

Der kindliche ischämische Schlaganfall. Wann daran denken – was unternehmen?*

Maja Steinlin, Edith Wehrli, Bern

Zusammenfassung

Der kindliche Schlaganfall ist ein seltenes, aber einschneidendes Ereignis. Das Leitsymptom im Notfall ist in 70–80% eine Hemisymptomatik, wobei die Symptome je nach Lokalisation des Infarktes mannigfaltig sein können. Die Verdachtsdiagnose wird durch eine Bildgebung bestätigt. Häufigste auslösende Risikofaktoren sind Infektionen (wie Varizellen), kardiale Probleme, Vaskulopathien (wie Stenosen, Dissektionen, Moyamoya Erkrankung) und Koagulopathien. Da der kindliche Schlaganfall ein Problem des mehrfachen Risikos ist, ist eine umfassende Abklärung immer notwendig. Die Mortalität beträgt 8–15%; das Rezidivrisiko von 14–19% ist abhängig von den vorliegenden Risikofaktoren. Kinder nach einem arteriellen Schlaganfall zeigen zu etwa 40% neurologische Residualsymptome (am häufigsten Hemiparese), einschneidender für ihren Alltag sind aber die kognitiven Folgen und Verhaltensprobleme.

Einleitung

Der arteriell ischämische Schlaganfall wird hervorgerufen durch **eine akute fokale arterielle Durchblutungsstörung, welche zu einer Ischämie des Hirngewebes mit bleibender Schädigung führt**. Mit einer Inzidenz von ca. 3–5 : 100 000 Kindern/Jahr^{13), 15), 32)} ist er etwa gleich häufig wie der kindliche Hirntumor. Knaben sind aus ungeklärten Gründen mit 2 : 1 häufiger betroffen¹³⁾. Der kindliche Schlaganfall kann in jedem Alter auftreten, die Häufung im Vorschulalter wird auf die parainfektösen/infektösen Risikofaktoren zurückgeführt. Im Adoleszentenalter sind vor allem auch Systemerkrankungen und onkologische Leiden wichtig. Das Auftreten eines Schlaganfalles im Kindesalter ist nicht nur für den Betroffenen und seine Familie ein einschneidendes Ereignis mit in 70% bleibenden Schädigung-

gen und Problemen der weiteren sozialen Integration, sondern auch eine grosse Kostenbelastung für das Sozialsystem²³⁾. Auch beim kindlichen Schlaganfall gilt: «time is brain», somit handelt es sich um eine pädiatrische Notfallsituation. Nur so können die Kinder in der notwendigen Zeitlimite ans Zentrum verlegt werden, um die Therapieoptionen zu evaluieren.

Symptome und ihre klinische Differentialdiagnose bei Manifestation

Ein grosses Problem ist die rasche und adäquate Diagnose. In einer Analyse des Swiss Neuropaediatric Stroke Registry (SNPSR: Prospektives Erfassen aller in der Schweiz lebenden Kinder mit einem akuten, arteriell ischämischen Schlaganfall seit dem Jahre 2000) zeigte sich, dass nur bei einem Drittel der Kinder ein Schlaganfall innerhalb

der 6-Stunden-Grenze diagnostiziert wurde. Ähnliche Daten wurden von Gabis et al¹⁶⁾ und Ganesan et al¹⁷⁾ publiziert. Die Verzögerung der Diagnose ist in je etwa der Hälfte durch nicht adäquates Einschätzen der Situation durch Eltern oder primär konsultierte Ärzte bedingt. Braun et al¹⁰⁾ zeigten in einer Arbeit, dass bei 42% der Kinder mit Schlaganfall diese Diagnose nicht primär vermutet wurde und bei weiteren 11% die Ursache des Schlaganfalles falsch eingeschätzt wurde¹⁰⁾. Bei 70% war die Richtigstellung der Diagnose auch mit einem therapeutischen Wechsel verbunden. Shellhaas et al³¹⁾ wiesen aber auch auf die Problematik hin, dass 30% der Kinder, welche mit Verdacht auf Schlaganfall zugewiesen werden, ein sogenanntes «stroke mimic» aufwiesen, bei 60% aus einem anderen schwerwiegenden Problem bestehend³¹⁾.

Die Symptome sind sehr vielfältig und entsprechen einer fokalen Ausfallssymptomatik, welche dem Ort der Ischämie entspricht (Abb 1). 70–80% der Kinder zeigen eine **Hemiparese** mit oder ohne Fazialisbefall oder **Dysphasie**. Bei Kindern tritt eine Dysphasie häufig auch bei rechteitigem Insult auf, wohl als Zeichen der noch weniger entwickelten Lateralisierung der Sprache. Einige der Kinder zeigen auch zusätzliche, nicht fokale Symptome wie

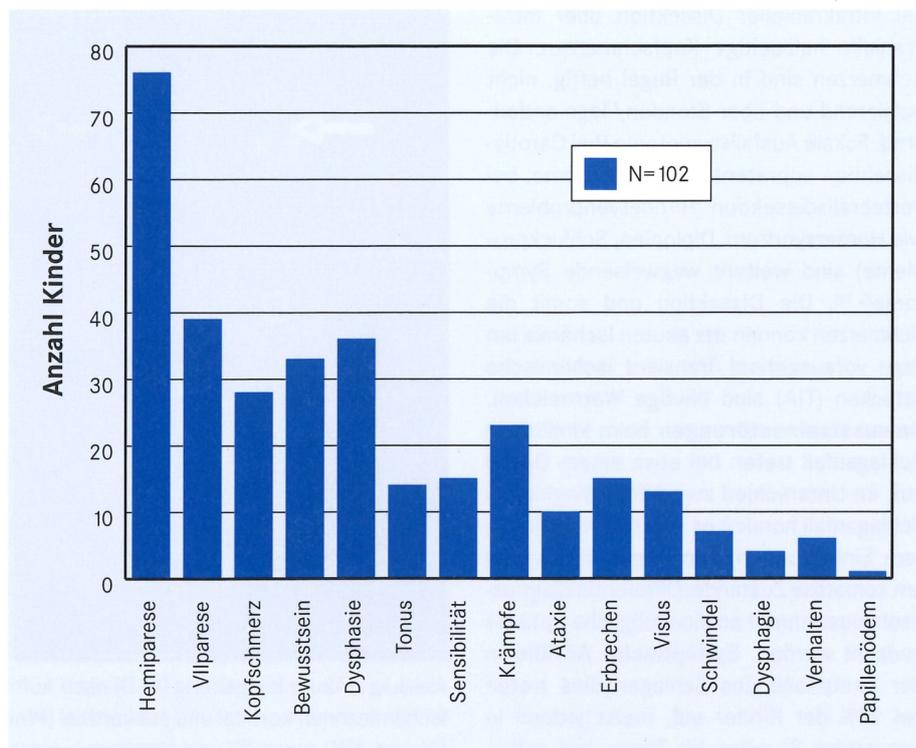


Abbildung 1: Symptome/Befunde bei Manifestation eines kindlichen Schlaganfalles. Daten aus dem SNPSR

* Dieser Artikel ist eine Zusammenfassung des Originalartikels, erschienen in der Monatsschr Kinderheilk 2008; 156:1223–1232, Springer Medizin Verlag 2008 mit freundlicher Genehmigung von Springer Science and Business.

Kopfschmerzen, Erbrechen oder Bewusstseinsentrübungen³². **Kopfschmerzen** treten bei 30% der Kinder vor, während oder nach dem Auftreten des Schlaganfalles auf. Differentialdiagnostisch muss an eine hemiplegische Migräne oder eine Dissektion der Carotis-/Vertebralarterie gedacht werden. Die Diagnose einer hemiplegischen Migräne ist bei einer Erstepisode oft schwierig von einem Schlaganfall abzugrenzen. Hilfreich sind dabei Familien- und persönliche Anamnese betreffend Migräne. Im Unterschied zum akuten, schlagartigen Auftreten der sensomotorischen Halbseitenlähmung mit Dysphasia beim Schlaganfall, entwickelt sich eine hemiplegische Migräne meist über mehrere Minuten bis zu einer halben Stunde mit einem Wandern der Symptome von Hand zu Schulter mit unmittelbar vorausgehender oder folgender Dysphasia. Klassischerweise erschrecken Kinder bei einer hemiplegischen Migräne über die Lähmung und die Unmöglichkeit zu sprechen, wohingegen Kinder nach einem Schlaganfall (nicht nur bei Hemineglect!) eine auffällige Gleichgültigkeit oder Nichtrealisieren gegenüber ihren Symptomen zeigen. Schmerzen im Hals- und Kopfbereich sind auch typisch beim Auftreten einer Dissektion^{21, 29}. Bei einer extrakraniellen Dissektion klagt der Patient über ipsilaterale Schmerzen im Hals- und Gesichtsbereich, bei intrakranieller Dissektion über intrakranielle halbseitige Kopfschmerzen. Die Schmerzen sind in der Regel heftig, nicht pulsierend und über Stunden/Tage andauernd. Fokale Ausfallssymptome (bei Carotidisdissektion supratentorielle Symptome, bei Vertebralisdissektion Hirnnervenprobleme wie Horner-Syndrom, Diplopien, Schluckprobleme) sind weitere wegweisende Symptome^{21, 29}. Die Dissektion und somit die Schmerzen können der akuten Ischämie um Tage vorausgehen! Transient ischämische Attacken (TIA) sind häufige Warnzeichen. **Bewusstseinsstörungen** beim kindlichen Schlaganfall treten bei etwa einem Drittel auf; im Unterschied zum hämorrhagischen Schlaganfall handelt es sich meist um leichtere Eintrübungen/Somnolenz und selten um komatöse Zustände. Differentialdiagnostisch muss immer an eine mögliche Aphasie gedacht werden. **Epileptische Anfälle** in der Akutphase des Schlaganfalles treten bei 20% der Kinder auf, meist jedoch in den ersten Stunden bis Tagen und selten als primäres Symptom bei Einsetzen des Schlaganfalles. Ein weiteres Risiko scheint

auch ein leichtes Schädelhirntrauma Minuten bis Tage vor dem Schlaganfall zu sein²¹. Die **häufigsten Missinterpretationen** zur Verzögerung der Diagnose Schlaganfall entstehen dadurch, dass die Symptome durch den initialen Sturz als unmittelbar traumabedingt beurteilt werden, eine Aphasie als Verwirrung bei Commotio! Bei parainfektios ausgelöstem Schlaganfall werden die Symptome bei Kleinkindern häufig als Unlust und allgemeine infektbedingte Schwäche gedeutet. Wegen der Häufigkeit von kindlichen epileptischen Anfällen wird eine initiale Hemiparese oft, auch ohne dass ein Krampf beobachtet wurde, als postiktal beurteilt.

Bildgebende Diagnostik

Bei jedem Verdacht auf einen Schlaganfall sollte dieser notfallmässig durch eine Bildgebung bestätigt werden^{5), 20}.

Computertomographien (CT) sind organisatorisch in den meisten Spitälern innert kürzester Zeit durchführbar. CT haben jedoch den Nachteil, dass frühe (in den ersten Stunden), kleine Ischämien oder solche

der hinteren Schädelgrube häufig nicht detektiert werden. Der Goldstandard heute ist die **Magnetresonanztomographie (MRT)** mit **diffusionsgewichteten Bildern (DWI)**, welche die Ischämie innert Minuten nachweisen. Diese Untersuchung wird ergänzt durch T2-, T1-gewichtete Aufnahmen oder Gradientenecho-Sequenzen (Abb 2). Wichtig ist auch die Durchführung einer **MR-Angiographie (inklusive Halsgefässe!) mit der Frage nach Arteriopathie oder Dissektion** (auch T1-gewichtete, fettsupprimierte Bilder der Halsregion). In speziellen Situationen kann die CT-Angiographie zum Nachweis von Stenosen überlegen sein. In Einzelfällen kann die Perfusionsbildgebung für die Therapieevaluation hilfreich sein. In Anbetracht der teilweise raschen Erholung einer fokalen Arteriopathie im Kindesalter sind eine MR-Untersuchung mit Diffusionsgewichtung, T2-Gewichtung sowie die MR-Angiographie mit Darstellung der intrakraniellen sowie der Halsgefässe innert der ersten 1–2 Tagen nach Schlaganfall indiziert. Die konventionelle Angiographie wird nur noch bei spezifischer Fragestellung oder

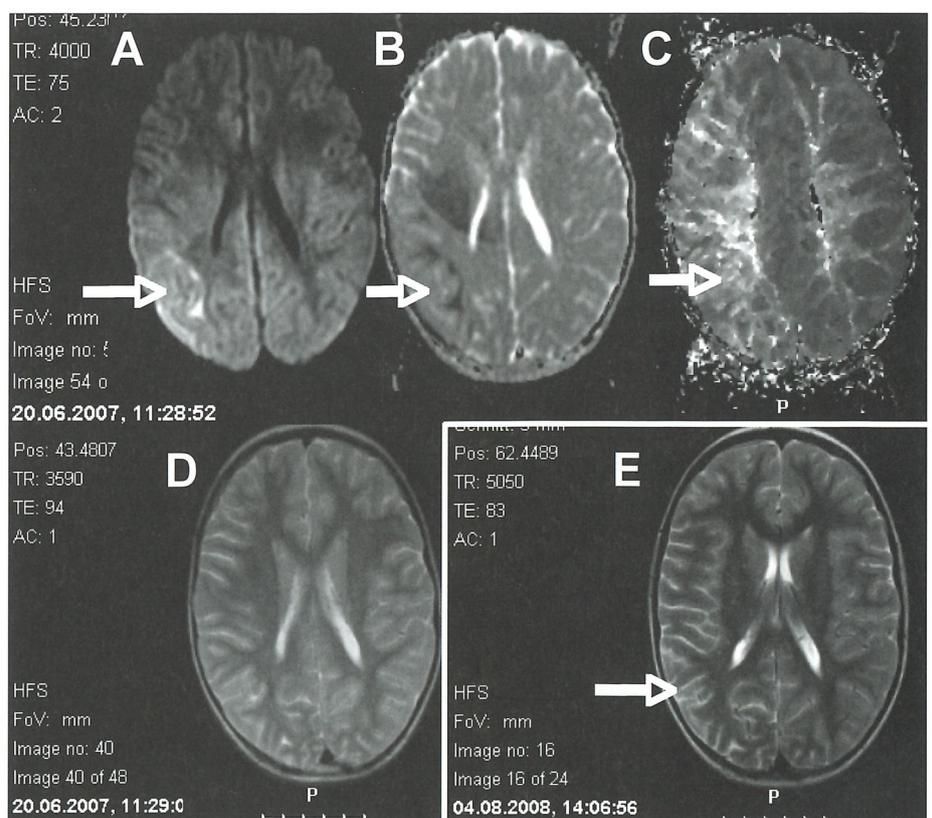


Abbildung 2: Akute Bildgebung (A–D) nach Auftreten einer Fazialisparese links mit rechtsseitigen Ischämiezonen kortikal und subkortikal (Pfeile), dargestellt auf diffusionsgewichteten Bildern (A) und ADC-maps (B), mit Verzögerung der Perfusion in den Time-To-Peak Perfusions-Maps (C), aber noch nicht sicher darstellbar in den T2 gewichteten Bildern (D). Nach einem Jahr zeigt sich in im T2 gewichteten Bild (E) eine residuelle kortikale Atrophie (Pfeil)

unklaren Befunden in der nicht invasiven Bildgebung angewendet. Die Dopplersondersuchung der intrakraniellen Gefässe ist eine einfache bedside Methode, welche zur späteren Verlaufsbeurteilung bei Vorliegen einer Vaskulopathie sehr nützlich ist.

Ursachen und Risikofaktoren

Der kindliche Schlaganfall ist ein **«multiple risk» Problem**; bei mehr als der Hälfte der Kinder können zwei und mehr Risikofaktoren gefunden werden^{18), 30), 32)}. Das Erkennen der Risikofaktoren respektive Risikosituationen ist hilfreich, um in der Akutsituation die Wahrscheinlichkeit eines Schlaganfalles abzuschätzen! Daneben ist die Kenntnis der vorliegenden Risikofaktoren wichtig für die prognostischen Aussagen, insbesondere auch für die Gefahr eines Rezidivs. *Tabelle 1* zeigt eine Zusammenfassung der wichtigsten Risikofaktoren.

Häufigster Risikofaktor für einen kindlichen, arteriell ischämischen Schlaganfall sind **Infektionen**, wobei neben Varizellen^{4), 6), 26)} auch Erreger wie Borrelien, Mycoplasmen, Entervoviren, Parvoviren³⁰⁾ nachgewiesen werden konnten. Das von Chabrier et al¹¹⁾ beschriebene Bild einer **fokalen transienten Arteriopathie** ist mit grosser Wahrscheinlichkeit mindestens bei einem Teil der Kinder auf eine parainfektöse fokale Vaskulitis zurückzuführen¹¹⁾. Bei der fokalen transienten Arteriopathie handelt es sich aber um eine beschreibende Diagnose einer meist im Bereich der distalen Carotis oder proximalen Media liegenden Gefässstenose, welche im Verlaufe stabil bleibt oder eine (teilweise) Regredienz aufweist. Auch **Dissektionen** treten gehäuft nach Infektionen auf²⁹⁾. Dissektionen stellen sich jedoch in der Bildgebung klassischerweise in einer fast pathognomonischen, spitz zulaufenden Stenosierung der Arterie dar. Weitere bekannte Risikofaktoren für Dissektionen sind: (Bagatell) Trauma, zervikale Manipulationen, zervikale skelettäre Missbildungen, Homocysteinämie, Migräne und Vaskulopathien bei Bindegewebserkrankungen wie Marfan-Syndrom etc.^{1), 19), 35)}. Neben fokaler transienter Arteriopathie und Dissektionen zeigt sich immer mehr, dass **Vaskulopathien** eine wichtige Ursache beim kindlichen Schlaganfall darstellen. In grösseren Studien wiesen 42–79% der Kinder Abnormalitäten der Gefässe in der Bildgebung auf^{15) 17)}. Eine der bedeutenden Vaskulopathien beim kindlichen Schlagan-

fall ist die Moyamoya-Erkrankung resp.-Syndrom, eine progrediente, bilaterale Stenosierung im Bereich des Circulus Willisi mit Ausbildung von typischen Kollateralen. Das Moyamoya-Syndrom kann sporadisch oder familiär auftreten. Als Moyamoya-Erkrankung kommt es sekundär bei verschiedenen Grundleiden wie Sichelzellanämie, Neurofibromatose, Downsyndrom und anderen vor. Fibromuskuläre Dysplasie und generalisierte Vaskulitis im Kindesalter ist selten, manifestieren sich jedoch häufig primär durch einen Schlaganfall.

Als zweithäufigster zugrundeliegender Risikofaktor müssen **kardiale Ursachen** erwähnt werden. Dabei ist zu erwähnen, dass Infarkte periinterventionell (Katheter und Operationen) häufig stumm ablaufen. Katheterinterventionen erhöhen das Risiko

von Ischämien deutlich, wohingegen Operationen eher Veränderungen der weissen Substanz hervorrufen²⁴⁾. Vor allem auch bei älteren Kindern muss an eine Endokarditis oder Thromben an geschädigten Klappen gedacht werden.

Hereditäre Koagulopathien sind meist nicht Hauptauslöser eines kindlichen Schlaganfalles, sind jedoch wichtige Risikofaktoren. Erhöhtes Lipoprotein A, Protein-C-Mangel, Prothombinmutation 20210G→A, Mutationen von Methylentetrahydrofolsäurereductase TT677 und Faktor-V-Leiden 1691G→A sind zusätzlich mit einem erhöhtem Rezidivrisiko verbunden^{8), 18), 25), 27) 32), 34)}. Im kontinentalen Europa sind Kinder mit Sichelzellanämien zahlenmässig etwas weniger von Bedeutung als in Grossbritannien und Amerika. 11% der Kinder mit Sichelzellanämi-

Infektionen:	Varizella Zoster-Infektion Mycoplasmen, Enteroviren, Parvoviren-Infektion Neuroborreliose Meningitiden (bakteriell und Tuberkulose)
Vaskulopathien:	Transiente zerebrale Arteriopathie/ postinfektöse Vaskulitis Arterielle Dissektion ** Moyamoya-Syndrom und -Erkrankung** Fibromuskuläre Dysplasie Bindegewebserkrankungen Metabolische Vaskulopathien (Fabry disease)
Kardiale Ursachen:	Kongenitale Malformationen Endokarditis, Klappenabnormitäten Kardiomyopathie** Rhythmusstörungen**
Hämatologische Ursachen:	Sichelzellanämie Thrombophilien (hereditär und erworben)** Eisenmangel?
Metabolische Erkrankungen:	Mitochondriopathien (MELAS) Harnstoffzykluserkrankungen (OTC Mangel) Fabryerkrankung Homocysteinämie
Medikamente/Therapien:	L-Asparaginase Langzeitsteroidtherapie Radiotherapie

*viele Kinder haben mehrere Risikofaktoren

** Verschiedene Grundkrankheiten/Syndrome begünstigen das Auftreten

Tabelle 1: Ursachen- und Risikofaktoren bei kindlichem Schlaganfall*:

en erleiden bis zum 20. Lebensjahr (mit Häufung zwischen 2–5 Jahren) einen Schlaganfall. Dieses hohe Risiko kann durch präventive Massnahmen deutlich gesenkt werden¹⁾. Selten, für die Pädiatrie aber wichtig, sind **metabolische Schlaganfälle**, wie sie bei mitochondrialen Störungen durch Energieversorgungsprobleme oder bei Harnstoffzykluserkrankungen (v.a. Ornithin-Carbamoyl-Transferase-Mangel), durch toxische Ablagerungen im Hirngewebe auftreten. Klassischerweise halten sich metabolische Infarkte somit nicht an ein Gefäßterritorium. Schlaganfälle im Rahmen von **MELAS** (mitochondriale Encephalopathie und stroke like episodes) treten bevorzugt in den okzipitalen Hirnabschnitten auf. Stoffwechselerkrankungen wie Fabry disease führen zu Vaskulopathien, andere Stoffwechselstörungen begünstigen kardiale Probleme (Kardiomyopathie, arterielle Hypertonie) oder Koagulopathien (z. B. bei CDG-Syndromen).

Abklärungen

Die obigen Ausführungen machen es deutlich, dass nach Auftreten eines kindlichen Schlaganfalles die ausführliche Suche nach verschiedenen auslösenden Risikofaktoren folgen sollte. Neben einer sorgfältigen klinischen Anamnese und Untersuchung ist immer eine kardiologische Abklärung mit Echokardiographie und EKG indiziert. Die notwendigen Laboruntersuchungen sind in **Tabelle 2** zusammengestellt.

Wiederholungsrisiko und Prognose

Das Wiederholungsrisiko eines kindlichen Schlaganfalles liegt bei 15–20%, TIA treten bei 5–20% auf^{15), 17)}. Ein erhöhtes Risiko findet sich vor allem bei Vorliegen einer Vaskulopathie in der Bildgebung¹⁵⁾ sowie beim Vorliegen eines genetischen Thrombophiliefaktors^{17), 33)}. Die Mortalität beim kindlichen Schlaganfall beträgt etwa 16%, wobei bei Kindern mit vorbestehenden schweren Leiden die Mortalität auf 40% ansteigt und bei vorher gesunden Kindern dafür auf 3% sinkt^{15), 17)}. Nur knapp die Hälfte der überlebenden Kinder erholt sich vollständig oder zeigt nur minimale **neurologische Defizite**^{7), 28)}. Prognostisch ungünstige Faktoren sind junges Alter bei Schlaganfall, männliches Geschlecht, bilaterale oder grossvolumige Infarkte²⁸⁾. 42% der Kinder zeigen schwere bis mittelschwere residuelle Hemiplegien, der Befall des zerebralen Cortex mit Basalganglien und Capsula interna ist prognostisch ungünstig⁷⁾. Weitere neurologische Residualprobleme sind vor allem Dysphasie bei linksseitigen Läsionen, Ataxie bei Läsionen der hinteren Zirkulation oder Hirnervenaustritte. Im Bereiche der **kognitiven Entwicklung** zeigt sich, dass Kinder nach Schlaganfall als Gruppe tief normale IQ-Werte (85–95) aufweisen, wobei aber vor allem das häufige Auftreten von Teilleistungsstörungen in Aufmerksamkeit, Gedächtnis und visuoräumlichen Funktionen die Kinder deutlich beeinträchtigt²⁸⁾. Ausgeprägte

Stimmungsschwankungen erschweren die kognitiven Probleme¹⁴⁾. Verschiedene Studien weisen auf Langzeitprobleme und eine eingeschränkte Lebensqualität für Jugendliche nach Schlaganfall hin¹²⁾.

Therapie

Evidenzbasierte Studien zur Therapie und Langzeitprophylaxe bei Schlaganfall im Kindesalter gibt es bis heute keine. Die durchgeführten Massnahmen werden weitgehend von den Studienresultaten im Erwachsenenalter abgeleitet^{13), 25)}:

- Körpertemperatur 36.5–37 °C
- Vermeiden von Hyper- und Hypoglykämien
- Blutdruckkontrollen (Cave: ev. Bedarfshypertonie!)
- Behandlung von epileptischen Anfällen
- Grossvolumige Infarkte oder Ischämien in hinterer Schädelgrube, sowie bei Bewusstseinstörung: Überwachung auf Intensivstation, bei Schwellung Dekompression evaluieren
- Plättchenaggregationshemmung mit Acetylsalicylsäure (5 mg/kg/KG), (Acetylsalicylsäure mit Dipyridamol oder Monotherapie mit Clopidogrel im Kindesalter möglich)
- Heparinisierung (subkutan oder i.v.) bei Spezialindikationen (kardialen Embolien, extrakraniellen Dissektionen)
- Thrombolyse im Kindesalter mit nachgewiesenem Effekt ohne Hinweise auf erhöhtes Risiko gegenüber Erwachsenen. Bei unterschiedlichen Risikofaktoren und Spontanprognosen im Vergleich zu Erwachsenen können der Nutzen und die genauen Indikationen nicht sicher beurteilt werden. Die Indikation muss sehr sorgfältig gestellt werden³⁾.

Die Langzeitprophylaxe ist abhängig von den Risikofaktoren (Vaskulopathien?), ohne spezielle Indikation mit Acetylsalicylsäure (2–3 mg/kg/KG) für einige Jahre.

Schlussfolgerung

Der kindliche Schlaganfall ist ein bedeutendes Ereignis mit hoher Morbidität. Das rechtzeitige Erkennen wird erschwert durch die mannigfaltigen Primärsymptome sowie die zahlreichen pädiatrischen Erkrankungen mit ähnlichen Symptomen. Die wichtigsten Risikofaktoren sind Infektionen und Vaskulopathien. Häufig finden sich jedoch mehrere Risikofaktoren, welche in der Kombination zum Auslösen des Schlaganfalls führen. Die

Allgemein	BB, ev. Ferritin, Eisen, Lipidstatus
Infekt	BB, CRP, BSR, Serologien
Vaskulitisscreening	BSR, aPTT, ACLA, LA, Antiphospholipid AK
Stoffwechselscreening	Lactat, Ammoniak Urin: organische Säuren
Stoffwechsel spezifisch	Transferrinelektrophorese α-Glucosidase
Koagulopathien akut	Homocystein, Lipoprotein A MTHFR, Faktor V Leiden, Prothrombin 20210
Koagulopathien 3 Monate	Protein S, C, Antithrombin III

Tabelle 2: Abklärungen beim kindlichen Schlaganfall

Abklärung von Risikofaktoren und insbesondere die Suche nach Vaskulopathien durch Bildgebung helfen, Kinder mit einem hohen Risiko eines Rezidivschlaganfalles zu erfassen. Frühzeitiges akutes Therapiemanagement sowie adäquate Rehabilitation sind wichtig, um die Spätfolgen bestmöglichst zu vermindern und die Lebensqualität der Betroffenen und ihrer Familien zu verbessern.

Danksagung

Wir möchten M. El-Koussy, Neuroradiologie Bern, danken für das zur Verfügungstellen der Illustrationen.

Referenzen

- 1) Adams RJ, Brambilla D (2005). Discontinuing prophylactic transfusions used to prevent stroke in sickle cell disease. *N Engl J Med* 353: 2769–78.
- 2) Arnold M, Bousser MG (2005) Clinical manifestations of vertebral artery dissection. *Front Neurol Neurosci* 20: 77–86.
- 3) Arnold M, Steinlin M, Baumann AS et al (2008). Thrombolysis in childhood ischemic stroke. Report of two cases and reviews. *Stroke* (in revision).
- 4) Askalan R, Laughlin S, Mayank S et al (2001) Chickenpox and stroke in childhood: a study of frequency and causation. *Stroke* 32: 1257–62.
- 5) Bash S, Villablanca JP, Jahan R et al (2005). Intracranial vascular stenosis and occlusive disease: evaluation with CT angiography, MR angiography and digital subtraction angiography. *Am J Neuroradiol* 26: 1012–21.
- 6) Berger TM, Caduff JH, Gebbers JO (2000). Fatal varicella-zoster virus antigen-positive giant cell arteritis of the central nervous system. *Pediatr Infect Dis J*; 19: 653–6.
- 7) Boardman JP, Ganesan V, Rutherford MA et al (2005). Magnetic resonance image correlates of hemiparesis after neonatal and childhood middle cerebral artery stroke. *Pediatrics* 115: 321–26.
- 8) Bonduel M, Hepner M, Sciuccati G et al (2001). Prothrombotic disorders in children with moyamoya syndrome. *Stroke* 32: 1786–92.
- 9) Brandt T, Orberk E, Weber R et al (2001). Pathogenesis of cervical artery dissections: association with connective tissue abnormalities. *Neurology* 57: 234–30.
- 10) Braun KP, Kappelle LJ, Kirkham FJ, de Veber G (2006). Diagnostic pitfalls in paediatric ischaemic stroke. *Dev Med Child Neurol* 48: 985–90.
- 11) Chabrier S, Rodesch G, Lasjaunias P et al (1998). Transient cerebral arteriopathy: a disorder recognized by serial angiograms in children with stroke. *J Child Neurol* 13: 27–32.
- 12) Dennis M, Spiegle BJ, Hetherington R (2000). New survivors for the new millennium: cognitive risk and reserve in adults with childhood brain insults. *Brain Cogn* 42: 102–05.
- 13) deVeber G (2002). Stroke and the child's brain: an overview of epidemiology, syndromes and risk factors. *Curr Opin Neurol* 15: 133–8.
- 14) Everts R, Pavlovic J, Kaufmann F et al (2008). Cognitive functioning, behavior, and quality of life after stroke in childhood. *Child Neuropsychol*, [Epub ahead of print].
- 15) Fullerton HJ, Qu YW, Sidney S et al (2007). Risk of recurrent childhood arterial ischemic stroke in a population-based cohort: the importance of cerebrovascular imaging. *Pediatrics* 119: 495–501.
- 16) Gabis LV, Yangala R, Lenn NJ (2002). Time lag to diagnosis of stroke in children. *Pediatrics* 110: 924–28
- 17) Ganesan V, Prengler M, Wade A et al (2006) Clinical and radiological recurrence after childhood arterial ischemic stroke. *Circulation* 114: 2170–77.
- 18) Ganesan V, Prengler M, McShane MA et al (2003). Investigation of risk factors in children with arterial ischemic stroke. *Ann Neurol* 53: 167–73.
- 19) Guillon B, Tzourio C, Bioussé V et al (2000). Arterial wall properties in carotid artery dissection: an ultrasound study. *Neurology* 55: 663–66.
- 20) Husson B, Lasjaunias P (2004). Radiological approach to disorders of arterial brain vessels associated with childhood arterial stroke – a comparison between MRA and contrast angiography. *Pediatr Radiol* 34: 10–15.
- 21) Kieslich M, Fiedler A, Kreuz C et al (2002). Minor head injury as cause and co-factor in the aetiology of childhood: a report of eight cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 73: 13–6.
- 22) Kirkham F, Sébire G, Steinlin M et al (2004). Arterial ischaemic stroke in children. Review of the literature and strategies for future stroke studies. *Thromb Haemostasis* 92: 697–706.
- 23) Lo W, Zamel K, Ponnappa K et al (2008). The cost of pediatric stroke care and rehabilitation. *Stroke* 39: 161–65.
- 24) McQuillen PS, Barkovich AJ, Hamrick SE et al (2007). Temporal and anatomic risk profile of brain injury with neonatal repair of congenital heart defects. *Stroke* 38: 736–41.
- 25) Monagle P, Chan A., Massicotte P et al (2004). Antithrombotic therapy in children: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 126: 6455–87.
- 26) Nagel MA, Cohrs FJ, Mahalingam R et al (2008). The varicella zoster virus vasculopathies: clinical, CSF, imaging and virologic features. *Neurology* 11: 853–60.
- 27) Nowak-Göttl U, Sträter R, Heinecke A et al (1999). Lipoprotein (a) and genetic polymorphisms of clotting factor V, prothrombin, and methylenetetrahydrofolate reductase are risk factors of spontaneous ischemic stroke in childhood. *Blood* 94: 3678–82.
- 28) Pavlovic J, Kaufmann F, Boltshauser E et al (2006). Neuropsychological problems after paediatric stroke: two year follow-up of Swiss children. *Neuropediatrics* 37: 13–19.
- 29) Rafay MR, Armstrong D, Deveber G et al (2006). Craniocervical arterial dissection in children: clinical and radiographic presentation and outcome. *J Child Neurol* 21: 8–16.
- 30) Riikonen R, Santavuori P (1994). Hereditary and acquired risk factors for childhood stroke. *Neuropediatrics* 25: 227–33.
- 31) Shellhaas RA, Smith SE, O'Tool E et al (2006). Mimics of childhood stroke: characteristics of a prospective cohort. *Pediatrics* 118: 704–09.
- 32) Steinlin M, Pfister I, Pavlovic J et al (2005). The first three years of the Swiss Neuropaediatric Stroke Registry (SNPSR): a population-based study of incidence, symptoms and risk factors. *Neuropediatrics* 36: 90–7.
- 33) Sträter R, Becker S, von Eckardstein A et al (2002). Prospective assessment of risk factors for recurrent stroke during childhood – a 5-year follow-up study. *Lancet* 360: 1540–45.
- 34) Sträter R, Vielhaber H, Kassenböhrer R et al (1999). Genetic risk factors of thrombophilia in ischaemic childhood stroke of cardiac origin. A prospective ESPED survey. *Eur J Pediatr* 158: 122–25.
- 35) Tzourio C, Benslamia L, Guillon B et al (2002). Migraine and the risk of cervical artery dissection: a case-control study. *Neurology* 13: 435–7.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Maja Steinlin,
Neuropädiatrie, Med. Universitätskinderklinik,
Inselspital,
3010 Bern, Schweiz
maja.steinlin@insel.ch