekkers is.

Indien er een indicatie is voor een lumbaalpunctie zoals bovenstaand dienen de volgende infectiologische onderzoeken gedaan te worden:

- VZV IgG, IgM en PCR in liquor en serum
- HSV1-2 IgG, IgM en PCR in liquor en serum
- EBV, CMV, borrelia, enterovirus, HIV, evt. overige virussen indien specifieke aanwijzingen in de anamnese of op MRI aanwezig zijn

De interpretatie van de uitslag kan complex zijn, overleg zo nodig met de infectioloog.

4d. Aanvullende behandeling bij infectieuze en inflammatoire oorzaken

Behandeling bij post varicella arteriopathie

Aciclovir

- Doel van de behandeling is progressie en/of recidief voorkomen bij de patiënten die verdacht zijn voor een post varicella arteriopathie. Dit geldt dus met name voor kinderen met een heel recente (≤ 4 weken) varicella infectie.
- Start met Aciclovir na afname van liquor indien
 - o Anamnese met blaasjes/varicella zoster infectie voorafgaand/tijdens ontstaan AIS
 - o En radiologisch beeld van focale cerebrale arteriopathie
 - o En/of positieve VZV of HSV PCR en/of IgG ratio uitslag in liquor en serum
- De Aciclovir kan gestaakt worden indien in liquor geen aanwijzingen voor een (doorgemaakte) VZV infectie worden gevonden
- Dosering Aciclovir zoals bij herpes encefalitis (1.500 mg/m²/dag in 3 doses. Behandelduur: 14-21 dagen)

Aanvullende behandeling bij inflammatoire oorzaken

- Vasculitis:
In het geval van PACNS (kleine vaten) of vasculitis in kader van systeemziekte of systemische vasculitis: start steroïden. Overleg met de kinderimmunoloog over aanvullende behandeling. Vaak is een biopsie noodzakelijk voor start van de behandeling.³⁵
- Focale cerebrale arteriopathie (FCA/TCA/PVA):
 - o Het nut van behandeling met corticosteroïden is een belangrijk kennishiaat, er lopen momenteel twee trials (FOCAS en PASTA) die dit onderzoeken.^{36, 37}
 - o In afwachting van deze trials is het advies te behandelen met corticosteroïden indien er bij een FCA (verdenking TCA/PVA) een voortgaande progressie van symptomen is of een vroeg recidief TIA/infarct

- Indien gekozen wordt voor behandeling: methylprednisolon pulse van 20mg/kg/dag gedurende 3 dagen gevolgd door 1 week oraal prednison 1 mg/kg/dag, waarna direct gestopt kan worden.
- Moyamoya³⁸
 - Voorkom hypotensie en hyperventilatie
 - Garandeer ruime vochtintake (oraal of iv): 125% van de aanbevolen dagelijkse intake voor leeftijd/gewicht
 - Start carbasalaatcalcium
 - Verwijs voor aanvullend onderzoek naar UMC Utrecht. Aldaar o.a.:
 - Cerebrale blood flow meting en cerebrovasculaire reactiviteit onderzoek met ASL of PET met en zonder acetazolamide
 - Diagnostische angiografie
 - Indien er sprake is van gestoorde cerebrovasculaire reactiviteit en/of aanhoudende symptomen: directe bypasschirurgie of indirecte vascularisatiebevorderende ingrepen

4e. Aanvullende behandeling bij sikkelcelziekte

- In overleg met kinderhematoloog laagdrempelig erythrocyten wisseltransfusie om HbS gehalte te verlagen
- Wanneer een kind met sikkelcelziekte eenmaal een AIS heeft doorgemaakt, is er een indicatie voor een chronisch bloedtransfusie schema
- Transcraniële doppler metingen kunnen worden gebruikt om occlusies op te sporen en te monitoren (worden in principe standaard jaarlijks verricht bij de gehele sikkelcel populatie)³⁹
- Overleg met de kinderhematoloog of behandeling met hydroxyurea geïndiceerd is.⁴⁰

4f. Genetische en metabole screening

Indien eerdere screening geen risicofactoren of oorzaak van het infarct toont, moet er nog genetisch en metabool onderzoek verricht worden. De belangrijkste genetische oorzaak is een ADA-2 deficiëntie. Een derde van deze patiënten presenteert zich met herseninfarcten op jonge leeftijd. Voor diagnose hiervan dient enzymdiagnostiek op ADA-2 ingezet te worden.³⁰ Denk voor metabole oorzaken onder andere aan de ziekte van Fabry, glycosyleringsdefecten en mitochondriële aandoeningen zoals MELAS, MERRF, Kearns-Sayre.⁴¹ Screenend wordt er een bloedgas, lactaat, ammoniak, glucose en plasma en urine voor metabool onderzoek afgenomen. Indien deze afwijkend zijn of er andere klinische aanwijzingen zijn voor een metabole oorzaak, moet het volgende aanvullend onderzoek verricht worden:

- Plasma: beoordeel lactaat (indien lactaat verhoogd ook pyruvaat op ijs afnemen), glucose/bloedgas pre- en post-prandiaal, aminozuren, organische zuren, sialotransferrine elektroferese (CDG), lysosomale enzymen (alfa-galactosidase, cystinosis).
- Urine: organische zuren, aminozuren, lactaat
- Op indicatie liquoronderzoek voor metabole screening

Er is een snel groeiende lijst van monogenetische oorzaken van AIS, of een verhoogd risico op AIS bij syndromen.^{42, 43}

Suggestieve klinische kenmerken voor een genetische arteriopathie zijn:

- Cardiovasculaire familieanamnese op jonge leeftijd
- De combinatie van stenosen en aneursymata
- Betrokkenheid van extracraniële vaten (denk hierbij aan huid, ogen, hart, grote vaten en de nieren).
- Bij aanwijzingen voor een bindweefselaandoening bij dissectie
- Bij specifieke bijkomende symptomen verdacht voor een syndroom

Het opsporen van een genetische oorzaak van een arteriopathie is van groot belang om het kind te kunnen screenen op betrokkenheid van andere organen, om de familie goed te kunnen voorlichten, en in sommige gevallen ook om preventieve behandelingen te kunnen overwegen zoals bij ADA-2 deficiëntie, aneurysmaformatie, aortadilatatie of progressieve moyamoya-vasculopathie.

Geadviseerd wordt te overleggen met de klinisch geneticus of er een indicatie is voor breed (WES) onderzoek, een vasculair panel of bij verdenking op een specifieke aandoening een single-gene analyse.

Aanbeveling:

- Er dient altijd vervolgonderzoek naar de onderliggende pathologie plaats te vinden. Dit kan deels sequentieel verricht worden.
- Bij een FCA moet behandeling met corticosteroïden laagdrempelig overwogen worden

4g. Follow up beeldvorming en diagnostiek bij infarct zonder onderliggende oorzaak

In een deel van de kinderen wordt geen onderliggende oorzaak gevonden ondanks uitgebreide aanvullende diagnostiek. In veel gevallen is het verstandig de MRI/MRA te herhalen om te beoordelen of er toch aanwijzingen zijn voor een vasculitis of FCA, welke beiden progressie kunnen tonen in de tijd, ook zonder nieuwe klinische symptomen.^{44, 45}

Ook uitgebreider genetisch onderzoek kan overwogen worden.

- Indien verdenking op FCA (bijv. stuturing onset, lenticostriataal infarct) zonder duidelijke FCA op de initiële MRA: herhaal de MRA na 1-3 weken, bij FCA is er vaak sprake van progressie en wordt de stenose later alsnog zichtbaar
- Indien diagnose FCA en aangetoonde arteriopathie (unilateraal): herhaal MRA na 6 maanden; indien dan verbetering/normalisatie/stabilisatie; stop follow up beeldvorming. Indien toename stenose t.o.v. initiële MRA; herhaal na weer 6 maanden, om progressie - mag bij FCA - te onderscheiden van een doorgaande progressieve arteriopathie (inclusief evt contralaterale betrokkenheid) zoals bij moyamoya
- Bij dissectie herhaal MRA na 6 maanden (zie kopje dissectie)

- Bij een onbegrepen achterste circulatie infarct zonder cardiale emboliebron, zonder afwijkingen op initiële MRA cirkel van Willis en halsvaten overweeg een DSA (ivm evt toch aanwezige dissectie)

5. Poliklinische follow-up

Geadviseerd wordt om kinderen poliklinisch te vervolgen op 3, 6, 12 en 24 maanden na diagnose. Uiteraard kan dit op indicatie vaker zijn. Bij enige twijfel over de ontwikkeling dient een kind langer vervolgd te worden. Het is immers bekend dat gevolgen soms pas duidelijk worden wanneer meer van kinderen gevraagd wordt (growing into deficit). Afhankelijk van de leeftijd van het kind kan gebruik gemaakt worden van de specifieke pediatric stroke outcome scale (bijlage 5), of van andere testen. Een voorstel voor de te verrichten klinische uitkomstschalen staat genoemd in bijlage 6.

Referenties

1. Mallick AA, Ganesan V, Kirkham FJ, Fallon P, Hedderly T, McShane T, et al. Childhood arterial ischaemic stroke incidence, presenting features, and risk factors: a prospective population-based study. *Lancet Neurol*. 2014;13(1):35-43.
2. McGlennan C, Ganesan V. Delays in investigation and management of acute arterial ischaemic stroke in children. *Dev Med Child Neurol*. 2008;50(7):537-40.
3. Srinivasan J, Miller SP, Phan TG, Mackay MT. Delayed recognition of initial stroke in children: need for increased awareness. *Pediatrics*. 2009;124(2):e227-34.
4. Rivkin MJ, Bernard TJ, Dowling MM, Amlie-Lefond C. Guidelines for Urgent Management of Stroke in Children. *Pediatr Neurol*. 2016;56:8-17.
5. Mackay MT, Chua ZK, Lee M, Yock-Corrales A, Churilov L, Monagle P, et al. Stroke and nonstroke brain attacks in children. *Neurology*. 2014;82(16):1434-40.
6. Sporns PB, Fullerton HJ, Lee S, Kim H, Lo WD, Mackay MT, et al. Childhood stroke. *Nat Rev Dis Primers*. 2022;8(1):12.
7. Sporns PB, Kemmling A, Lee S, Fullerton H, Kunz WG, Wilson JL, et al. A Prospective Multicenter Registry on Feasibility, Safety, and Outcome of Endovascular Recanalization in Childhood Stroke (Save ChildS Pro). *Front Neurol*. 2021;12:736092.
8. Turner NMK, J.; Nusmeijer, A. Advanced Paediatric Life Support - de Nederlandse editie. 6 ed: Bohn Stafleu van Loghem; 2022.
9. Gerstl L, Bonfert MV, Heinen F, Olivieri M, Schroeder AS, Tacke M, et al. Childhood Arterial Ischaemic Stroke: Clinical Presentation, Risk Factors and Management. *Hamostaseologie*. 2020;40(2):165-73.
10. Felling RJ, Sun LR, Maxwell EC, Goldenberg N, Bernard T. Pediatric arterial ischemic stroke: Epidemiology, risk factors, and management. *Blood Cells Mol Dis*. 2017;67:23-33.
11. DeLaroche AM, Sivaswamy L, Farooqi A, Kannikeswaran N. Pediatric Stroke and Its Mimics: Limitations of a Pediatric Stroke Clinical Pathway. *Pediatr Neurol*. 2018;80:35-41.
12. Wharton JD, Barry MM, Lee CA, Massey K, Ladner TR, Jordan LC. Pediatric Acute Stroke Protocol Implementation and Utilization Over 7 Years. *J Pediatr*. 2020;220:214-20 e1.
13. Christy A, Murchison C, Wilson JL. Quick Brain Magnetic Resonance Imaging With Diffusion-Weighted Imaging as a First Imaging Modality in Pediatric Stroke. *Pediatr Neurol*. 2018;78:55-60.
14. Sporns PB, Strater R, Minnerup J, Wiendl H, Hanning U, Chapot R, et al. Feasibility, Safety, and Outcome of Endovascular Recanalization in Childhood Stroke: The Save ChildS Study. *JAMA Neurol*. 2020;77(1):25-34.
15. Bhatia K, Kortman H, Blair C, Parker G, Brunacci D, Ang T, et al. Mechanical thrombectomy in pediatric stroke: systematic review, individual patient data meta-analysis, and case series. *J Neurosurg Pediatr*. 2019:1-14.

16. Dicipinigaitis AJ, Gandhi CD, Pisapia J, Muh CR, Cooper JB, Tobias M, et al. Endovascular Thrombectomy for Pediatric Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2022;53(5):1530-9.
17. van Es A, Hunfeld MAW, van den Wijngaard I, Kraemer U, Engelen M, van Hasselt B, et al. Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke in Children: Experience From the MR CLEAN Registry. *Stroke*. 2021;52(3):781-8.
18. Rivkin MJ, deVeber G, Ichord RN, Kirton A, Chan AK, Hovinga CA, et al. Thrombolysis in pediatric stroke study. *Stroke*. 2015;46(3):880-5.
19. Amlie-Lefond C, Shaw DWW, Cooper A, Wainwright MS, Kirton A, Felling RJ, et al. Risk of Intracranial Hemorrhage Following Intravenous tPA (Tissue-Type Plasminogen Activator) for Acute Stroke Is Low in Children. *Stroke*. 2020;51(2):542-8.
20. LeCouffe NE, Kappelhof M, Treurniet KM, Rinkel LA, Bruggeman AE, Berkhemer OA, et al. A Randomized Trial of Intravenous Alteplase before Endovascular Treatment for Stroke. *N Engl J Med*. 2021;385(20):1833-44.
21. Sporns PB, Fullerton HJ, Lee S, Kirton A, Wildgruber M. Current treatment for childhood arterial ischaemic stroke. *Lancet Child Adolesc Health*. 2021;5(11):825-36.
22. Darteyre S, Renaud C, Fluss J, Laporte S, Bertoletti L, Chabrier S. Secondary Prevention of Childhood Arterial Ischemic Stroke. *J Child Neurol*. 2017;32(5):488-93.
23. Strater R, Kurnik K, Heller C, Schobess R, Luigs P, Nowak-Gottl U. Aspirin versus low-dose low-molecular-weight heparin: antithrombotic therapy in pediatric ischemic stroke patients: a prospective follow-up study. *Stroke*. 2001;32(11):2554-8.
24. Boucher AA, Taylor JM, Luchtman-Jones L. Aspirin in childhood acute ischemic stroke: The evidence for treatment and efficacy testing. *Pediatr Blood Cancer*. 2019;66(6):e27665.
25. Soman T, Rafay MF, Hune S, Allen A, MacGregor D, deVeber G. The risks and safety of clopidogrel in pediatric arterial ischemic stroke. *Stroke*. 2006;37(4):1120-2.
26. Li JS, Yow E, Berezny KY, Bokesch PM, Takahashi M, Graham TP, Jr., et al. Dosing of clopidogrel for platelet inhibition in infants and young children: primary results of the Platelet Inhibition in Children On cLOpidogrel (PICOLO) trial. *Circulation*. 2008;117(4):553-9.
27. Maltz LA, Gauvreau K, Connor JA, Jenkins KJ. Clopidogrel in a pediatric population: prescribing practice and outcomes from a single center. *Pediatr Cardiol*. 2009;30(2):99-105.
28. Engelter ST, Traenka C, Gensicke H, Schaedel SA, Luft AR, Simonetti BG, et al. Aspirin versus anticoagulation in cervical artery dissection (TREAT-CAD): an open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Neurol*. 2021;20(5):341-50.
29. Markus HS, Levi C, King A, Madigan J, Norris J, Cervical Artery Dissection in Stroke Study I. Antiplatelet Therapy vs Anticoagulation Therapy in Cervical Artery Dissection: The Cervical Artery Dissection in Stroke Study (CADISS) Randomized Clinical Trial Final Results. *JAMA Neurol*. 2019;76(6):657-64.

30. Barron KS, Aksentijevich I, Deutch NT, Stone DL, Hoffmann P, Videgar-Laird R, et al. The Spectrum of the Deficiency of Adenosine Deaminase 2: An Observational Analysis of a 60 Patient Cohort. *Front Immunol.* 2021;12:811473.
31. Shih EK, Beslow LA, Natarajan SS, Falkensammer CB, Messe SR, Ichord RN. Prevalence of Patent Foramen Ovale in a Cohort of Children With Cryptogenic Ischemic Stroke. *Neurology.* 2021;97(21):e2096-e102.
32. Fullerton HJ, Hills NK, Elkind MS, Dowling MM, Wintermark M, Glaser CA, et al. Infection, vaccination, and childhood arterial ischemic stroke: Results of the VIPS study. *Neurology.* 2015;85(17):1459-66.
33. Helmuth IG, Molbak K, Uldall PV, Poulsen A. Post-varicella Arterial Ischemic Stroke in Denmark 2010 to 2016. *Pediatr Neurol.* 2018;80:42-50.
34. Rafay MF, Shapiro KA, Surmava AM, deVeber GA, Kirton A, Fullerton HJ, et al. Spectrum of cerebral arteriopathies in children with arterial ischemic stroke. *Neurology.* 2020;94(23):e2479-e90.
35. Beelen J, Benseler SM, Dropol A, Ghali B, Twilt M. Strategies for treatment of childhood primary angiitis of the central nervous system. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2019;6(4):e567.
36. Park Y, Fullerton HJ, Elm JJ. A pragmatic, adaptive clinical trial design for a rare disease: The FOcal Cerebral Arteriopathy Steroid (FOCAS) trial. *Contemp Clin Trials.* 2019;86:105852.
37. Steinlin M, Bigi S, Stojanovski B, Gajera J, Regenyi M, El-Koussy M, et al. Focal Cerebral Arteriopathy: Do Steroids Improve Outcome? *Stroke.* 2017;48(9):2375-82.
38. Kronenburg AvdZ, A. ; Braun, K.P.J. ; Regli, L. ; van Berckel, B.N.M. ; Klijn, C.J.M. Moyamoya vasculopathie: diagnostiek en chirurgische behandeling. *Tijdschrift voor Neurologie & Neurochirurgie.* 2014(115):77-85.
39. Beck CE, Trottier ED, Kirby-Allen M, Pastore Y. Acute complications in children with sickle cell disease: Prevention and management. *Paediatr Child Health.* 2022;27(1):50-62.
40. Hasson C, Veling L, Rico J, Mhaskar R. The role of hydroxyurea to prevent silent stroke in sickle cell disease: Systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(51):e18225.
41. Saudubray JMB, M.R.; Garcia-Cazorla, A.; Walter, J.H. *Inborn Metabolic Diseases.* 7 ed: Springer-Verlag; 2022.
42. Munot P, Crow YJ, Ganesan V. Paediatric stroke: genetic insights into disease mechanisms and treatment targets. *Lancet Neurol.* 2011;10(3):264-74.
43. McCrea N, Fullerton HJ, Ganesan V. Genetic and Environmental Associations With Pediatric Cerebral Arteriopathy. *Stroke.* 2019;50(2):257-65.
44. Braun KP, Bulder MM, Chabrier S, Kirkham FJ, Uiterwaal CS, Tardieu M, et al. The course and outcome of unilateral intracranial arteriopathy in 79 children with ischaemic stroke. *Brain.* 2009;132(Pt 2):544-57.

45. Yeon JY, Shin HJ, Seol HJ, Kim JS, Hong SC. Unilateral intracranial arteriopathy in pediatric stroke: course, outcome, and prediction of reversible arteriopathy. *Stroke*. 2014;45(4):1173-6.
46. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in C, Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*. 2004;114(2 Suppl 4th Report):555-76.
47. Kitchen L, Westmacott R, Friefeld S, MacGregor D, Curtis R, Allen A, et al. The pediatric stroke outcome measure: a validation and reliability study. *Stroke*. 2012;43(6):1602-8.

Bijlages

Bijlage 1: Pediatric NIH STROKE SCHAAL

Bijlage 2: mTICI grading scale

Bijlage 3: Bloeddruk referentiewaarden

Bijlage 4: Modified Ranking Scale (MRS) voor kinderen

Bijlage 5: Paediatric Stroke Outcome Scale (PSOM)

Bijlage 6: Follow-up testen

Bijlage 1: Pediatric NIH STROKE SCHAAL

Pediatric NIH STROKE SCHAAL (NEDERLANDSE VERTALING, OPTELVERSIE)

De NIH stroke schaal wordt bij voorkeur ingevuld bij opname, na eventuele behandeling en 24 uur na het begin van de verschijnselen.

Datum: Datum: Datum:

Naam patiënt :

Geboortedatum :

Patiëntnummer :

Tijd: Tijd: Tijd:
 Arts: Arts: Arts:

Item:	Omschrijving:	Score:	Score:	Score
				:
1a Bewustzijn.	0 Alert. 1 Niet alert, maar wekbaar met een geringe stimulus. 2 Niet alert, moet herhaaldelijk gestimuleerd worden. 3 Coma (niet wekbaar).	...	...	...
1b Vraag bij kinderen > 2 jaar: a. hoe oud ben je? b. waar is mama (of ander familielid in de kamer).	0 Beantwoordt beide correct. 1 Beantwoordt één van beide correct. 2 Beantwoordt niet of beide incorrect.	...	...	...
1c Vraag: a. doe je ogen eens open? b. waar zit je neus?	0 Voert beide opdrachten correct uit. 1 Voert één van beide opdrachten correct uit. 2 Voert geen van beide opdrachten correct uit.	...	...	...
2 Blikrichting/Oogbewegingen	0 Normaal. 1 Kijkt bij voorkeur naar één kant. 2 Dwangstand.	...	...	...
3 Gezichtsvelden: Bij kinderen 2-6 jaar: dreigknipreflex Bij kinderen > 6 jaar: vingers tellen	0 Lijken intact. 1 Gedeeltelijke gezichtsveld uitval/extinctie. 2 Complete halfzijdige gezichtsveld uitval. 3 Blind (bilaterale hemianopsie/corticale blindheid).	...	...	...
4 Aangezichtsverlamming (vraag wenkbrauwen op te trekken, ogen te sluiten en tanden te laten zien).	0 Normaal/symmetrisch. 1 Lichte asymmetrie, verstreken nasolabiaal-plooi.	...	...	...

	2 Totale of subtotale verlamming onderste gelaatshelft. 3 Complete verlamming van oog en mondspieren (een of beide zijden).	...	...	...
5a Motorische functie. Bij kinderen < 6 jaar: spontane motoriek beoordelen Bij kinderen > 6 jaar: arm laten uitsteken • Rechterarm.	0 Kan normaal arm uitstrekken (gedurende 10 sec). 1 Arm zakt uit ("drift"). 2 Enige beweging tegen de zwaartekracht. 3 Geen beweging tegen de zwaartekracht (wel aanspanning spieren). 4 Geen beweging. 9 Niet te testen (geef oorzaak aan; b.v. amputatie/infuus) .	...	...	...
5b Motorische functie. • Linkerarm.	0 Kan normaal arm uitstrekken (gedurende 10 sec). 1 Arm zakt uit ("drift"). 2 Enige beweging tegen de zwaartekracht. 3 Geen beweging tegen de zwaartekracht (wel aanspanning spieren). 4 Geen beweging. 9 Niet te testen (geef oorzaak aan; b.v. amputatie/infuus).	...	...	...
6a Motorische functie • Rechterbeen	0 Kan normaal been optillen (30° gedurende 5 sec). 1 Been zakt uit ("drift"). 2 Enige beweging tegen de zwaartekracht. 3 Geen beweging tegen de zwaartekracht (wel aanspanning spieren). 4 Geen beweging. 9 Niet te testen (geef oorzaak aan; b.v. amputatie).	...	...	...
6b Motorische functie. • Linkerbeen.	0 Kan normaal been optillen (30° gedurende 5 sec). 1 Been zakt uit ("drift"). 2 Enige beweging tegen de zwaartekracht. 3 Geen beweging tegen de zwaartekracht (wel aanspanning spieren). 4 Geen beweging. 5 Niet te testen (geef oorzaak aan; b.v. amputatie).	...	...	...
7 Ataxie Bij kinderen > 2 jaar: lampje uitdoen met vinger, en speeltje uit hand trappen	0 Niet aanwezig. 1 Aanwezig in één arm of één been . 2 Aanwezig in twee of meer ledematen.	...	...	...
8 Sensibiliteit (pijnzin links en rechts vergelijken met prikkertje).	0 Normaal. 1 Verminderd. 2 Afwezig.	...	...	...
9 Taal Bij kinderen 2-6 jaar of TOS: scoor dit item op basis van taalbegrip en productie tijdens onderzoek Bij kinderen > 6 jaar: laat tabel 1, figuur 3 beschrijven; de voorwerpen	0 Geen afasie. 1 Lichte tot matig ernstige afasie. 2 Ernstige afasie. 3 Mutistisch of globale afasie.	...	...	...

uit figuur 2 benoemen, en de zinnen in
figuur 1 nazeggen)

10 Spraakstoornis/Dysarthrie
(woorden laten oplezen)

0 Normale articulatie.
1 Onduidelijke spraak.
2 Ernstige dysarthrie/anarthrie.
9 Niet te testen (tube).

...

...

...

11 Extinctie en inattentie
(visuele en tactiele prikkels tege lijk
links en rechts aanbieden)

0 Normaal (niet aanwezig).
1 Inattentie of extinctie voor één soort
prikkel.
2 Ernstige hemi-inattentie voor beide
prikkels.

...

...

...

...

...

...

Totaalscore:

Figuur 1: lees onderstaande zinnen:

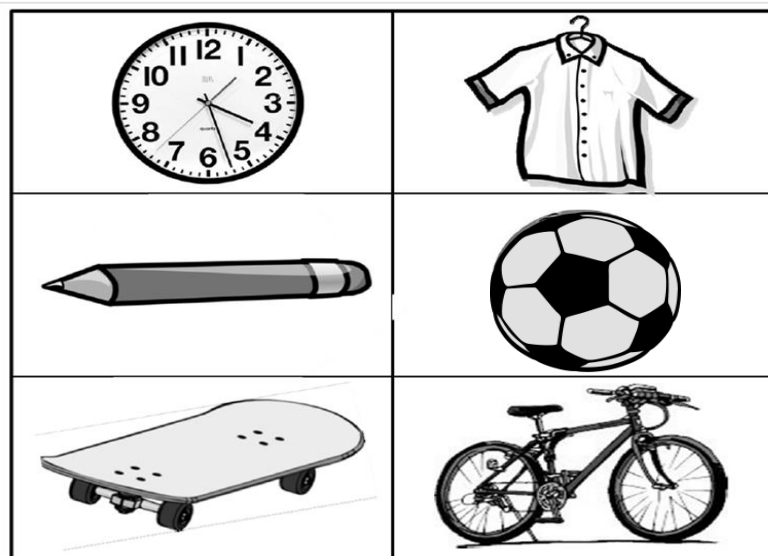
Mama.

Bedankt.

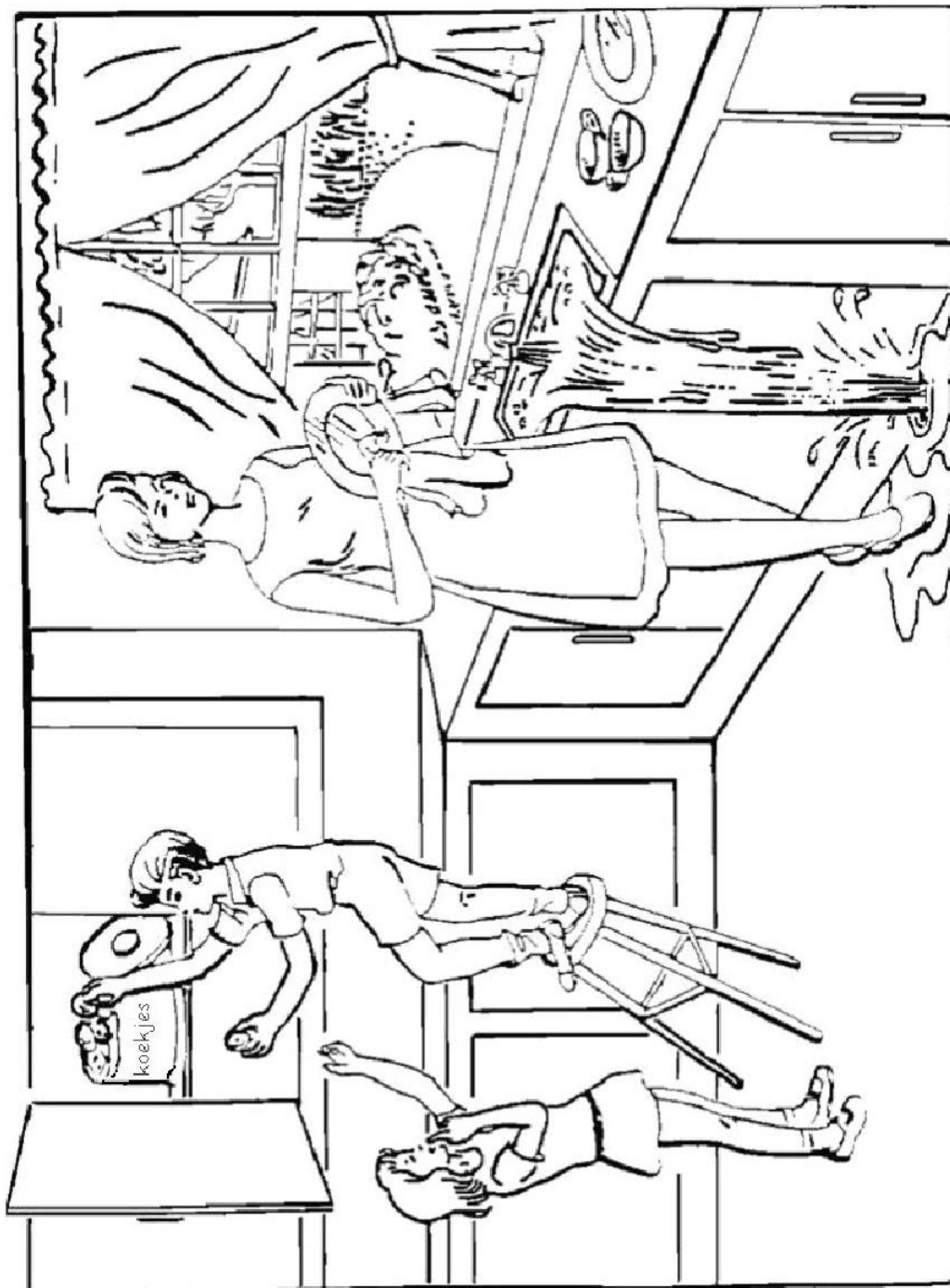
Ik kwam thuis van school.

Bij de tafel in de eetkamer.

Figuur 2: benoem de voorwerpen



Figuur 3: Beschrijf wat er gebeurt op het plaatje



Referenties:

- Online Supplement van PedNIHSS guide USA
- Vertaling van de officiële NINDS stroke scale, versie 10/1/2003, zoals gezien op http://www.ninds.nih.gov/doctors/NIH_Stroke_Scale.pdf dd 4 augustus 2005.

Bijlage 2: mTICI grading scale

<i>Score</i>	<i>Revised trombolysis in cerebral infarction scale</i>
0	Geen perfusie of anterograde flow na de plek van de occlusie
1	Penetratie maar geen perfusie. Contrast penetratie is aanwezig voorbij de initiële obstructie, maar met minimale vulling van het normale verzorgingsgebied
2	Incomplete perfusie waarbij het contrast de occlusie passeert en het distale arteriële vaatbed laat zien, maar waarbij de mate van contrastaanbod en flow langzamer of incompleet zijn in vergelijking met niet-aangedane gebieden
2A	Enige perfusie met vulling van de distale tak waarbij <50% van het gebied zichtbaar is
2B	Substantiële perfusie met vulling van de distale tak waarbij ≥50% van het gebied zichtbaar is
2C	Bijna complete perfusie met enkel langzame flow in een aantal distale corticale vaten, of aanwezigheid van kleine distale corticale emboli
3	Complete perfusie met normale vulling van alle distale vaten

Bijlage 3: Bloeddruk referentiewaarden

Leeftijd (jaren)	Bloeddruk jongens (mmHg)		Bloeddruk meisjes (mmHg)	
	<i>systolisch</i>	<i>diastolisch</i>	<i>systolisch</i>	<i>diastolisch</i>
1	94	49	97	52
2	97	54	98	57
3	100	59	100	61
4	102	62	101	64
5	104	65	103	66
6	105	68	104	68
7	106	70	106	69
8	107	71	108	71
9	109	72	110	72
10	111	73	112	73
11	113	74	114	74
12	115	74	116	75
13	117	75	117	76
14	120	75	119	77
15	120	76	120	78
16	120	78	120	78
17	120	80	120	78
18	120	80	120	80

NB: dit is de p90 voor kinderen op het 5^e percentiel van de lengte voor leeftijd. Zo nodig kunnen de volledige tabellen, waarbij lengte wordt meegenomen, gevonden worden op: [The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents | Pediatrics | American Academy of Pediatrics \(aap.org\)](#)⁴⁶

Bijlage 4: Modified Ranking Scale (MRS) voor kinderen

MODIFIED RANKIN SCALE (MRS) voor kinderen

Datum: _____

Naam beoordelaar: _____

Score beschrijving

- 0 Helemaal geen afwijkingen
- 1 Geen significante beperkingen behalve afwijkingen bij klinisch onderzoek; leeftijdsadequaat gedrag en ontwikkeling
- 2 Milde beperkingen; kan niet alle activiteiten als tevoren uitvoeren, maar dezelfde ADL-onafhankelijkheid als kinderen van dezelfde leeftijd en geslacht (geen beperkingen in de grove motoriek)
- 3 Matige beperkingen; heeft wat hulp nodig, maar kan zelfstandig lopen; bij jongeren kinderen adequate motorische ontwikkeling behoudens milde functionele beperkingen (een niveau gezakt op de grove motoriek schaal)
- 4 Matig ernstige beperkingen; Kan niet zelfstandig lopen; bij jongere patiënten vermindering van tenminste 2 niveau's op de grove motoriek schaal)
- 5 Ernstige beperkingen; bedlegerig, heeft continu verpleging en aandacht nodig.
- 6 Dood

Score (0 - 6): _____

Bron: <http://www.neuropaediatric.ch/div/snpsr/Modified%20Rankin%20Scale.pdf>

Bijlage 5: Paediatric Stroke Outcome Scale (PSOM)

Voor kinderen vanaf leeftijd 2 jaar.

Af te nemen op 3, 6 maanden, 1, 2 en 5 jaar na AIS.

Zie:

http://img.medscape.com/pi/emed/ckb/pediatrics_general/1331341-1331372-1382467-1435974.pdf”

Bijlage 6: Follow-up testen

Voorstel om follow-up testen af te nemen 3, 6 maanden, 1, 2 en 5 jaar na het AIS. Welke testen is natuurlijk afhankelijk van de leeftijd.

Advies bij kinderen < 2 jaar (bij start AIS):

Bij ontslag: neurologisch onderzoek volgens Touwen

Na 3 maanden: neurologisch onderzoek volgens Touwen

Na 6 maanden: neurologisch onderzoek volgens Touwen, aangevuld met BSID-III grof en fijn motorisch, cognitief en taal. QOL dmv de TAPQOL (6m-6j)

Na 12 maanden: neurologisch onderzoek volgens Touwen, aangevuld met CBCL (1,5-5)

Na 24 maanden: neurologisch onderzoek volgens Touwen, aangevuld met BSID-III grof en fijn motorisch, cognitief en taal en CBCL (1,5-5) en QOL dmv de TAPQOL (6m-6j)

Advies bij kinderen vanaf 2 jaar (bij start AIS):

Bij ontslag: NIHSS, mRS

Na 3 maanden: NIHSS, mRS, PSOM⁴⁷

Na 6 maanden: PSOM aangevuld met cognitieve test (zoals WPPSI-III, WISC-V-NL); en gedrag: CBCL (1,5-5; 6-16) en QOL (TAPQOL 6m-6j; TACQOL 6j-15j ouder en kind vragenlijst)

Na 12 maanden: PSOM aangevuld met gedrag: CBCL (1,5-5; 6-16)

Na 24 maanden: PSOM aangevuld met cognitieve test (zoals WPPSI-III, WISC-V-NL); en gedrag: CBCL (1,5-5; 6-16) en taaltest (LEXI) en en QOL (TAPQOL (6m-6j; TACQOL 6j-15j ouder en kind vragenlijst)

Na 5 jaar: PSOM aangevuld met cognitieve test (zoals WPPSI-III, WISC-V-NL); gedrag: CBCL (1,5-5; 6-16); taal (LEXI) en QOL (TACQOL 6j-15j ouder en kind vragenlijst)