

დავით ტვილდიაშვილის სამედიცინო უნივერსიტეტი

ხელნაწერის უფლებით

თათია აფრასიძე

პედიატრიული არტერიული იშემიური ინსულტის  
ეტიოლოგიური, კლინიკური და ნეიროვიზუალიზაციური  
თავისებურებები, გამოსავალი და შორეული გამოსავლის  
პრედიქტორები

მედიცინის დოქტორის აკადემიური ხარისხის  
მოსაპოვებლად წარდგენილი დისერტაციის  
ავტორეფერატი

თბილისი, 2023

ნაშრომი შესრულებულია დავით ტვილდიანის სამედიცინო უნივერსიტეტის და მ. იაშვილის სახელობის ბავშვთა ცენტრალური საავადმყოფოს ბაზაზე.

**სამეცნიერო ხელმძღვანელები:**

**ნანა ტატიშვილი** - მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი, პროფესორი, დავით ტვილდიანის სამედიცინო უნივერსიტეტი, მ. იაშვილის სახელობის ბავშვთა ცენტრალური საავადმყოფოს ნეირომეცნიერების დეპარტამენტის ხელმძღვანელი, საქართველოს ბავშვთა ნევროლოგთა და ნეიროქირურგთა ასოციაციის პრეზიდენტი

**რუდოლფ კორინტენბერგი** მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი, პროფესორი, ფრაიბურგის უნივერსიტეტი, გერმანია

**ოფიციალური ოპონენტები:**

**სოფიო ტატიშვილი** - მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი, ასოცირებული პროფესორი, დავით ტვილდიანის სამედიცინო უნივერსიტეტი

**ალექსანდრე ცისკარიძე** - მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი, პროფესორი, ივანე ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი

**მიხეილ ოკუჯავა** - მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი, პროფესორი, ილიას სახელმწიფო უნივერსიტეტი

დისერტაციის გაცნობა შესაძლებელია დავით ტვილდიანის სამედიცინო უნივერსიტეტის ბიბლიოთეკაში.

დისერტაციის დაცვა შედგება 2023 წლის \_\_\_\_\_ საათზე დავით ტვილდიანის სამედიცინო უნივერსიტეტის (მისამართი: 0159, თბილისი, ლუბლიანას 13/ მიხეილ ჭიაურელის ქუჩა 6) საკონფერენციო დარბაზში

ავტორეფერატი დაიგზავნა 2023 წლის \_\_\_\_\_

უნივერსიტეტის სწავლული მდივანი  
მედიცინის დოქტორი  
მარიამ ვაჩნაძე

## ნაშრომის ზოგადი დახასიათება

პედიატრიული ინსულტი სამედიცინო ლიტერატურაში პირველად აღწერილი იქნა 1667 წელს, Thomas Willis მიერ, სტატიაში - “Pathologiae cerebri et nervosi genereis specimen”. მან აღწერა ახალშობილი გულყრებით, რომელსაც აღენიშნებოდა ინტრაცერებრული ჰემორაგია. მრავალი წლის განმავლობაში ბავშვთა ინსულტის შემთხვევები განიხილებოდა მოზრდილთა „აპოპლექსიის“ ან სხვა დაავადებათა ჭრილში. პედიატრიული ინსულტის, როგორც დამოუკიდებელი ნოზოლოგიის შესწავლა უკავშირდება 1973 წ., Gold-ისა და 1978წ., მეიოს კლინიკის თანამშრომლების მიერ ჩატარებულ კვლევას, სადაც პირველად იქნა მოწოდებული ცნობები ბავშვთა ასაკის არტერიული იშემიური ინსულტის (აიი) გავრცელების, კლინიკური ნიშნებისა და დიაგნოსტიკის საკითხების შესახებ (Schoenberg et al., 1978).

პედიატრიული ინსულტით (ჰემორაგიული, იშემიური), ყოველწლიურად, ყოველი 100 000 ბავშვიდან 1.3-13.0 ავადდება; აიი-ის შემთხვევაში ეს მაჩვენებელი 1.2-7.9 შეადგენს (Agrawal et al., 2009; G. A. deVeber et al., 2017; Fullerton et al., 2003; Giroud et al., 1995; Krishnamurthi et al., 2015; Mallick et al., 2014a; Steinlin et al., 2005). შედარებით მაღალია 12 თვემდე ასაკის ბავშვებში (Mallick et al., 2014).

პრობლემის აქტუალობას შემდეგი ფაქტორები განაპირობებს:

**სიკვდილიანობის მაჩვენებელი:** პედიატრიული აიი შედის სიკვდილიანობის გამომწვევ დაავადებათა ტოპ-ათეულში (Kirton & deVeber, 2015; *CDC*. Accessed January 8, 2018, n.d.; National Center for Health Statistics, 2021; Steinlin, 2012); სიკვდილიანობა 2.6-14% შეადგენს (Beslow et al., 2018; G. A. deVeber et al., 2017; Goeggel Simonetti et al., 2015, 2020; Greenham et al., 2016; Mallick et al., 2016).

**ავადობის მაჩვენებელი:** შემთხვევათა 30-74%-ში ბავშვთა ასაკის აიი ასოცირებულია მყარ მოტორულ, კოგნიტურ და ქცევით დარღვევებთან, 13-24%-ში ვითარდება ეპილეფსია (Cnossen et al., 2010; Everts et al., 2008; Felling et al., 2020; Goeggel Simonetti et al., 2015; Hajek et al., 2014; Mallick et al., 2014; Nasiri et al., 2016; Pavlovic et al., 2006; Steinlin et al., 2005). ინსულტის შემდგომი გრძელვადიანი შეზღუდული შესაძლებლობები უარყოფითად აისახება, როგორც ბავშვისა და ოჯახის, ასევე, სოციო-ეკონომიკურ ფაქტორებზე, სახელმწიფოსათვის წარმოადგენს დიდ ეკონომიკურ დანახარჯს (Gardner et al., 2010; Hamilton et al., 2015; Lo et al., 2008; Plumb et al., 2015).

**განმეორებითი ინსულტის რისკი:** განმეორებითი ინსულტი ვითარდება შემთხვევათა 2.7-21%-ში (Böhmer et al., 2019; G. deVeber et al., 2019; Fullerton et al., 2016; Stacey et al., 2018; Steinlin et al., 2017; Uohara et al., 2017), რაც, თავისმხრივ, ავადობისა და ლეტალური მაჩვენებლის ზრდას განაპირობებს.

**დაგვიანებული დიაგნოსტიკა:** როგორც მშობლის, ასევე, პირველადი სამედიცინო რგოლის არასაკმარისი ინფორმირებულობა და მზაობა (Martin et al., 2011; Mackay et al., 2016; Stojanovski et al., 2017) ინსულტის მიმართ, ცვალებადი და მრავალრიცხოვანი ეტიოლოგიური ფაქტორები და ინსულტის „შემნიღბავ“ დაავადებათა ფართო სპექტრი, სპეციფიკურ კლინიკურ სიმპტომებთან ერთად, (Fink et al., 2019; Mackay et al., 2011a; Steinlin et al. 2012) ართულებს დროულ დიფერენციულ დიაგნოზს. დროული ამოცნობა კი, პროპორციულად აისახება მიზანმიმართულ მკურნალობაზე, პრევენციულ ღონისძიებათა შემუშავებასა და გამოსავლის პროგნოზზე.

ყოველივე ზემოაღნიშნულიდან გამომდინარე, დროული დიაგნოსტიკისა და მკურნალობის ხელშეწყობისათვის, ბავშვთა

ასაკის აიი-ის კლინიკური მიმდინარეობის, ეტიოლოგიური ფაქტორების, ნეიროვიზუალიზაციური მახასიათებლებისა და პროგნოზის შესწავლა მნიშვნელოვან გამოწვევას წარმოადგენს. ინსულტის შემდგომი გამოსავლის პრედიქტორების განსაზღვრა საშუალებას აძლევს კლინიკისტს, მიაწოდოს ინფორმაცია ბავშვებსა და მათ ოჯახებს გრძელვადიანი გამოსავლის შესახებ და უზრუნველყოს ადრეული მიზანმიმართული ინტერვენცია, რაც ხელს შეუწყობს ინსულტის შემდგომი გრძელვადიანი გამოსავლის გაუმჯობესებას.

### **კვლევის მიზანი:**

- ბავშვთა ასაკის აიი-ის ეტიოლოგიური ფაქტორების განსაზღვრა;
- ბავშვთა ასაკის აიი-ის გრძელვადიანი ნეიროგანვითარებითი (მოტორული, მეტყველების, კოგნიტურ/ქცევითი სფეროს დარღვევები და ეპილეფსია) გამოსავლის შეფასება და გამოსავლის პრედიქტორების განსაზღვრა.

### **კვლევის ამოცანები:**

1. ბავშვთა ასაკის აიი-ის კლინიკური მიმდინარეობის, ეტიოლოგიური ფაქტორების და ნეიროვიზუალიზაციური მახასიათებლების შესწავლა;
2. გრძელვადიანი გამოსავლის შეფასება ორი განსხვავებული შკალის მიხედვით და გამოსავლის პრედიქტორების განსაზღვრა;
3. ინსულტის მოცულობის შეფასება სამი სხვადასხვა მეთოდის გამოყენებით;
4. ნევროლოგიური დეფიციტების ცვლილების შეფასება დაკვირვების პერიოდის განმავლობაში;
5. ეპილეფსიის პრედიქტორების განსაზღვრა.

## ნაშრომის მეცნიერული სიახლე

- პედიატრიული ინსულტის შესახებ, ლიტერატურაში დღემდე არსებული სამეცნიერო შრომების ანალიზის შედეგად, არსებობს მხოლოდ მტიცებულებათა III დონის რეკომენდაციები, რაც განპირობებულია პროსპექტული კვლევების სიმცირით; გარდა ამისა, დაფუძნებულია პაციენტთა ჰეტეროგენულ და მცირერიცხოვან ჯგუფებზე; შედეგები არაერთგვაროვანია, დასკვნები არ არის მკაცრად განსაზღვრული და მოითხოვს დაზუსტებას. შესაბამისად, ინსულტის მართვის ერთიანი ალგორითმი არ არის შემუშავებული, ამიტომ პედიატრიული ინსულტის დარგში ყოველი ახალი კვლევა იქნება წინგადადგმული ნაბიჯი მტიცებულებებზე დაფუძნებული რეკომენდაციების შემუშავებისთვის;
- საქართველოში არ არის დადგენილი პედიატრიული აიი-ის გამოვლენის ასაკი, მისი კლინიკური და ნეიროვიზუალიზაციური თავისებურებები, უხშირესი ეტიოლოგიური ფაქტორები და გამოსავლის პრედიქტორები. ვფიქრობთ, ამ ასპექტების შესწავლა მნიშვნელოვან წვლილს შეიტანს ბავშვთა ასაკის აიი-ის მიმართ ცნობადობის ამაღლების, მართვის და ინსულტისშემდგომი ცხოვრების ხარისხის გაუმჯობესებაში.
- პირველად, ჩვენს კვლევაში, გამოსავლის შეფასების ფართოდ გამოყენებულ ორ მეთოდს შორის მძლავრი კორელაცია და თანხვედრის მაჩვენებელი გამოვლინდა, ესენია: დაავადება - სპეციფიკური, პედიატრიული აიი-ის გამოსავლის შეფასების სტანდარტული შკალა (PSOM), რომელიც აფასებს ნევროლოგიურ გამოსავალს და რანკინის მოდიფიცირებული შკალა (mRS), რომელიც წარმოადგენს ინსულტისშემდგომი

შეზღუდული შესაძლებლობების შეფასების ვალიდურ მეთოდს მოზრდილებში (Banks & Marotta, 2007); გამოიყენება პედიატრიული ინსულტის კვლევებში, თუმცა მისი ვალიდობა ბავშვებში დღემდე დაზუსტებული არ არის. ჩვენი კვლევის შედეგებზე დაყრდნობით, ორივე შკალა შესაძლებელია გამოყენებული იქნას პედიატრიული აიი-ის გამოსავლის შეფასებისათვის.

- ჩვენ მიერ, პირველად, მოხდა პედიატრიული აიი-ის მოცულობის შეფასების სამი მეთოდის გამოყენება მათი ღირებულების, სარწმუნოების და გამოსავლის პრედიქციის უნარის დასადგენად, ესენია: მოდიფიცირებული ალბერტას ინსულტის პროგრამის ადრეული კომპიუტერული ტომოგრაფიის შკალა (modASPECTS), გამარტივებული ABC/2 ფორმულა და სეგმენტაცია. მათ შორის მძლავრი კორელაცია გამოვლინდა.

### **ნაშრომის თეორიული და პრაქტიკული ღირებულება**

- ჩვენი კვლევის შედეგად გამოვლინდა ბავშვთა ასაკის აიი-ის არაკეთილსაიმედო გამოსავლის ადრეული პრედიქტორები, რომელთა შეფასება წარმოადგენს ადრეული მიზანმიმართული რეაბილიტაციური ღონისძიებების დაგეგმვის წინაპირობას, რაც ხელს შეუწყობს ინსულტის შემდგომი გრძელვადიანი პროგნოზის გაუმჯობესებას;
- პრიორიტეტულია კვლევაში გამოყენებული მეთოდების და შეფასების შკალების გამოყენება კლინიკურ პრაქტიკაში; კლინიკური და რადიოლოგიური მონაცემების თანმიმდევრული მონიტორინგი ხელს შეუწყობს ინსულტის შემდგომი დეფიციტის დროულ იდენტიფიცირებას და ინდივიდუალურად მორგებული რეაბილიტაციის სტრატეგიების შემუშავებას;

- პედიატრიული ინსულტის მიმართ ცნობადობის გაუმჯობესების მიზნით, მიზანშეწონილია, ნაშრომის ჩართვა უწყვეტი სამედიცინო განათლების პროგრამაში, რათა პირველადი სამედიცინო რგოლი, გადაუდებელი სამედიცინო დახმარების ექიმები და პედიატრები იყვნენ უკეთ მომზადებულნი ბავშვთა ასაკის იშემიური ინსულტის დროული დიაგნოსტიკისა და ადრეული ინტერვენციისთვის.

### ნაშრომის აპრობაცია

სადისერტაციო ნაშრომის აპრობაცია შედგა მ. იაშვილის სახელობის ბავშვთა ცენტრალურ საავადმყოფოში 2023 წლის 20 იანვარს.

სადისერტაციო მასალები და შედეგები მოხსენებული იქნა:

1. “Long-term Clinical Neurological Outcome and Predictors of Outcome following Arterial Ischemic Stroke of Childhood”, ამერიკის ნევროლოგთა აკადემიის (AAN) წლიური შეხვედრა, 23 აპრილი -1 მაისი, 2020
2. „Outcome Predictors of Arterial Ischemic Stroke in Children“, ევროპის შეზღუდული შესაძლებლობის მქონე ბავშვთა აკადემიის (EACD) წლიური 30-ე შეხვედრა, თბილისი, საქართველო, 28-31 მაისი, 2018
3. „Arterial Ischemic Stroke Outcome in Children“, ინსულტის მსოფლიო კონგრესი (WSC), მონრეალი, კანადა, 17-20 ოქტომბერი, 2018
4. “Outcome of Childhood Stroke: Prospective Cohort Study”, ბავშვთა ნევროლოგიის საერთაშორისო კონგრესი (ICNC 2016), ამსტერდამი, ჰოლანდია, 1-5 მაისი, 2016

სადისერტაციო ნაშრომის ორგვლივ გამოქვეყნებულია 3 სტატია და 4 აბსტრაქტი.



კვლევა შესრულდა შოთა რუსთაველის საქართველოს ეროვნული სამეცნიერო ფონდის პროექტის „PhD\_F\_17\_121“ ფარგლებში, მადლობას ვუხდით ფონდს მხარდაჭერისთვის; ასევე, ინსულტის ევროპის ორგანიზაციას (ESO) და ევროპის ნევროლოგიის აკადემიას (EAN) კვლევის ფინანსური მხარდაჭერისათვის.

### **დისერტაციის სტრუქტურა და მოცულობა**

დისერტაციის მოცულობა შეადგენს 135 ნაბეჭდ გვერდს. ნაშრომს წინ ერთვის სარჩევი და წარმოდგენილია სამი ძირითადი ნაწილით: ლიტერატურის მიმოხილვა, რომელსაც უძღვის კვლევის აქტუალობის განხილვა, ჩატარებული კვლევის აღწერა (მიზანი და ამოცანები, დიზაინი, შედეგები), შედეგების განხილვა, რომელიც სრულდება დასკვნებითა და პრაქტიკული რეკომენდაციებით. ნაშრომს ახლავს გამოყენებული ლიტერატურის ნუსხა - 360 წყარო, ავტორის მიერ გამოქვეყნებული პუბლიკაციების ნუსხა, ცხრილები, სურათები, დანართები და აბრევიატურების სია

## **კვლევის მასალა და მეთოდები**

### **კვლევის დიზაინი**

პროსპექტული კოჰორტული კვლევა კლინიკო-ლაბორატორიული ცვლადების დეტერმინაციის რეტროსპექტული კომპონენტებით. კვლევა ჩატარდა მ. იაშვილის სახელობის ბავშვთა ცენტრალური საავადმყოფოს ნეირომეცნიერებათა დეპარტამენტის და დავით ტვილდიანის სამედიცინო უნივერსიტეტის ბაზაზე.

### **ეთიკური განაცხადი**

კვლევა განხილულია მ. იაშვილის სახელობის ბავშვთა ცენტრალური საავადმყოფოსა და დავით ტვილდიანის სამედიცინო უნივერსიტეტის ეთიკური კომისიის მიერ. თითოეული პაციენტის/მშობლის/მეურვისაგან მიღებული იქნა ინფორმირებული თანხმობა.

### **მონაცემთა შეგროვება**

კლინიკური მონაცემები შეგროვდა პედიატრიული ინსულტის საერთაშორისო კვლევის (IPSS) რეგისტრიდან, რომელშიც 2003 წლიდან მონაწილეობს მ. იაშვილის სახელობის ბავშვთა ცენტრალური საავადმყოფოს ნეირომეცნიერებათა დეპარტამენტი. ახლად დიაგნოსტირებული პაციენტების (2015 წლიდან) ინფორმაციის შეგროვება განხორციელდა დაავადების კლინიკური მსვლელობის დროს.

**ინსულტის მწვავე პერიოდში** შეფასდა 75 პაციენტი. შეფასება ჩატარდა IPSS პროტოკოლის მიხედვით. მონაცემთა ბაზის ფორმირებისას აისახა შემდეგი ინფორმაცია: დემოგრაფიული მაჩვენებლები, კლინიკური ნიშნები, ინსულტის სიმძიმე მანიფესტაციისას, ლაბორატორიული და ინსტრუმენტული გამოკვლევის შედეგები, რისკ-ფაქტორები/ეტიოლოგია, ჩატარებული მკურნალობა, განმეორებითი ინსულტის არსებობა, გამოსავალი.

**I შეფასება - გაწერის დროს (n=61):** პედიატრიული ინსულტის გამოსავლის შეფასების შკალა (PSOM).

**II შეფასება -  $\geq 2$  წლის შემდეგ (n=60, გარდაცვლილი პაციენტის გამოკლებით):**

- PSOM
- რანკინის მოდიფიცირებული შკალა (mRS).

### **კვლევის პოპულაცია**

2003 წლიდან 2021 წლის ჩათვლით თავის ტვინის მაგნიტურ-რეზონანსული ტომოგრაფიული (მრტ) კვლევით დადასტურებული ბავშვთა ასაკის აიი-ით რეგისტრირებული 75 პაციენტიდან, კვლევაში ჩაერთო 61 პაციენტი. 14 მათგანი გამოირიცხა ანამნეზში განვითარების შეფერხების (n=6) არსებობის და არასრული სამედიცინო ჩანაწერების (n=8) გამო.

ჩართვის კრიტერიუმები:

- მრტ კვლევით დადასტურებული აიი;
- ასაკი: 28 დღიდან 16 წლამდე;
- პაციენტის/მშობლის/მეურვის თანხმობა.

გამორიცხვის კრიტერიუმები:

- პერინატალური ინფარქტი;
- ჰიპოქსიურ-იშემიური მდგომარეობა დიფუზური ან ბილატერალური ინფარქტით, რომელიც არ შეესაბამება რომელიმე არტერიის საირიგაციო ზონას;
- ანამნეზში ნეიროგანვითარების შეფერხების არსებობა, რომელიც არ ასოცირდება თავის ტვინის იშემიურ ინსულტთან.

### **კლინიკური მონაცემები**

მწვავე პერიოდში, კლინიკურ ნიშნებზე დაყრდნობით, ინსულტის სიმძიმე შეფასდა ნევროლოგიური დეფიციტის შეფასების

ვალიდური შკალის PedNIHSS-ის მიხედვით; შკალაზე ქულობრივი მაჩვენებელი მერყეობს 0-დან (დეფიციტის გარეშე) 42-მდე (მაქსიმალური დეფიციტი ყველა კატეგორიაში). ინსულტის რისკ-ფაქტორები კლასიფიცირდა ზავშვთა ასაკის აიი-ის სტანდარტული კლასიფიკაციის და დიაგნოსტიკური ალგორითმის (CASCADE) შესაბამისად. ნევროლოგიური გამოსავალი შეფასდა PSOM-ის მიხედვით, რომელიც მოიცავს 5 სუბკატეგორიას, ესენია: მარჯვენა და მარცხენა სენსომოტორული, ექსპრესიული მეტყველება, რეცეფციული მეტყველება და კოგნიტურ/ქცევითი სფერო; თითოეული სფეროს ნევროლოგიური დეფიციტის სიმძიმე ფასდება 0-დან 2 ქულამდე (Kitchen et al., 2012); საერთო ქულა კლასიფიცირდა, როგორც „კეთილსაიმედო“ (PSOM 0-0.5) და „არაკეთილსაიმედო“ (PSOM  $\geq 1$ ), ისევე, როგორც მითითებულია ლიტერატურაში (Kitchen et al. 2012).

ფუნქციური გამოსავალი შეფასდა 6 ქულიანი mRS შკალით, სადაც 0 აღნიშნავს სიმპტომების არარსებობას, ხოლო 6 - სიკვდილს (Bigi et al., 2011; Goeggel Simonetti et al., 2015). გამოსავალი კლასიფიცირდა, როგორც „კეთილსაიმედო“ (mRS 0-2) და „არაკეთილსაიმედო“ ( mRS 3-6) (Bigi et al. 2011).

### ნეიროვიზუალიზაცია

ნეიროგამოსახვა შესრულდა 1.5 ან 3-ტესლა სიმძლავრის მრტ სკანერზე, ხელმისაწვდომობის და ინფრასტრუქტურის შესაბამისად. გამოყენებული იქნა რეჟიმები, როგორიცაა: აქსიალური დიფუზურ შეწონილი (DWI) გამოსახვა ხილვადი დიფუზიის კოეფიციენტით (ADC), T2 FLAIR, T1 გამოსახვა, TOF მრტ ანგიოგრაფიით და ხელმისაწვდომობის მიხედვით: T2\* გრადიენტ ექო

(GRE), echo planar–spin echo–T2, ან susceptibility-weighted imaging (SWI).

### **ნეიროვიზუალიზაციის ანალიზი**

გამოყენებული იქნა DWI ჭრილები ADC გამოსახულების პარალელურად დაზიანებული კერის ზუსტი შეფასებისთვის; შეფასდა ინფარქტის ლოკალიზაცია, ლატერალიზაცია, რადენობა, არტერიის საირიგაციო ზონა, სისხლმარღვოვანი დაზიანების და ჰემორაგიული ტრანსფორმაციის არსებობა.

არტერიოპათია განისაზღვრა, როგორც სისხლმარღვის შევიწროვება (სტენოზი, არარეგულარობა, ან „banding“) ან სრული ოკლუზია.

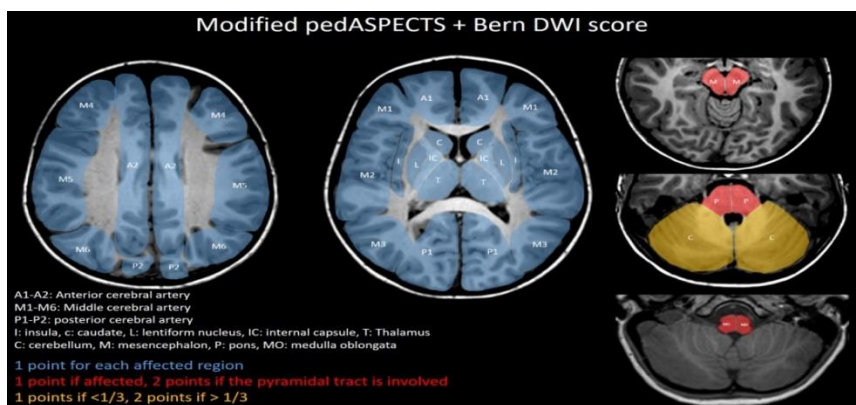
არტერიის ზომის მიხედვით კლასიფიცირდა, როგორც: წვრილი/საშუალო კალიბრის სისხლმარღვების საირიგაციო ზონის ინსულტი, რომელიც მოიცავს ცერებრული არტერიების დისტალურ მცირე ტოტებს ან პერფორატორულ არტერიებს (მაგ.: ლენტისკულოსტრიატული არტერიები) და/ან ტვინის ღეროს, და მსხვილი კალიბრის სისხლმარღვების ინსულტი, რომელიც მოიცავს ACA/MCA/PCA საირიგაციო ზონას და/ან ნათხემს (IPSS, Gordon et al., 2015).

ჰემორაგიული ტრანსფორმაცია შეფასდა, ცვლილებების მიხედვით T2\* გრადიენტ ექო (GRE), echo planar–spin echo–T2, ან susceptibility-weighted (SWI) გამოსახულებაზე და კლასიფიცირდა European Cooperative Acute Stroke Study (ECSASS) კლასიფიკაციის მიხედვით (Neeb et al., 2013).

ინსულტის მოცულობის შეფასება სამივე მეთოდით განხორციელდა DWI ჭრილებზე. თავის ტვინის მოცულობა შეფასდა მაღალი გარჩევადობის T1 ან T2 FLAIR გამოსახვით ჭრილებზე.

## *ინფარქტის მოცულობის შეფასება modASPECTS-ის მიხედვით*

პედიატრიული ASPECTS-ის მოდიფიცირებული ვერსია (modASPECTS) მოიცავს მხოლოდ სუპრატენტორიული ლოკალიზაციის დაზიანებას; განსხვავებით მოზრდილთა ვერსიისაგან, დამატებით, ასევე, - უკანა ცერებრული არტერიის საირიგაციო ზონას და თალამუსს. ჯამი შეადგენს, მაქსიმუმ, 15 ქულას თითოეული ჰემისფეროსთვის (Beslow et al., 2012; Wusthoff et al., 2011). ხოლო ინფრატენტორიული დაზიანებებისთვის, ჩვენს კვლევაში, გამოვიყენეთ დიფუზურ-შეწონილი ქულების სისტემა (BERN DWI Score) (Karameshev et al., 2011), რომელიც მოიცავს, მაქსიმუმ, 8 - ქულიან შკალას თითოეული ჰემისფეროს ინფრატენტორიული დაზიანებისათვის; შესაბამისად, modASPECT-ის ქულათა ჯამი შეადგენს 23 ქულას თითოეული ჰემისფეროსათვის. სურ.1.



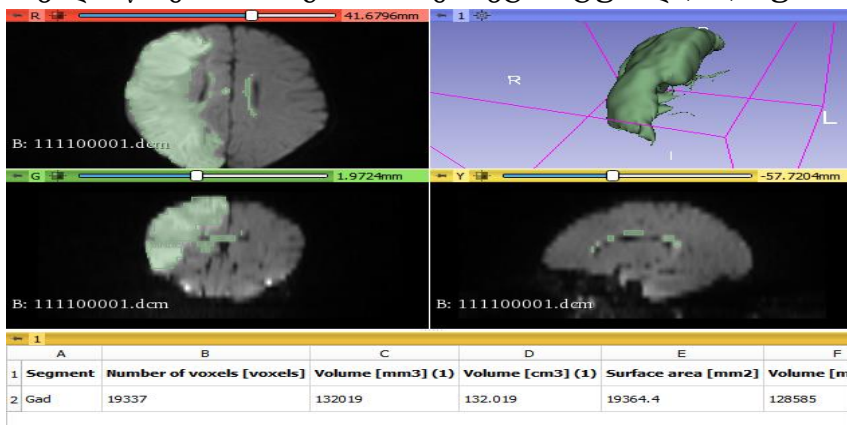
სურათი 1. მოდიფიცირებული ალბერტას ინსულტის პროგრამის  
ადრეული შეფასების კტ შკალა

## *ინფარქტის მოცულობის შეფასება $ABC/2$ ფორმულის მიხედვით*

მრტ კვლევით მიღებულ DWI ჭრილებზე ინფარქტის მოცულობა შეფასდა, როგორც მისი სიგრძის (A), სიგანისა (B) და სიმაღლის (C) ზომების ნამრავლის ნახევარი ( $ABC/2$ ) (გამოთვლა წარმოებდა შემდეგი ფორმულით:  $4/3 \cdot \pi \cdot (A/2) \cdot (B/2) \cdot (C/2) = ABC/2$ ). გაზომილი დაზიანების ზომები წარმოდგენილი იყო როგორც ელიფსოიდები. გამოთვლილი საბოლოო მოცულობები გადადევანილ იქნა სმ<sup>3</sup>-ში.

## *ინფარქტის მოცულობის შეფასება სეგმენტაციის მეთოდით*

მეთოდი შესრულდა სამგანზომილებიანი ნახევრად ავტომატური კომპიუტერული პროგრამით: 3D Slicer (Version 4, <https://www.download.slicer.org>) (Fedorov et al., 2012), რომელიც გულისხმობს დაზიანებული კერის ხელით შემოფარგვლას. DWI გამოსახულების ჭრილებზე ინსულტის ზომა განისაზღვრა თითოეულ ჭრილზე შრეობრივად, შემოფარგლული კერის მოცულობა გამოთვლილი იქნა ჭრილების რაოდენობის გათვალისწინებით პროგრამის მიერ ავტომატურად (სმ<sup>3</sup>). სურ.2.



სურათი 2. ინსულტის მოცულობის შეფასება სეგმენტაციის მეთოდით

## *თავის ტვინის მოცულობა*

იმის გათვალისწინებით, რომ ბავშვის თავის ტვინის ზომა განსხვავებულია ასაკის მიხედვით (Jordan et al., 2009) განისაზღვრა დაზიანებული კერის შედარებითი მოცულობა (%), რომელიც გამოთვლილი იქნა: სეგმენტაციით მიღებული ინსულტის მოცულობის შეფარდებით თავის ტვინის საერთო მოცულობასთან \* 100. ანალოგიურად, თავის ტვინის საერთო მოცულობა (თავ-ზურგტვინის სითხის ჩათვლით) განისაზღვრა 3D slicer პროგრამით T1, ან T2 flair რეჟიმზე (Fedorov et al., 2012);

## **სტატისტიკური ანალიზი**

სტატისტიკური ანალიზი განხორციელდა SPSS პროგრამის საშუალებით (IBM SPSS Statistics, Version 21.0, Armonk, NY). აღწერილობითი სტატისტიკა იქნა გამოყენებული დემოგრაფიული ცვლადებისათვის. პირსონის ხი-კვადრატის ტესტი (Pearson's Chi-squared test) იქნა გამოყენებული კატეგორიულ ცვლადებს შორის ასოციაციის ტესტირებისათვის (ფიშერის ზუსტი ტესტი იქნა გამოყენებული კონკრეტულ შემთხვევებში). კოლმოგოროვ-სმირნოვისა და შაპირო-უილკის ტესტის საშუალებით შეფასდა რიცხვითი ცვლადების განაწილების ნორმალურობა; სპირმენის კორელაციის კოეფიციენტი იქნა გამოყენებული არაპარამეტრულ რიცხვით ცვლადებს შორის კორელაციის დეტექციისათვის; პედიატრიული ინსულტის გამოსავლის შეფასების (PSOM) დიქტომიზებულ სკალასა და მოდიფიცირებულ რანკინის სკალით (mRS) მიღებულ მონაცემებს შორის, ასოციაციის სიმძლავრის შესაფასებლად გამოყენებულ იქნა პირსონის ხი-კვადრატისა და კრამერის (Cramer's V) ტესტები. 95%-იანი სარწმუნოების ინტერვალთა შეფასდა, PSOM-სა და mRS-ს შკალებს



შორის, თანხმობის მაჩვენებლის ცდომილების ზღვრები; ალბათობა  $<5\%$ -ზე ჩაითვალა სტატისტიკურად სარწმუნოდ. მოცულობის შეფასების სამ მეთოდს შორის გამოვთვალეთ სპირმენის კორელაციის (Spearman's rho) კოეფიციენტი. თანხვედრა  $ABC/2$  ფორმულისა და სეგმენტაციის შედეგებს შორის ილუსტრირებულია Bland&Altman (2010) გრაფიკზე.

## **კვლევის შედეგები** **დემოგრაფიული, კლინიკური და რადიოლოგიური** **მონაცემები**

კვლევაში ჩართული 61 პაციენტიდან, 33 (54.1%) იყო მამრობითი (მედიანური ასაკი 1.75 [IQR 0.8, 9.7], დიაპაზონი 0.1-დან 15.6 წლამდე) და 28 (45.9%) მდედრობითი (მედიანური ასაკი 6.1 [IQR - 1.0, 8.6], ასაკობრივი დიაპაზონი 0.1-დან 13.4 წლამდე) სქესის. მედიანური pedNIHSS ქულა ინსულტის მანიფესტაციისას იყო 9.0 (IQR 8-12). ჰემიპარეზი წარმოდგენილი იყო შემთხვევათა 90.2 %-ში. დემოგრაფიული და კლინიკური მონაცემები იხ. ცხრილი 1. ნეირორადიოლოგიური მახასიათებლები წარმოდგენილია ცხრილში 2.

აიი-ის მანიფესტაციიდან მრტ კვლევის ჩატარებამდე დროის ინტერვალი, შემთხვევათა უმეტეს ნაწილში (72%) მოიცავს >24 სთ.-დან >7 დღემდე დროის ინტერვალს: <24 სთ.-ში ჩატარდა შემთხვევათა 27.9%-ში, 24-48 სთ.-ში - 39%-ში და >48სთ.-ში - 32.8%-ში.

<b>ცხრილი I. აიი (n=61)</b>	<b>n (%)</b>	<b>დიაპაზონი</b>
<b>დემოგრაფიული მაჩვენებლები, აიი</b>		
ასაკი (წელი), საშუალო (სდ), დიაპაზონი	5.14 (4.91)	
1 თვე-2.11 წ.	33 ( 54.1%)	
3-9.11 წწ.	16 (26.2%)	
10-16 წწ.	12 (19.7%)	
სქესი	33(54.1%)	
	მამრობითი	
სიკვდილიანობა	1(1.64%)	
დრო ინსულტის მანიფესტაციიდან (წელი), საშუალო (სდ), დიაპაზონი	3.38 (2.44)	2-11
ასაკი შეფასების $\geq 2$ წლის შემდეგ (წელი) საშუალო (სდ), დიაპაზონი	8.52 (5.24)	2.1-18.8
<b>კლინიკური ნიშნები</b>		
ჰემიპარეზი	55 (90.2%)	
სახის ნერვის პარეზი	30 (49.2%)	
მეტყველების დეფიციტი	21 (34.4%)	
გულყრები	20 (32.8%)	
ცნობიერების შეცვლა	16 (26.2%)	
თავის ტკივილი	10 (16.4%)	
ღებინება	11 (18%)	
ცხელება	6 (9.8%)	
ატაქსია	2 (3.3%)	
მხედველობის ველის დეფიციტი	2 (3.3%)	
<b>რისკ-ფაქტორები/ეტიოლოგია (CASCADE)</b>		
წვრილი სისხლძარღვების არტერიოპათია	3 (4.9%)	
უნილატერალური ფოკალური ცერებრული არტერიოპათია	13 (21.3%)	
ბილატერალური ცერებრული არტერიოპათია	6 (9.8%)	
აორტის/კისრის არტერიების არტერიოპათია (დისექცია)	1 (1.6%)	
კარდიოემბოლია	6 (9.8%)	
მულტიფაქტორული*	5 (8.2%)	
სხვა დაუზუსტებელი ან სხვა დაუზუსტებელი	32 (52.5%)	

\* ზოგიერთი პაციენტი ნახსენებია 2-ჯერ

<b>ცხრილი 2.</b>	
<b>ნეირორადიოლოგიური მახასიათებლები</b>	<b>n (%)</b>
მრავლობითი ინფარქტი	22 (36.1 %)
ბილატერალური ინფარქტი	8 (13.1 %)
უნილატერალური: მარცხენა ჰემისფერო/მარჯვენა ჰემისფერო	32/21 (52.5%/34.4%)
წინა ცირკულაცია/უკანა ცირკულაცია/ორივე	51/7/3 (83.6%/11.5%/4.9%)
სუპრატენტორიული/ინფრატენტორიული/ორივე	55/0/6 (90.2%/0/9.8%)
სუბკორტიკული (ზაზალური ბირთვები, ან შიგნითა კაფსულა, ან თალამუსი)/კორტიკო-სუბკორტიკული	36/25 (59%/41%)
მსხვილი არტერია/წვრილი არტერია	22/39 (36.1%/63.9%)
ჰემორაგიული ინფარქტი	8 (13.1%)
განმეორებითი ინსულტი	9 (14.8%)

## რისკ-ფაქტორები/ეტიოლოგია

რისკ-ფაქტორები/ეტიოლოგია იდენტიფიცირდა 32 (52.5%) შემთხვევაში. მათ შორის, ყველაზე ხშირი რისკ-ფაქტორი, ცერებრული არტერიოპათია, გამოვლენილი იქნა პაციენტების 37.7%-ში; არტერიოპათიების ნახევარზე მეტი შემთხვევევა წარმოდგენილი იყო ფოკალური ცერებრული არტერიოპათიით, სავარაუდოდ, ანთებითი გენეზის, რაზედაც მიუთითებს კაროტიდული არტერიის დისტალური ან შუა ცერებრული არტერიის პროქსიმალური სეგმენტის უნილატერალური დაზიანება (სტენოზი / არარეგულარობა / ოკლუზია), ასევე, დაავადების მონოფაზური მიმდინარეობა; არტერიოპათიების შემთხვევათა 1/3-ში აღინიშნა მოიამოიას დაავადება, დისექციის მხოლოდ ერთი შემთხვევა; წვრილ-სისხლძარღვოვან არტერიოპათიად შეფასდა მენინგოენცეფალიტის ფონზე განვითარებული ინსულტის შემთხვევები.

სიხშირით მეორე ეტიოლოგიური ფაქტორი - გულის თანდაყოლილი ან შეძენილი პათოლოგია, გამოვლინდა ექვს (9.8%)

შემთხვევაში. სისტემური დაავადებების ჯგუფიდან ორ პაციენტს აღენიშნა არტერიული ჰიპერტენზია თირკმლის უკმარისობის ფონზე, ორს - ჰიპოვოლემია; ერთ პაციენტთან მოგვიანებით დადასტურდა ND3 გენის მიტოქონდრიული დნმ-ის მუტაცია (MT-ND3 m 10197 G>A). ფცა-ით დიაგნოსტირებულ ოთხ პაციენტს ჰქონდა ჩუტყვავილას ვირუსი ინსულტის განვითარებამდე ბოლო ერთი წლის განმავლობაში. ხუთ პაციენტს აღენიშნა მულტიფაქტორული ეტიოლოგია: ერთი შემთხვევა — ბილათერალური არტერიოპათია და არტერიული ჰიპერტენზია; მეორე შემთხვევა — მოიამოიას დაავადება, V (ლეიდენის) ფაქტორის დეფიციტი და თანდაყოლილი დისფიბრინოგენემია (პაციენტი გარდაიცვალა); სამ პაციენტს ფოკალური ცერებრული არტერიპათიით - ჰიპოვოლემიის, ჰიპერტენზიისა და ღია ოვალური ხვრელის თანაარსებობა. CASCADE კლასიფიკაციის მიხედვით რისკ-ფაქტორები იხ. ცხრილი 1.

## გამოსავალი

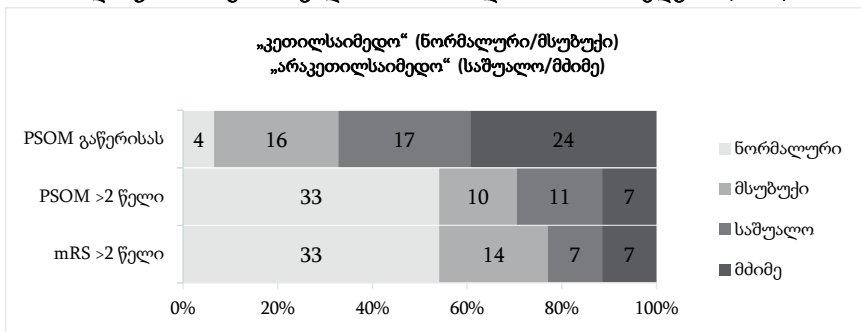
შორეული გამოსავალი შეფასდა, ინსულტის მანიფესტაციიდან  $\geq 2$  წლის შემდეგ, 60 პაციენტში (გარდაცვლილი პაციენტის გამოკლებით); საშუალო პერიოდი - 3.38 წელი (დიაპაზონი 2-11). 30 პაციენტი, დამატებით, ასევე შეფასდა PSOM-ით ინსულტის მანიფესტაციიდან 6 თვის შემდეგ. ორივე შკალის მონაცემები წარმოდგენილია: ცხრილი 3 და დიაგრამა 1.

**ცხრილი 3. გამოსავალი PSOM-ის სუბკატეგორიების მიხედვით**

	საშუალო (SD)			დიაპაზონი
	გაწერის დროს (n=61)	6 თვე (n=30)	≥2 წელი (n=60)	
მარჯვენა სენსომოტორული	0.64 (0.73)	0.25 (0.57)	0.25 (0.51)	0-2
მარცხენა სენსომოტორული	0.46 (0.7)	0.19 (0.54)	0.12 (0.36)	0-2
ეფსარესიული მეტყველება	0.25 (0.45)	0.03 (0.13)	0.07 (0.24)	0-2
რეცეფციული მეტყველება	0.05 (0.28)	0.03 (0.13)	0.07 (0.25)	0-2
კოგნიტურ/ ქცევითი	0.07 (0.31)	0.06 (0.17)	0.08 (0.24)	0-2
საერთო PSOM ქულა	1.45 (1.13)	0.52 (0.7)	0.61 (1.07)	0-2
mRS (n=61)			1.28(1.63)	0-6

შენიშვნა. SD: სტანდარტული დევიაცია. PSOM: პედიატრიული ინსულტის გამოსავლის შეფასების შკალა, mRS – რანკინის მოდიფიცირებული შკალა

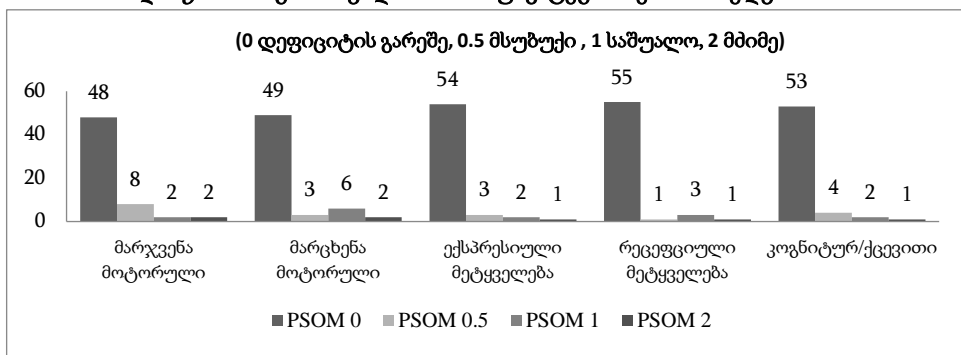
**დიაგრამა 1. გამოსავალი PSOM-ისა და mRS-ის მიხედვით (n=60)**



ინსულტის შემდეგ ყველაზე ხშირი დეფიციტი აღინიშნა მოტორულ სფეროში; წარმოდგენილი იყო შემთხვევათა 90%-ში გაწერის დროს და 38%-ში გრძელვადიანი დაკვირვების ბოლოს საშუალო და მძიმე დეფიციტით ნახევარზე მეტ შემთხვევაში.

ექსპრესიული (10%) მეტყველების დარღვევა უფრო ხშირი იყო, ვიდრე რეცეფციული (8%) მეტყველების დეფიციტი, მათ შორის,  $\geq 50\%$  საშუალო და მძიმე ხარისხის. კოგნიტური და ქცევითი დარღვევები გამოვლინდა პაციენტთა 11.7%-ში. გრძელვადიანი გამოსავალი PSOM სუბკატეგორიების მიხედვით წარმოდგენილია: დიაგრამა 2.

**დიაგრამა 2. გამოსავალი PSOM სუბკატეგორიების მიხედვით**



mRS-ის მიხედვით კლინიკური ნიშნები შემდეგნაირად გადანაწილდა: ერთი პაციენტი - mRS-6 (გარდაცვლილი); ორ პაციენტს (mRS 5 ქულა) აღენიშნა მძიმე ჰემიპლეგია, მძიმე მეტყველების დარღვევა და კოგნიტურ/ქცევითი დეფიციტი. ერთ-ერთ პაციენტს, მძიმე ფუნქციური შეზღუდულობით (mRS 5 ქულა), აღენიშნებოდა კარდიომეგალიური ბილატერალური ინფარქტი და გულყრები ინსულტის მანიფესტაციისას, ასევე,  $\geq 2$  წლის შემდეგ შეფასების; ორ ბავშვს აღენიშნა მძიმე ჰემიპლეგია (mRS-4), ორს - საშუალო ხარისხის ჰემიპარეზი ღრმა კოგნიტური და მეტყველების დარღვევით (mRS-4); შვიდ პაციენტთან აღინიშნა საშუალო ხარისხის ჰემიპარეზი (mRS-3); „კეთილსაიმედო“ გამოსავლის მქონე 47 (77%) პაციენტიდან 11-ში დაფიქსირდა ნაწილობრივი

აღდგენა და აღინიშნა მსუბუქი ჰემიპარეზი (mRS-2); სამს ჰქონდა მსუბუქი კოგნიტურ/ქცევითი ან მეტყველების დეფიციტი (mRS-1) და დანარჩენ 33 შემთხვევაში დაფიქსირდა სრული აღდგენა (mRS-0).

≥2 წლის შემდეგ შემთხვევათა 11.5%-ში აღინიშნა ეპილევსია, 15%-ში - განმეორებითი ინსულტი, ერთი (1.64%) პაციენტი გარდაიცვალა განმეორებითი ინსულტის მწვავე პერიოდში.

### გამოსავლის პრედიქტორები

კლინიკური ნიშნებიდან ცნობიერების დონის დაქვეითება ( $p=0.021$ ) და გულყრები ( $p=0.048$ ) ინსულტის მანიფესტაციისას ასოცირებული იყო არაკეთილსაიმედო გამოსავალთან. ნეიროვიზუალიზაციის მიხედვით მრავლობითი ინფარქტი ( $p=0.015$ ), მსხვილი სისხლძარღვების საირიგაციო ზონის ( $p=0.008$ ) და კომბინირებული კორტიკო-სუბკორტიკული დაზიანება ( $p=0.008$ ) არაკეთილსაიმედო გამოსავლის პრედიქტორებია. გამოვლინდა კორელაცია, მწვავე პერიოდში, ინსულტის სიმძიმესა (PedNIHSS-ის მიხედვით) და გრძელვადიან ნევროლოგიურ/ფუნქციურ გამოსავალს შორის (mRS: Spearman's  $\rho = 0.464$ ,  $p < 0.001$ ; PSOM: Spearman's  $\rho = 0.436$ ,  $p < 0.001$ ).

PSOM-ის საერთო ქულებსა და ეტიოლოგიურ ფაქტორებს შორის არ დადასტურდა სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი კავშირი. ასევე, განმეორებით ინსულტსა და გამოსავალს შორის სტატისტიკურად სარწმუნო კავშირი არ დადასტურდა (მოსაზღვრე მდგომარეობა -  $p=0.07$ ).

დაავადების დებიუტში გულყრების არსებობა (Fisher's Exact Test 10.05,  $df$  1,  $p=0.004$ ) და კომბინირებული, კორტიკო-სუბკორტიკული დაზიანება ეპილევსიის პრედიქტორებია (Fisher's Exact Test 7.76,  $df$  1,  $p=0.009$ ). ეპილევსიის არსებობა, დაკვირვების



პერიოდის ბოლოს, დაკავშირებული იყო „არაკეთილსაიმედო“ გამოსავალთან (Pearson's chi squared 4.8; df 1; Fisher's exact test  $p=0.048$ ).

### **PSOM-ისა და mRS-ის კორელაცია და თანხმობის მაჩვენებლები**

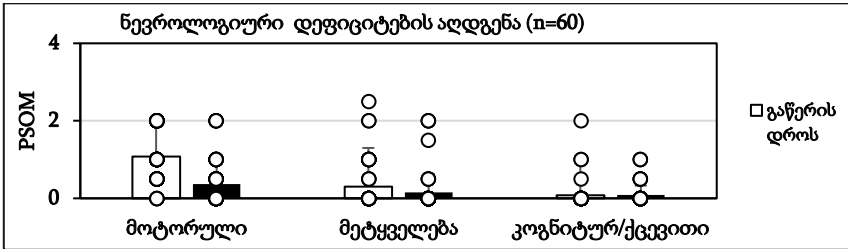
60 ბავშვიდან (გარდაცვლილი პაციენტის გამოკლებით), 56 (93.3%) პაციენტში, ორივე შკალის მონაცემებით, გამოვლინდა ურთიერთშესაბამისი შედეგი (95% CI 87.0% - 99.6%). კრამერის V კოეფიციენტით 0.836 (df - 1) მიუთითებს ასოციაციის მაღალ ხარისხზე დიქტომიზებულ საერთო PSOM-ისა და mRS-ის ქულებს შორის. ამ ორი შეფასების დიქტომიზებული ვერსიების შედარებისას, ოთხ შემთხვევაში გამოვლინდა შეუსაბამო შედეგები, კერძოდ: PSOM-ის არაკეთილსაიმედო გამოსავალი განისაზღვრა, როგორც კეთილსაიმედო mRS-ის მიხედვით.

საერთო ქულების მიხედვით (არადიქტომიზებული), აღნიშნულ შკალებს შორის აღინიშნა მძლავრი კორელაცია (Spearman's  $\rho = 0.983$ ,  $p<0.001$ ), თუმცა, PSOM-ის სხვადასხვა სფეროს მიხედვით, დაფიქსირდა განსხვავებული შედეგები mRS - თან მიმართებაში: კორელაციის კოეფიციენტი ყველაზე მაღალი იყო სენსომოტორული (Spearman's  $\rho = 0.949$ ,  $p<0.001$ ), შემდეგ, მეტყველების (Spearman's  $\rho = 0.464$ ,  $p<0.001$ ) და კოგნიტურ/ქცევითი სფეროს მხრივ (Spearman's  $\rho = 0.363$ ,  $p=0.004$ ).

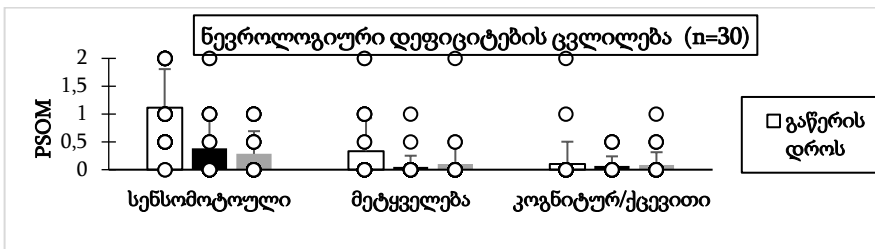
### **ნევროლოგიური დეფიციტების ცვლილება დაკვირვების პერიოდის განმავლობაში**

გაწერიდან  $\geq 2$  წლის შემდეგ პერიოდში სენსომოტორული სფერო იყო მნიშვნელოვნად გაუმჯობესებული ( $p<0.001$ ). თუმცა, მეტყველებისა და კოგნიტურ/ქცევითი სფეროების მნიშვნელოვანი

გაუმჯობესება არ აღინიშნა. იხ. დიაგრამა 3.



გარდა ამისა, ჩვენ შევავასეთ 30 პაციენტის მონაცემი, PSOM-ის მიხედვით დროის სხვადასხვა პერიოდში - გაწერის დროს, ინსულტის განვითარებიდან 6 თვის და  $\geq 2$  წლის შემდეგ: *სენსომოტორული* სფერო მნიშვნელოვნად გაუმჯობესდა გაწერიდან 6 თვის შემდეგ ( $p < 0.001$ ), თუმცა, 6 თვიდან  $\geq 2$  წლის პერიოდში სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი განსხვავება არ აღინიშნა. მეტყველების მხრივ, ანალოგიურად, PSOM-ის ქულები მნიშვნელოვნად დაბალი იყო გაწერიდან 6 თვის შემდეგ, ვიდრე, გაწერის დროს ( $p = 0.026$ ); ამის საპირისპიროდ, გამოსავალი არ იყო განსხვავებული, ინსულტის შემდეგ 6 თვის და  $\geq 2$  წლის შემდეგ შეფასებებს შორის. არ იყო სტატისტიკურად სარწმუნო განსხვავება *კოგნიტურ-ქცევითი* PSOM-ის კატეგორიაში გრძელვადიანი დაკვირვების პერიოდში (6 თვე,  $\geq 2$  წელი). იხ. დიაგრამა 4.



## ინსულტის მოცულობის შეფასების სხვადასხვა მეთოდს შორის კორელაცია და თანხმობის მაჩვენებლები

ინსულტის მოცულობის შეფასება ჩატარდა 31 პაციენტში, მწვავე პერიოდში ჩატარებული მრტ დიფუზურ-შეწონილი გამოსახულების ჭრილების გამოყენებით. ინსულტის მედიანური მოცულობა მაღალი იყო ABC/2 (8.07 [IQR 2.7-19.88]) მეთოდით შეფასებისას, ვიდრე, სეგმენტაციის (4.23 [IQR 2.45-16.13]) მეთოდის შემთხვევაში; მედიანური modASPECT-ის ქულა - 3 (IQR 2-5).

**ცხრილი 4. ინსულტის მოცულობა (modASPECTS, ABC/2 და სეგმენტაცია) (n=31)**

	საშუალო (SD)	მედიანა (IQR)	დიაპაზონი
modASPECTS	4.16 (2.82)	3(2-5)	1-13
ABC/2	22.9 (41.83)	8.07 (2.7-19.88)	0.59-189.7
სეგმენტაცია: ინსულტის მოცულობა	21.65 (42.17)	4.23 (2.45-16.13)	0.43-179.74
სეგმენტაცია: შედარებითი ზომა (%)	2.59(0.06)	0.43(0.21-1.47)	(0.03-26.95)

მოცულობის სხვადასხვა მეთოდით შეფასების შედეგებს შორის, ყველა შემთხვევაში, მძლავრი დადებითი კორელაცია დაფიქსირდა. ყველაზე მაღალი კორელაციის კოეფიციენტი გამოვლინდა ABC/2 და სეგმენტაციის მეთოდით მიღებულ მაჩვენებლებს შორის (Spearman's rho 0.827;  $p < 0.001$ ).

**ცხრილი 5. სპირმენის კორელაციის კოეფიციენტი ინსულტის მოცულობის შეფასების სხვადასხვა მეთოდით მიღებულ შედეგებს შორის.**

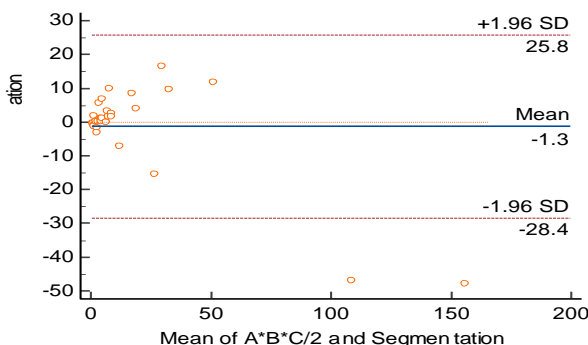
შეფასების მეთოდი	სეგმენტაცია	modASPECTS
ABC/2	<b>0.827*</b>	<b>0.708*</b>
სეგმენტაცია		<b>0.595*</b>

\*კორელაციის კოეფიციენტი სარწმუნოა  $p < 0.001$  დონეზე;

\*\* კორელაციის კოეფიციენტი სარწმუნოა  $p < 0.01$  დონეზე; ციფრები წარმოადგენს სპირმენის კორელაციის კოეფიციენტს (Spearman's rho)

ბლანდ-ალტმანის ანალიზის შედეგები ასახავს ურთიერთთანხმობის მაჩვენებელს ABC/2 და სეგმენტაციის მეთოდოლოგიით მიღებულ მონაცემებს შორის. იხ. დიაგრამა 5. აღსანიშნავია, რომ ორ შეფასების მაჩვენებლებს შორის სხვაობა ახლოა ნულთან, გარდა ამისა, გაზომვათა უმეტესობა მდებარეობს 1.96 სტანდარტული გადახრის ფარგლებში, რაც ამ ორი მეთოდის ურთიერთთანხვედრის მაღალ მაჩვენებელზე მიუთითებს. მეორე მხრივ, გრაფიკული ასახვა აჩვენებს, რომ თანხვედრის ხარისხი უფრო მაღალია მცირე ინფარქტების შემთხვევაში, ხოლო ინფარქტის მოცულობის ზრდასთან ერთად მონაცემები უფრო მეტი დიაპაზონითაა დაშორებული ვერტიკალური ღერძის ნულოვანი მაჩვენებლისაგან. აღნიშნული მიუთითებს, რომ ორ მეთოდს შორის ურთიერთთანხმობის საკმაოდ მაღალი მაჩვენებელია მცირე ზომის დაზიანების შემთხვევაში (50 მლ.-მდე), დაზიანებული კერის ზრდასთან ერთად თანხმობის ხარისხი უფრო მცირდება.

**დიაგრამა 5. ბლანდ-ალტმანის გრაფიკი; ABC/2 და სეგმენტაციის მონაცემები**



## კორელაცია ინსულტის მოცულობასა და გამოსავალს შორის

ჩვენ გამოვიყენეთ ინსულტის შედარებითი მოცულობა (%) (PIV), სეგმენტაციის მეთოდით ინსულტის მოცულობის გამოსავალთან კავშირის ანალიზისას (ინსულტის მოცულობა/თავის ტვინის მოცულობა\*100). მედიანური მოცულობა სეგმენტაციის მეთოდით იყო 4.23 (IQR 2.45-16.13) და მედიანური PIV 0.43% (IQR 0.21% – 1.47%). იხ. ცხრილი 4.

ინსულტის მედიანური PIV კეთილსაიმედო გამოსავლის მქონე ჯგუფში (PSOM 0-0.5 ქულა) იყო 0.33% (IQR 0.17%-0.73%), არაკეთილსაიმედო გამოსავლის ჯგუფში (PSOM  $\geq 1$  ქულა) - 1.5% (IQR 0.76%-7.12%); მედიანური modASPECTS-ის ქულა - 3 (IQR 2-4) და 5 (IQR 4-7), შესაბამისად, თითოეულ ჯგუფში.

საშუალოდან მაღალი ხარისხის კორელაცია გამოვლინდა modASPECTS-ის ქულობრივ მონაცემებსა და PSOM-ის შეფასებას შორის, ინსულტის განვითარებიდან 6 თვის (Spearman's rho 0.544;  $p=0.036$ ) და 2 წლის შემდეგ (Spearman' rho 0.436;  $p=0.016$ ); საშუალო ხარისხის კორელაცია გამოვლინდა  $\geq 2$  წლის შემდეგ modASPECTS-ის ქულობრივ მონაცემებსა და PSOM-ის მოტორულ კომპონენტს შორის (Spearman's rho 0.385;  $p=0.036$ ); ამავე დროს, გამოვლინდა საშუალო ხარისხის კორელაცია modASPECTS-ის ქულობრივ მაჩვენებელსა და mRS შკალის ქულას შორის, ინსულტის განვითარებიდან  $\geq 2$  წლის შემდეგ (Spearman's rho 0.425;  $p=0.019$ ); საშუალოზე მაღალი ხარისხის კორელაცია გამოვლინდა სეგმენტაციით მიღებულ მოცულობის მაჩვენებელსა და მოტორული PSOM ქულას შორის ინსულტის განვითარებიდან 6 თვის შემდეგ (Spearman's rho 0.534;  $p=0.040$ );

ABC/2 მეთოდოლოგიით შეფასებულ მაჩვენებელსა და ინსულტის გამოსავალს შორის სტატისტიკურად სარწმუნო კორელაცია არ გამოვლინდა.

## დისკუსია

უკანასკნელ წლებში, ლიტერატურაში განსაკუთრებული ყურადღება არის გამახვილებული კვლევებზე, რომლებიც დეტალურად აღწერს ინსულტის გავლენას ბავშვთა კოგნიტურ, სოციალურ, ქცევით და მოტორულ ფუნქციებზე. არსებული კვლევების უმრავლესობა მოიცავს მცირე ჯგუფებს, ჯვარედინი დიზაინისაა, ხშირად გამოიყენება გამოსავლის შეფასების არასტანდარტული შკალები; გარდა ამისა, კვლევები გრძელვადიანი გამოსავლის შესახებ, მცირეა და მათში წარმოდგენილი ინსულტისშემდგომი დაკვირვების პერიოდი მნიშვნელოვნად განსხვავებულია.

როგორც აღვნიშნეთ, მოზრდილებთან შედარებით, პედიატრიული ინსულტის გამოსავლის შეფასება გაცილებით რთულია. ბავშვებში ფუნქციური გამოსავალი დამოკიდებულია, არა მარტო აღდგენის ხარისხზე, არამედ განვითარების ასაკობრივ ცვლილებებსა და თავის ტვინის პლასტიურობაზე (Bulder et al., 2011; Kirton & deVeber, 2015; Malone & Felling, 2020; Slim et al. 2020). გარდა ამისა, გამოსავლის მაჩვენებელი არ არის სტატიური და ასაკის მატებასთან ერთად ნევროლოგიური და ნეიროფსიქოლოგიური დეფიციტი შესაძლებელია გაღრმავდეს (Cnossen et al., 2010; Felling et al., 2020; Kirton et al., 2007); მოგვიანებით გამოვლენილი დეფიციტის მიხედვით, შესაძლებელია, არასათანადოდ შეფასდეს ინსულტის შემდგომი გამოსავალი (P. J. Anderson, 2010; Greenham et al., 2016; Felling, 2020; Westmacott et al., 2009). გარდა ამისა, დაზიანებული კერის მოცულობის, ლოკალიზაციისა და თანმხლები დაავადებების დიდი ცვალებადობა ართულებს გამოსავლის შესწავლას. გრძელვადიანი გამოსავლის ადრეული პრედიქტორების განსაზღვრა მნიშვნელოვანია დაავადების პროგნოზის განსაზღვრისა და დროული ინტერვენციული

ლონისძიებების წარმართვისათვის.

კვლევის შედეგებზე დაყრდნობით აღნიშნულ თავში შეჯამებულია 7 ძირითადი თემა: 1) ბავშვთა ასაკის აიი-ის გრძელვადიანი ნევროლოგიური და ფუნქციური გამოსავალი, 2) გამოსავლის პროგნოზული ფაქტორები პედიატრიული ინსულტის გამოსავლის შეფასების სტანდარტული ვალიდური შკალის (PSOM) მიხედვით, 3) ეპილეფსიის პრედიქტორები, 4) ნევროლოგიურ დეფიციტებსა და ფუნქციურ გამოსავალს შორის კავშირი ორი შკალის (PSOM და mRS) მონაცემების მიხედვით, 5) ნევროლოგიური დეფიციტების აღდგენის ტრაექტორია, 6) მოცულობის შეფასების სამი მეთოდის (modASPECTS, ABC/2 და სეგმენტაცია) ღირებულება და სარწმუნოების მაჩვენებელი, 7) დაგვიანებული დიაგნოსტიკა. შემდეგ, განხილული იქნება დასკვნები და პრაქტიკული რეკომენდაციები.

## **ბავშვთა ასაკის არტერიული იშემიური ინსულტის გამოსავალი**

გამოსავალი, რომელიც დგება ბავშვთა ასაკის აიი-ის მწვავე სიმპტომების ამოწურვის შემდეგ, ყველაზე დიდი სიხშირით აისახება მოტორულ სფეროზე (Cnossen et al., 2010; Cooper et al., 2017, 2019; Ganesan et al., 2000; Gordon et al., 2002; Kirton et al., 2007). კვლევების თანახმად, ჰემიპარეზის სიხშირე მერყეობს 40%-დან 90%-მდე და ეს მაჩვენებელი დამოკიდებულია დაკვირვების დროის ინტერვალზე (Boardman et al., 2005; Yvon et al., 2018). ლიტერატურაში, მოტორულ დარღვევათა სიმძიმე განსხვავებული ხარისხით არის წარმოდგენილი, თუმცა, უნდა აღინიშნოს, რომ უნილატერალური ინსულტის დიაგნოზის მქონე ბავშვთა უმრავლესობა ახერხებს დამოუკიდებლად გადაადგილებას, ნაწილს კი, უვითარდება ნატიფი მოტორული დეფიციტი (Cooper

et al., 2019; Ganesan et al., 2000; Mallick&Ganesan, 2008; Yvon et al., 2018).

ჩვენი დაკვირვების თანახმად, ყველაზე დიდი სიხშირით გამოვლინდა მოტორული სფეროს დეფიციტი, რაც თანხვედრაში მოდის ზემოაღნიშნული ავტორების კვლევებთან. ჩვენი კვლევის შედეგებმა აჩვენა, რომ ბავშვთა 90%-ს განუვითარდა ჰემიპარეზი მწვავე პერიოდში (მათ შორის, 65% საშუალო და მძიმე); მიუხედავად ამისა, გრძელვადიან პერსპექტივაში აღინიშნა კარგი გამოსავალი, კონკრეტულად, ინსულტის განვითარებიდან  $\geq 2$  წლის შემდეგ, 48 (80%) ბავშვს აღენიშნა „კეთილსაიმედო“ (ნორმალური ან მსუბუქი დეფიციტი, რომელიც გავლენას არ ახდენს მოცემული სფეროს ფუნქციაზე), ხოლო 12-ს (20%) - არაკეთილსაიმედო (საშუალო და მძიმე დეფიციტი, ფუნქციის ნაწილობრივი ან სრული დაკარგვით) მოტორული გამოსავალი. ანალოგიური შედეგები აჩვენა 2021 წელს ჩატარებულმა კვლევამ, რომლის თანახმად დაფიქსირდა კარგი გამოსავლის 49 (71%), ხოლო ცუდი გამოსავლის 20 (30%) შემთხვევა (Blackburn et al., 2021), ინსულტიდან, საშუალოდ, 7 წლის შემდეგ. კვლევაში მონაწილე ყველა ბავშვს აიი-ის მწვავე პერიოდში აღენიშნებოდა მოტორული სფეროს მძიმე დეფიციტი.

გრძელვადიანი დაკვირვების ბოლოს, „კეთილსაიმედო“ გამოსავალი (სრული აღდგენა, PSOM-ის ქულა - 0 და მსუბუქი დეფიციტი, PSOM ქულა - 0.5) დაფიქსირდა შემთხვევათა უმეტეს ნაწილში: PSOM-ის მიხედვით 43 (70%) და mRS-ის მიხედვით 47 (77%) პაციენტში.

ჩვენი შედეგები თანხვედრაშია კვლევების შედეგებთან, სადაც ასევე გამოყენებულია ზემოაღნიშნული შკალები და შემთხვევათა 68-75%-ში „კეთილსაიმედო“ პროგნოზი დაფიქსირდა: IPSS-ის ეგიდით ჩატარებულმა ფართო მასშტაბის კვლევამ, რომელშიც



ჩართული იყო 413 ბავშვი, PSOM-ის მიხედვით, უმრავლეს შემთხვევაში, აჩვენა „კეთილსაიმედო“ გამოსავალი, შემთხვევათა 24.7%-ში კი, „არაკეთილსაიმედო“ გამოსავალი დაფიქსირდა, ინსულტის განვითარებიდან 2 წლის შემდეგ (Felling et al., 2020). კვლევაში ჩართული კონტიგენტის  $\approx 60\%$ -ს აღენიშნებოდა მოტორული, ხოლო  $30\%$ -ს - მეტყველების დარღვევები. შემთხვევათა  $\approx 35\%$ -ში გამოხატული იყო სხვადასხვა ხარისხის კოგნიტურ-ქცევითი დარღვევები (Felling et al., 2020). შვეიცარიის ბავშვთა ასაკის აიი-ის 2 კვლევის მიხედვით, საშუალო და მძიმე შეზღუდული შესაძლებლობები (განსაზღვრული, როგორც  $mRS > 2$ ) შემთხვევათა 20-30%-ში (Goeggel Simonetti et al., 2015; Steinlin et al., 2004) აღინიშნა; პაციენტთა 21%-ს აღენიშნებოდა მეტყველების დეფიციტი, მათ შორის, 6%-ს - მძიმე დარღვევა (Goeggel Simonetti et al., 2015). მულტიცენტრული კანადური რეგისტრის კვლევამ, ბავშვთა აიი-ის გამოსავალი მდგომარეობის შესახებ, აჩვენა, რომ საშუალო და მძიმე დეფიციტი განუვითარდა პაციენტთა 32%-ს (G. A. deVeber et al., 2017). ნიდერლანდებში ჩატარებულმა კვლევამ არ გამოავლინა მძიმე შეზღუდული შესაძლებლობები ( $mRS > 2$ ) (De Schryver et al., 2000).

ჩვენი შედეგები არ ემთხვევა ზოგიერთი კვლევის (Ganesan et al., 2000; Christerson & Strömberg, 2010; Mallick et al., 2016) მონაცემებს გრძელვადიანი გამოსავლის შესახებ: 2000 წელს ლონდონში ჩატარებული კვლევის მიხედვით ცუდი გამოსავალი (განსაზღვრული, როგორც დეფიციტი, რომელიც აისახება ყოველდღიურ ყოფით აქტივობებზე) დაფიქსირდა პაციენტთა 60%-ში (Ganesan et al., 2000). Mallik-ისა და კოლეგების მიერ ჩატარებული პოპულაციური კვლევის მიხედვით 50%-ში აღინიშნა ცუდი გამოსავალი (PSOM ქულა  $> 1$ ), ინსულტის მანიფესტაციიდან ერთი წლის შემდეგ (Mallick et al., 2016).

## ბავშვთა ასაკის არტერიული იშემიური ინსულტის გამოსავლის პრედიქტორები

### *ასაკი*

Blackburn-ისა და კოლეგების მიერ ჩატარებული კვლევის შედეგად, უმცროსი ასაკი ასოცირებული იყო ცუდ მოტორულ გამოსავლთან (Blackburn et al., 2021). IPSS-ის მიხედვით, არ იყო ასაკობრივი სხვაობა გამოსავლის თვალსაზრისით (Felling et al., 2020). Cooper-ისა და კოლეგების მიერ, მოტორული სფეროს მხრივ, ყველაზე კარგი გამოსავალი და აღდგენა დაფიქსირდა სკოლამდელი ასაკის ბავშვებში (Cooper et al., 2017). ჩვენს კვლევაში ასაკის მიხედვით გამოსავალთან კავშირი არ დადასტურდა.

მიუხედავად იმისა, რომ ჩვენს კვლევას არ გააჩნია ძალა ეჩვენებინა მნიშვნელოვანი განსხვავება ასაკობრივ ჯგუფებს შორის, მამრობითი სქესის უპირატესობა აღინიშნა კარდიოემბოლიური ინსულტის და მდედრობითი სქესის - არტერიოპათიის მქონე შემთხვევებში, CASCADE-ის ყველა კატეგორიის მიხედვით, ისევე, როგორც ფოკალური ცერებრული არტერიოპათიის დროს. არტერიოპათიები, ყველაზე ხშირად, გვხვდება სკოლის ასაკის ბავშვებსა და მოზარდებში, ხოლო კარდიოემბოლიური ინსულტი 5 წლამდე ასაკის ბავშვებში (Chung et al., 2019; Rafay et al., 2020). შესაბამისად აიხსნება, თუ რატომ არის ჩვენს კვლევაში მამრობითი სქესი უფრო მცირე ასაკის, ვიდრე მდედრობითი.

### *კლინიკური ნიშნები*

კლინიკური ნიშნებიდან მწვავე პერიოდში არაკეთილსაიმედო გამოსავლის პრედიქტორებია: გულყრები (López-Espejo & Hernández-Chávez, 2017; Mallick et al., 2016), ჰიპერგლიკემია (Grelli et al., 2016), ცნობიერების შეცვლილი მდგომარეობა (Goldenberg et

al., 2009). Goldenberg-ისა და კოლეგების მიხედვით მულტიცენტრული კვლევის მონაცემებით, რომელშიც ჩართული იყო ათი-ით დიაგნოსტირებული 612 ბავშვი, 75%-ს აღნიშნა ნევროლოგიური დეფიციტი გაწერის დროს. ცუდი ნევროლოგიური გამოსავალი ასოცირებული იყო ცნობიერების შეცვლილ მდგომარეობასთან ინსულტის მანიფესტაციისას (Goldenberg et al., 2009). ჩვენი კვლევის შედეგები ეთანხმება აღნიშნული კვლევების შედეგებს, კერძოდ, გულყრები და ცნობიერების შეცვლილი მდგომარეობა არაკეთილსაიმედო გამოსავალის პრედიკტორებია, რაც გათვალისწინებული უნდა იყოს დაავადების მართვის პროცესში.

მწვავე პერიოდში, ინსულტის სიმძიმე PedNIHSS-ის მიხედვით ასოცირებულია არაკეთილსაიმედო გამოსავალთან (Bigi et al., 2011; Goeggel Simonetti et al., 2015; Beslow et al., 2021), ანალოგიური შედეგი დაფიქსირდა ჩვენს კვლევაშიც.

### ***რისკ-ფაქტორები/ეტოლოგია***

მიუხედავად იმისა, რომ არსებული მონაცემებით გარკვეული ეტიოლოგიური ფაქტორები, როგორცაა არტერიოპათია და კარდიომეგალიური ინსულტი, დაკავშირებულია ინსულტის განმეორების მაღალ რისკთან (Elbers et al., 2014; Friedman, 2009; Fullerton et al., 2007), სულ რამდენიმე კვლევა არსებობს, რომელიც აჩვენებს ეტიოლოგიური ფაქტორების გავლენას გამოსავალ მდგომარეობაზე: თანდაყოლილი გულის პათოლოგიები და მოიამოიას დაავადება უარყოფით გავლენას ახდენს ინტელექტუალურ შესაძლებლობებზე (Fuentes et al., 2016); საერთაშორისო მულტიცენტრულ კვლევაში არტერიოპათია ასოცირებული იყო ცუდ ადრეულ გამოსავალთან (Goldenberg et al., 2009) (სიკვდილიანობა და ცუდი ნევროლოგიური გამოსავალი

გაწერის დროს), ასევე, ერთ-ერთი ფრანგული კვლევის მიხედვით კარდიოლოგიური დაავადებები და მოიამოიას დაავადება არაკეთილსაიმედო გამოსავლის პრედიქტორებია (Chabrier et al., 2000); Elbers-ისა და კოლეგების მიერ დადგინდა, რომ აზნორმული ფუნქციური გამოსავლის რისკ-ფაქტორებს მოიცავდა არტერიოპათიის და ინსულტის განვითარებიდან 1 წლის შემდეგ PSOM 2 ქულის არსებობა (Elbers et al., 2014); ამის საპირისპიროდ, დიდ ბრიტანეთში (Ganesan et al., 2000) და შვეიცარიაში (Goeggel Simonetti et al. 2015; Steinlin et al. 2004) ჩატარებული კვლევების მიხედვით არ დადგინდა კავშირი სპეციფიკურ რისკ-ფაქტორებს, ან პათოგენეზს და გამოსავალს შორის.

ჩვენ ვერ დავადგინეთ სტატისტიკურად სარწმუნო კავშირი ეტიოლოგიას, ასევე, განმეორებით ინსულტებსა და გამოსავალს შორის.

### ***ნეიროვიზუალიზაციური მახასიათებლები***

ნეიროვიზუალიზაციური მახასიათებლების მიხედვით ცუდი გამოსავლის პრედიქტორებია:

ა) ***ინფარქტის ლოკალიზაცია*** - მსხვილი არტერიის ინსულტი, ორმხრივი ინფარქტი და ბაზალური განგლიების ჩართვა (Boardman et al., 2005); მსხვილი არტერიის ინსულტი იყო ცუდი გამოსავლის პრედიქტორი 12 თვის, მაგრამ არა 5 წლის შემდეგ (Cooper et al., 2018b); მხოლოდ ბაზალური ბირთვების დაზიანება (ნატიფი მოტორული) (Cooper et al., 2019); ქერქის, ქერქქვეშა თეთრი ნივთიერების და თალამუსის დაზიანება (Steinlin et al., 2005); ბაზალური ბირთვების და კორტიკო-სუბკორტიკული ერთობლივი დაზიანება (Jiang et al., 2021; Vázquez López et al., 2017); ქერქის, ქერქქვეშა თეთრი ნივთიერების, ბაზალური ბირთვების და შიგნითა კაფსულის უკანა ფეხის კომბინირებული დაზიანება (Mallick et al., 2016); კორტიკული ინფარქტი (K. P. J. Braun et al.,

2008); მწვავე პერიოდში იფსილატერალურად კორტიკოსპინური ტრაქტის ჩართვა (პრევალერიული დეგენერაცია) (Domi et al., 2009); ვალერიული დეგენერაცია (Blackburn et al., 2021).

ჩვენი კვლევის მიხედვით, სხვა კვლევების მსგავსად, მსხვილი არტერიის ინსულტი და კომბინირებული კორტიკო-სუბკორტიკული დაზიანება არაკეთილსაიმედო გამოსავლის პროგნოზული ფაქტორებია.

ბ) **ლატერალიზაცია** - აღწერილია, რომ ბილატერალური ინსულტი არის ცუდი გამოსავლის პრედიქტორი (Cooper et al., 2019; Kim et al., 2009; Goldenberg et al., 2009). ჩვენს კვლევაში მრავლობითი ინსულტი იყო ცუდი გამოსავლის პროგნოზული ფაქტორი, მიუხედავად ბილატერალური დაზიანების ან ლატერალიზაციისა.

გ) **ინფარქტის მოცულობა** - ახალშობილებში ოთხმა კვლევამ შეაფასა ინსულტის მოცულობა და დადგინდა, რომ ის მნიშვნელოვნად არის დაკავშირებული „არაკეთილსაიმედო“ გამოსავალთან (Dinomais et al., 2016; Wusthoff et al., 2011; Mackay et al., 2020; Wiedemann et al. 2020), ზოგად გამოსავალთან (PSOM-ის მიხედვით), ისევე, როგორც ცერებრული დამბლის და ეპილეფსიის განვითარების რისკთან. საინტერესოა, რომ Mackay-ისა და კოლეგების ნაშრომმა აჩვენა, რომ modASPECT-ის 8-ზე მეტი ქულა უკავშირდება ცუდ გამოსავალს, ზემოთ აღნიშნული სამივე კატეგორიის მიხედვით.

არსებობს ურთიერთგამომრიცხავი შედეგები ბავშვთა ასაკში ინსულტის გამოსავალსა და მოცულობას შორის კავშირის შესახებ. პირველად, 1999 წელს Ganesan-ისა და კოლეგების მიერ, მანუალური სეგმენტაციის მეთოდით, შესწავლილი იქნა ბავშვთა ასაკში აიი-ის მოცულობის (ქრონიკულ ფაზაში) გავლენა გამოსავალ მდგომარეობაზე. მიუხედავად, დაზიანების ზომის, ან ლოკალიზაციის ეფექტის არარსებობისა გამოსავალზე,

ინტრაკრანიალური მოცულობის  $>10\%$  დაზიანება, ყველა შემთხვევაში, ასოცირებული იყო ცუდ გამოსავლთან (Ganesan et al., 1999); მოგვიანებით, 2014 წ., იგივე მოსაზრება, გლაზგოს გამოსავლის შკალის მიხედვით, დაადასტურა Zecavati-სა და თანაავტორების კვლევამ (Zecavati et al., 2014). თუმცა, დროის ინტერვალი შეადგენდა 30 დღეს; Long-მა და კოლეგებმა დაადგინეს, რომ აღმასრულებელი ფუნქციონირება უფრო ცუდი იყო, როდესაც დაზიანებები მოიცავდა ტვინის მოცულობის  $>25\%$  (Long et al., 2011); Lo-სა და კოლეგების მიერ ჩატარებულმა მცირე ჯგუფის კვლევამ, ასევე დაადასტურა, რომ დიდი ზომის ინფარქტი დაკავშირებული იყო მაღალ PSOM ქულებთან, ინტელექტის დაბალ კოეფიციენტთან (IQ) და სოციალური მონაწილეობის სირთულეებთან (Lo et al., 2014); ინფარქტის უფრო დიდი მოცულობები ასოცირდება ცუდ კოგნიტურ გამოსავლთან (Hajek et al., 2014); ასევე, ცერებრული ნახევარსფეროს მესამედზე მეტი დაზიანება ცუდი გამოსავლის პრედიქტორია (Ghotra et al., 2015); Grelli-სა და კოლეგების მიერ დადგინდა ძლიერი კავშირი ცუდ ნევროლოგიურ გამოსავალსა და ტვინის მოცულობის  $\geq 4\%$  დაზიანებას შორის (Grelli et al., 2016); Filippi-სა და კოლეგების მიერ, 2015 წ., გამოყენებული იქნა კომპიუტერული მეთოდი მოცულობის შესაფასებლად. ჩატარებული კვლევის მიხედვით, რომელშიც ჩართული იყო ბავშვთა ასაკის აიი-ით დიაგნოსტიკებული 23 ბავშვი, შედარებული იქნა კომპიუტერული მოცულობითი ანალიზი მანუალური სეგმენტაციის ტექნიკას; კვლევამ დაადასტურა მნიშვნელოვანი კორელაცია მეთოდებს შორის, ასევე, ინფარქტის მოცულობასა და PSOM-ის ქულებს შორის (Filippi et al., 2015); უახლესი კვლევები მოიცავს 2021-2023 წლების პერიოდს: 2021წ. VIPS პროსპექტულ კვლევაში კომპიუტერული სეგმენტაციის მეთოდით შეფასდა 288 ბავშვი

პირველად დიაგნოსტირებული აიი-ით. კვლევის შედეგად დადგინდა საშუალო ხარისხის კორელაცია ინსულტის მოცულობასა და ნევროლოგიურ გამოსავალს შორის, ინსულტის მწვავე პერიოდიდან 1 წლის შემდეგ (Jiang et al., 2021); 2023 წ. Everts-ისა და კოლეგების მიერ შეფასებული იქნა 25 პაციენტი, ქრონიკულ ფაზაში, სეგმენტაციისა და ABC/2 მეთოდებით. ორივე მეთოდით შეფასებული მოცულობა მნიშვნელოვნად იყო დაკავშირებული არაკეთილსაიმედო გრძელვადიან გამოსავალთან (Everts et al., 2023).

ჩვენი კვლევის თანახმად, სეგმენტაციის მეთოდის გამოყენებით, დაზიანებული კერის მოცულობასა და გრძელვადიან გამოსავალს შორის, სტატისტიკურად სარწმუნო კავშირი გამოვლინდა, მხოლოდ, მოტორულ გამოსავალთან, 6 თვის შემდეგ, მაგრამ არა  $\geq 2$  წლის შემდეგ. ასევე, არ დადასტურდა კავშირი ABC/2 მეთოდოლოგიით შეფასებულ მაჩვენებელსა და ინსულტის გამოსავალს შორის.

modASPECTS-ით შეფასებული ინსულტის მოცულობის შესახებ არსებობს ურთიერთსაწინააღმდეგო შედეგები: Beslow-სა და კოლეგების მიერ ჩატარებულმა კვლევამ აჩვენა დაზიანებული კერის მოცულობის კავშირი ფუნქციურ გამოსავალთან (12-თვის შემდეგ) (Beslow et al., 2021); Blackburn-ისა და კოლეგების მიერ ჩატარებულ კვლევაში არ დადასტურდა კორელაცია მწვავე ფაზაში modASPECTS-ის მონაცემსა და მოტორულ გამოსავალს შორის (Blackburn et al., 2021).

ჩვენი კვლევის მიხედვით დადგინდა სტატისტიკურად სარწმუნო კავშირი modASPECT-ით შეფასებულ ინსულტის მოცულობასა და გრძელვადიან გამოსავალს შორის, როგორც 6 თვის, ასევე,  $\geq 2$  წლის შემდეგ, ისევე, როგორც მოტორული სფეროს დეფიციტთან  $\geq 2$  წლის შემდეგ.

იმის გათვალისწინებით, რომ modASPECTS არის ნახევრადრაოდენობრივი შეფასების სისტემა, შეფასება ხდება ანატომიური სტრუქტურების მიხედვით. სასურველია, ჩატარდეს უფრო დიდი კოჰორტის კვლევა, რომელიც დაზიანების ლოკალიზაციასა და გამოსავალს შორის ურთიერთკავშირის დეტალური ანალიზის საშუალებას მოგვცემს.

### **ეპილეფსიის პრედიქტორები**

ბავშვთა აიი-ის განვითარების შემდეგ, შემთხვევათა 13-24%-ში ვითარდება სიმპტომური ეპილეფსია (G. A. deVeber et al., 2000; Fox et al., 2013; Hsu et al., 2014; Morais et al., 2013; Goeggel Simonetti et al., 2015; Mallick et al., 2014; Nasiri et al., 2016). ეპილეფსიის პრედიქტორებია: გულყრების არსებობა მწვავე პერიოდში (მანიფესტაციისას, ან 24-48 სთ.-ში), გულყრის ხანგრძლივობა, ადრეული ასაკი ინსულტის მანიფესტაციისას (Fox et al., 2013, 2017) და კორტიკული დაზიანება. ეპილეფსია, თავის მხრივ, ნეგატიურ გავლენას ახდენს ბავშვის ინსულტისშემდგომი პერიოდის ცხოვრების ხარისხსა (S. E. Smith et al., 2015) და კოგნიტურ გამოსავალზე (De Schryver et al., 2000).

ანალოგიურად, ჩვენი კვლევის მიხედვით გულყრები მწვავე პერიოდში და კომბინირებული კორტიკო-სუბკორტიკული დაზიანება ასოცირებულია ეპილეფსიის განვითარების მაღალ რისკთან; შესაბამისად, ეპილეფსია - არაკეთილსაიმედო გამოსავალთან გრძელვადიან პერსპექტივაში.

### **PSOM-ისა და mRS-ის კორელაცია და თანხმობის მაჩვენებლები**

ჩვენ შევაფასეთ შეზღუდული შესაძლებლობები, რომელიც განსაზღვრულია, როგორც „არაკეთილსაიმედო“ (mRS>2) გამოსავალი და საჭიროებს დახმარებას ყოველდღიურ



აქტივობებში, ნევროლოგიურ დეფიციტებთან კავშირში (PSOM-ის მიხედვით). მიუხედავად იმისა, რომ აღნიშნული შკალები აფასებს განსხვავებულ გამოსავალს (mRS არის ზოგადი ინდექსი, ხოლო, PSOM-ით ხდება შეფასება სუბკატეგორიების მიხედვით), მათ შორის გამოვლინდა სტატისტიკურად სარწმუნო თანხვედრა გამოსავლის შეფასებაში; განსაკუთრებით, მოტორული სფეროს დარღვევები იყო ასოცირებული ცუდ ფუნქციურ გამოსავალთან. Bulder-ის და კოლეგების მიერ ჩატარებული კვლევა არის ერთადერთი, რომელიც აანალიზებს და ადარებს PSOM-ისა და mRS-ის შედეგებს, რომლის მიხედვით, PSOM-მა შეიძლება გადაჭარბებულად შეაფასოს ცუდი გამოსავალი mRS-თან შედარებით. ამ კვლევაში უფრო კარგი თანხვედრა გამოვლინდა, როდესაც mRS-ს დაამატეს აკადემიური მოსწრების კითხვარი სკოლის ასაკის ბავშვებში (Bulder et al., 2011). ჩვენს კვლევაში ორ შკალას შორის სტატისტიკურად მძლავრი კავშირი დადგინდა. ხოლო, ოთხივე შემთხვევაში შეუსაბამო შედეგი დაფიქსირდა სკოლის ასაკის ბავშვებში.

mRS-ის უპირატესობას განსაზღვრავს დროის სიმცირე (<5წთ.). გარდა ამისა, ის ასახავს ფუნქციურ აქტივობას ყოველდღიურ ცხოვრებაში და უკეთ გადმოსცემს მოთხოვნილებებს ბავშვისა და ოჯახის პერსპექტივიდან, რაც ღირებულია პერსონალიზებული სარეაბილიტაციო სერვისების მორგებისთვის. შესაბამისად, ორივე შკალა შეიძლება გამოყენებული იქნას ბავშვთა ასაკის აიი-ის გამოსავლის შეფასებისათვის.

### **ინსულტის მოცულობის შეფასების მეთოდებს შორის კორელაცია და თანხმობის მაჩვენებელი**

ინსულტის მოცულობის სხვადასხვა მეთოდით შეფასების შედეგებს შორის, ყველა შემთხვევაში, მძლავრი დადებითი კორელაცია დაფიქსირდა. ძლიერი კორელაცია გამოვლინდა ABC/2

და სეგმენტაციის მეთოდით შეფასებულ დაზიანების ზომებს შორის (Spearman's  $\rho$  0.827;  $p < 0.001$ ). თუ, რამდენად თანმიმდევრული იყო ეს მეთოდები დაზიანების აბსოლუტური ზომის შეფასებაში, აისახა ბლანდ-ალტმანის მეთოდის გამოყენებით. თუმცა, გასათვალისწინებელია, რომ დიდი ზომის დაზიანების შემთხვევაში თანხმობის მაჩვენებელი უარესდება (აჭარბებს ზედა ზღვარს). შესაბამისი ახსნა შეიძლება მოიძებნოს Zhao-სა და კოლეგების მიერ მოწოდებულ ბოლო ნაშრომში (B. Zhao et al., 2020), რომლის მიხედვით ABC/2 მეთოდი მიდრეკილია არარეგულარული ფორმის ან დიდი მოცულობების გადაჭარბებულად შეფასებისკენ იმის გამო, რომ, სავარაუდოდ, ელიფსოიდური ფორმულა ადექვატურად ვერ ზომავს დაზიანების გარკვეულ მახასიათებლებს (B. Zhao et al., 2020). ეს ცნება მხარდაჭერილია ჩვენი მონაცემებით. მსგავსი შედეგი დაფიქსირდა, ასევე, Everts-ისა და თანაავტორების კვლევაში (Everts et al., 2023).

Beslow-მ და კოლეგებმა შეაფასეს modASPECTS-ისა და ინფარქტის სეგმენტაციით მოცულობის შეფასებებს შორის სანდოობის კოეფიციენტი ახალშობილებსა და ბავშვებში, მწვავე პერიოდში ჩატარებული მრტ-ს მიხედვით (Beslow et al., 2012). მიუხედავად იმისა, რომ არსებობდა დადებითი კორელაცია modASPECTS-სა და ინფარქტის მოცულობას შორის (სეგმენტაციის მიხედვით), გამოითქვა აზრი, რომ modASPECTS-მა შეიძლება სათანადოდ ვერ შეაფასოს დაზიანების რეალური მოცულობა, შეფასების ქულობრივი სისტემიდან გამომდინარე, კერძოდ, ერთი ქულა ენიჭება დაზიანების კერას ანატომიური სტრუქტურის მიხედვით. ცალკეული უბანი კი, შეიძლება მოიცავდეს ტვინის ქსოვილის სხვადასხვა მოცულობას, რომლის შეფასება მოხდება ერთიდაიგივე ქულით (Beslow et al., 2012;). ეს აზრი მხარდაჭერილია, ასევე სხვა

კვლევებით (Barber et al., 2000; Schröder & Thomalla., 2017). მოგვიანებით, იგივე მეთოდები გამოყენებული იქნა Mackay-ისა და კოლეგების მიერ ახალშობილებში. ჩატარებულმა კვლევამ დაადასტურა მოცულობის შეფასების ორ მეთოდს (modASPECTS და ინფარქტის მოცულობის სეგმენტაცია) შორის სანდოობა და ასევე, კორელაცია გამოსავლთან კავშირში (Mackay et al., 2020).

### **ნევროლოგიური დეფიციტების ცვლილება**

მიღებულმა შედეგებმა აჩვენა, რომ PSOM-ის სენსომოტორული სუბკატეგორია სტაბილიზდება ინსულტის განვითარების შემდეგ 6 თვიდან ერთ წლამდე პერიოდში, რაც იძლევა აზრის საფუძველს, რომ მოტორული სფეროს აღდგენის ფანჯარა შეიძლება იყოს მწვავე პერიოდიდან დროის ამ ინტერვალში (Cooper et al., 2017, 2018). ჩვენმა კვლევამ აჩვენა მსგავსი შედეგი, რომ სენსომოტორული ფუნქციის მნიშვნელოვანი გაუმჯობესება ხდება მწვავე პერიოდიდან 6 თვის შემდეგ დროის ინტერვალში; ამრიგად, ადრეულმა რეაბილიტაციურმა თერაპიამ, განსაკუთრებით, ინსულტის შემდეგ პირველი რამდენიმე თვის განმავლობაში შეიძლება, მნიშვნელოვნად გააუმჯობესოს ინსულტის შემდგომი გამოსავალი.

მეტყველებისა და კოგნიტურ-ქცევითი დარღვევები არ გაუმჯობესდა გრძელვადიანი დაკვირვების ბოლოს. ჩვენს კვლევას არ გააჩნია ძალა გამოავლინოს PSOM ქულების მიხედვით განსხვავება ასაკობრივ ჯგუფებს შორის შეფასების სხვადასხვა დროს. თუმცა, არსებული ლიტერატურული მონაცემებით, ამ საკითხთან მიმართებაში, ცნობილია, რომ მეტყველებისა და კოგნიტურ/ქცევითი გამოსავალი, ბავშვის განვითარების ეტაპების გათვალისწინებით, შეიძლება, ვერ შეფასდეს და არ გამოვლინდეს ადრეულ ეტაპზე სრული მასშტაბით, განსაკუთრებით, 2 წლამდე

ასაკის ბავშვებში და აისახოს ამ სფეროების განვითარებაზე დროთა განმავლობაში, სავარაუდოდ, ორი წლის ასაკის შემდეგ (Westmacott et al., 2009, 2010). IPSS-ის მიხედვით, მსგავსი დეფიციტების აღმოცენება ხშირი იყო ერთ წლამდე ასაკის ბავშვებში (Felling et al., 2020).

როგორც ფიზიკური, ასევე კოგნიტური დეფიციტის ადრეული შეფასება წარმოადგენს მოსალოდნელი გართულებების აცილებისა და მიზანმიმართული რეაბილიტაციური ღონისძიებების დაგეგმვის წინაპირობას, რომელიც უნდა განხორციელდეს მულტიდისციპლინური გუნდის მიერ (Royal College of Physicians. Stroke in Childhood Clinical Guidelines 2017. Accessed April 20, 2018). გაიდლაინში, რომელიც ეხებოდა ინსულტის შემდგომი პერიოდის რეაბილიტაციის საკითხებს, 2015 წელს, პირველად, ცალკე თავი ჰქონდა დათმობილი პედიატრიულ ინსულტს (Hebert et al. 2016). გაიდლაინში მოცემული მრავალი რეკომენდაციიდან, ძირითადი და მნიშვნელოვანი დასკვნა გამოიხატა შემდეგი ფრაზით: „ბავშვები იზრდებიან თავიანთ დეფიციტებთან ერთად“ (“grow into their disability”). ბავშვის განვითარების სხვადასხვა ეტაპზე, დამატებითი ფიზიკური და კოგნიტური მოთხოვნილებების შესაბამისად, შესაძლებელია, გამოვლინდეს დეფიციტები და საჭირო გახდეს რეაბილიტაციურ ღონისძიებების კორექცია (Hebert et al. 2016; Ferriero et al., 2019). ამიტომ, ბავშვები ინსულტის შემდეგ უნდა იმყოფებოდნენ ხანგრძლივი მეთვალყურეობის ქვეშ (Ferriero et al., 2019).

ყოველივე ზემოაღნიშნული მიუთითებს, ბავშვთა ასაკის აიი-ის შემდეგ ნევროლოგიური და ფუნქციური გამოსავლის სერიული და გრძელვადიანი კლინიკური მონიტორინგის საჭიროებაზე სტანდარტული შეფასების შკალებით, რათა დროულად განისაზღვროს დაზიანების მასშტაბი, ჩატარდეს

ინდივიდუალურად მორგებული ადრეული ინტერვენცია და შემუშავდეს გრძელვადიანი რეაბილიტაციის სტრატეგიები. ქულობრივი შეფასება სტანდარტული შკალებით უნდა ჩატარდეს ყველა პაციენტის შემთხვევაში რუტინული სკრინინგის სახით.

### **დაგვიანებული დიაგნოსტიკა**

გაცილებით მაღალია სტაციონარში დიაგნოზის რადიოლოგიურად დადასტურების საშუალო დრო (15-24 სთ.), ვიდრე ინსულტის სიმპტომების დაწყებიდან სამედიცინო დახმარების ცენტრში მოხვედრამდე დროის ინტერვალი (1.7-21სთ.) (Ferriero et al., 2019). ჩვენი კვლევის მიხედვით მრტ კვლევა ჩატარდა >24 საათის შემდეგ შემთხვევათა >72%-ში.

## დასკვნა

1. ბავშვთა ასაკის არტერიული იშემიური ინსულტის (აიი) დიაგნოსტიკა ხდება დაგვიანებით. დროული ამოცნობის თვალსაზრისით, რეკომენდებულია, ცნობადობის ამაღლება, როგორც პირველადი სამედიცინო რგოლის, ასევე, გადაუდებელი სამედიცინო დახმარების ექიმების და პედიატრებისთვის;
2. ცერებრული არტერიოპათია (37.7%) და კარდიომეგალია (9.8%) ბავშვთა ასაკის აიი-ის ყველაზე ხშირი რისკ-ფაქტორებია;
3. ბავშვთა ასაკის აიი-ის შემდეგ არაკეთილსაიმედო გამოსავალი (საშუალო და მძიმე ხარისხის დეფიციტი) წარმოდგენილი იყო შემთხვევათა მცირე ნაწილში - 30% (PSOM) და (mRS) 23%-ში. განმეორებითი ინსულტი დაფიქსირდა 14.8%-ში, ეპილეფსია - 11.7%-ში და ლეტალური მაჩვენებელი - შემთხვევათა 1.64%-ში;
4. გამოვლინდა არაკეთილსაიმედო გამოსავლის შემდეგი პრედიქტორები:  
მწვავე პერიოდში: ა) ცნობიერების შეცვლილი მდგომარეობა, ბ) გულყრები, გ) PedNIHSS მაღალი ქულა, დ) მრავლობითი ინფარქტი, ე) მსხვილი სისხლძარღვების საირიგაციო ზონის ინსულტი, ვ) კომბინირებული კორტიკოსუბკორტიკული დაზიანება, ზ) modASPECT-ის მაღალი ქულა (დიდი ზომის დაზიანება); დაკვირვების პერიოდის ბოლოს: თ) ეპილეფსიის არსებობა;
5. დემოგრაფიულ მაჩვენებლებს, ეტიოლოგიურ ფაქტორებს, განმეორებით ინსულტს და გამოსავალს შორის სტატისტიკურად სარწმუნო კავშირი არ დადასტურდა;
6. გულყრები დაავადების დებიუტში და კომბინირებული

კორტიკო-სუბკორტიკული დაზიანება ეპილეფსიის პრედიქტორებია;

7. მოტორული და მეტყველების დეფიციტის „აღდგენის ფანჯარა“ მოიცავს ინსულტის შემდეგ პირველი 6 თვის განმავლობაში პერიოდს;
8. ორივე შკალა (PSOM, mRS) არის ვალიდური და შესაძლებელია გამოყენებული იქნას ბავშვთა ასაკის აიი-ის გამოსავლის შეფასებისას;
9. modASPECTS და გამარტივებული ABC/2 ფორმულა შესაძლებელია გამოყენებული იქნას, როგორც სწრაფი და ეფექტური მეთოდი, რომელიც ჩაანაცვლებს მანუალური სეგმენტაციის მეთოდს.

## პრაქტიკული რეკომენდაციები

1. მწვავე პერიოდში გულყრები და ცნობიერების შეცვლილი მდგომარეობა არაკეთილსაიმედო გამოსავლის მძლავრი პრედიქტორია, რაც უნდა იყოს გათვალისწინებული დაავადების მართვის პროცესში;
2. მწვავე პერიოდში უნდა მოხდეს PedNIHSS და modASPECTS-ით შეფასება, კლინიკური მიმდინარეობის მონიტორინგის და გრძელვადიანი გამოსავლის პროგნოზის განსაზღვრის მიზნით;
3. აუცილებელია, ინსულტის მქონე პაციენტების ეტაპობრივი გრძელვადიანი მონიტორინგი, მინიმუმ, 6 თვის და 2 წლის შემდეგ, არამარტო ნევროლოგიური გასინჯვით, არამედ გამოსავლის შეფასების სტანდარტული შკალების გამოყენებით;
4. რადგან, „ადღენის ფანჯარა“ არის პირველი 6 თვე, საჭიროა, ჩატარდეს ადრეული რეაბილიტაციური თერაპია, რაც მნიშვნელოვნად გააუმჯობესებს გამოსავალს;
5. არტერიოპათიები არის ბავშვთა აიი-ის განვითარების ერთ-ერთი ყველაზე ხშირი მიზეზი, რის გამოც, აუცილებელია, კვლევა ჩატარდეს არტერიოპათიის შეფასებისათვის საჭირო ნეიროვიზუალიზაციური პროტოკოლით;
6. მნიშვნელოვანია, შემუშავდეს საგანმანათლებლო პროგრამები ბავშვთა აიი-ის ცნობადობის ამაღლების, დიაგნოსტიკისა და გადაუდებელი დახმარების გაუმჯობესების მიზნით; როგორც პირველადი სამედიცინო რგოლის, გადაუდებელი დახმარების ექიმებისა და პედიატრებისთვის, ასევე, სპეციალისტებისათვის, რომლებიც დახმარებას უწევენ ბავშვთა იმ ჯგუფებს, რომლებიც გამოირჩევა ინსულტის მაღალი რისკით (ჰემატოლოგები, კარდიოლოგები, ინტენსიური თერაპიის ექიმები, სამედიცინო პერსონალი).



## დისერტაციის თემაზე გამოქვეყნებულ ნაშრომთა სია:

1. “Outcome of Childhood Stroke: Prospective Cohort Study”, International Child Neurology Congress (ICNC 2016), Amsterdam, the Netherlands, 1-5 May, 2016
2. Aprasidze T., Tatishvili N., “Predictors of Arterial Ischemic Stroke Outcome in Children”, 13th International Medical Postgraduate Conference, Hradec Králové, Czech Republic, November 23-24, New Frontiers in the Research. (2017). p-25-30
3. T. Aprasidze, N. Tatishvili, T. Shatirishvili, Outcome Predictors of Arterial Ischemic Stroke in Children, Abstracts of the 30th Annual Meeting of the European Academy of Childhood Disability (EACD), Tbilisi, Georgia, 28-31 May 2018. Developmental Medicine and Child Neurology, 13: 8-9.
4. T. Aprasidze, N. Tatishvili, Arterial Ischemic Stroke Outcome in Children, World Stroke Congress (WSC) abstracts, Montreal, Canada, 17-20 October 2018, International Journal of Stroke 2018, Vol. 13(2S) 3–217 (p53)
5. Aprasidze T., “Long-term Clinical Neurological Outcome and Predictors of Outcome following Arterial Ischemic Stroke of Childhood”, AAN Annual Meeting, April 23 – May 1, Abstracts – p16 (2020). AAN publications:  
<https://www.aan.com/MSA/Public/Events/Details/9618>
6. Aprasidze T., Tatishvili N., Shatirishvili T., Lomidze G., “Predictors of Neurological Outcome of Arterial Ischemic Stroke in Children”, Journal of Pediatric Neurology 2021; 19(03):161-165
7. Aprasidze T., Shatirishvili T., Oesch G., Lomidze G., Tatishvili N., “Outcome in Childhood Stroke: Comparing Functional Outcome by Modified Rankin Scale with Neurological Outcome by Pediatric Stroke Outcome Measure” - ahead of print in Journal of Pediatric Neurology 2023, DOI: 10.1055/s-0043-1761620

David Tvildiani Medical University

Copyright reserved

**Tatia Aprasidze**

**Etiology, Clinical, and Neuroimaging Features,  
Outcome and Predictors of Long-term Outcome of  
Arterial Ischemic Stroke of Childhood**

Thesis of Dissertation for the Academic Degree of PhD in Medicine

Tbilisi, 2023

The PhD research was performed at David Tvildiani Medical University and M. Iashvili Children Central Hospital

Research Supervisors:

**Nana Tatishvili** – MD, PhD; Professor at David Tvildiani Medical University, President of Georgian Association of Child Neurology and Neurosurgery, Head of Neuroscience Department of M.Iashvili Children Central Hospital

**Rudolf Korinthenberg** – MD, PhD; Professor of Pediatric Neurology, University of Freiburg, Germany.

**Official Opponents:**

**Sophio Tatishvili** – MD, PhD; Associated professor at David Tvildiani Medical University

**Alexander Tsiskaridze** – MD, PhD; Professor at Ivane Javakhishvili Tbilisi State Univesrsity

**Mikheil Okujava** – MD, PhD; Professor at Ilia State University

The dissertation defense will be held on \_\_\_\_\_

At David Tvildiani Medical University Conference Hall (13 lubliana str./6 Mikheil Chiaureli str., 0159 Tbilisi, Georgia)

The dissertation could be obtained from the Daphne Hare Medical Library, David Tvildiani Medical University

Scientific Secretary of University

MD, PhD

Mariam Vachnadze

## Relevance of the Problem

Pediatric stroke was first described in the literature in 1667 by Thomas Willis in the article "Pathologiae cerebri et nervosi generis probe". He described a newborn with seizures and intracerebral hemorrhage. For many years, stroke in children was considered in terms of adults' "apoplexy" or other diseases. The research on pediatric stroke as a distinct pathology dates back to 1973, a study by Gold, and later, by Schoenberg (1978), who was the first to report on the epidemiology of pediatric arterial ischemic stroke (AIS). Incidence of childhood AIS varies from 1.2-7.9 children per 100 000 children per year (Agrawal et al., 2009; G. A. deVeber et al., 2017; Fullerton et al., 2003; Giroud et al., 1995; Krishnamurthi et al., 2015; Mallick et al., 2014a; Steinlin et al., 2005).

The relevance of the problem is defined by several factors:

**Mortality:** Childhood stroke ranks among the top 10 causes of death (Kirton & deVeber, 2015; *National Center for Injury Prevention and Control, CDC*. Accessed January 8, 2018, n.d.; National Center for Health Statistics, 2021; Steinlin, 2012); the mortality rate is 2.6-14% (Beslow et al., 2018; G. A. deVeber et al., 2017; Goeggel Simonetti et al., 2015, 2020; Greenham et al., 2016; Mallick et al., 2016). ) and may be higher in the first year of life and in recurrent strokes (Mallik et al., 2016).

**Morbidity:** Childhood stroke is associated with motor, behavioral and cognitive disorders in 30-74% of the surviving children, and 13-24% of the survived may develop epilepsy (Cnossen et al., 2010; Everts et al., 2008; Felling et al., 2020; Goeggel Simonetti et al., 2015; Hajek et al., 2014; Mallick et al., 2014; Nasiri et al., 2016; Pavlovic et al., 2006; Steinlin et al., 2005), which results in major long-term personal, family, and social consequences and significant social health costs (Gardner et al., 2010; Hamilton et al, 2015; Lo et al, 2008; Plumb et al, 2015).

**Recurrence:** Childhood AIS carries a risk of recurrence in 2.7-21% of cases (Böhmer et al., 2019; G. deVeber et al., 2019; Fullerton et al., 2016; Stacey et al., 2018; Steinlin et al., 2017; Uohara et al., 2017), which leads to the increased risk of morbidity and mortality (Böhmer et al., 2019; Nasiri et

al., 2016).

**Delayed diagnosis:** Lack of awareness and rare suspicion of childhood stroke among parents, as well as health care providers (Martin et al., 2011; Mackay et al., 2016; Stojanovski et al., 2017), heterogeneity of etiology and risk factors, the non-specificity and the wide range of (age-dependent) symptoms, and the broad range of “stroke mimics”, comprising more common pediatric disorders (Fink et al, 2019; Mackay et al., 2011; Steinlin et al., 2012), makes timely diagnosis difficult. Timely recognition has a proportional impact on planning preventive measures, targeted treatment, and prognosis of outcome.

Based on all of the above, the study of the clinical course, etiology, neuroimaging features, and prognostic factors of childhood AIS will facilitate timely diagnosis and relevant management. Identification of early predictors of outcome allows clinicians to provide children and their families with an understanding of the prognosis and to facilitate timely intervention, to optimize long-term outcomes.

### **Aim of the Study**

- Determine etiologic factors of childhood AIS;
- Investigate early and long-term neurodevelopmental outcome (motor, language, cognitive/behavioral disorders, and epilepsy) after AIS and explore predictors of long-term outcome.

### **Objectives**

- Investigate the clinical course, risk factors/etiology, and neuroimaging features of childhood AIS;
- Assess long-term neurological and functional outcome according to two different outcome scales and define predictors of long-term outcome;
- Estimate stroke volume using three different volumetric methods;
- Assess changes in neurological deficits over time;
- Explore predictive factors of post-stroke epilepsy.

## **Scientific Novelty of the Research**

- Existing scientific papers in the pediatric stroke literature are based on level III recommendations due to the lack of prospective studies, limited by heterogeneous and small sample sizes. The results are controversial and conclusions need clarification. Any new research in the field of pediatric stroke will be a step forward in the development of evidence-based recommendations;
- Demographic characteristics, clinical and neuroimaging features, the most common etiology, and predictors of outcome of childhood AIS, have not been yet evaluated in the Georgian population. We assume, that the knowledge of these aspects will improve alertness and thus care for children with stroke and the outcome;
- For the first time, our study showed a strong correlation and concordance level between two widely used outcome assessment scales: the standardized Pediatric Stroke Outcome Measure (PSOM), which assesses neurological deficits, and the Modified Rankin Scale (mRS), which is a well-validated in adults to measure disability after stroke (Banks & Marotta, 2007). It has been used in pediatric stroke studies, but its value in children has not yet been established. Based on the results of our study, both outcome classifications can be applied to assess the outcome after childhood AIS;
- We are the first to use three different volumetric techniques on acute DWI in childhood stroke to determine their accuracy and reliability, and ability to predict the outcome: the modified Alberta Stroke Program Early Computed Tomography Scale (modASPECTS), the simplified ABC/2 formula, and segmentation. There was a strong correlation between the three methods.

## **Theoretical and Practical Value of Expected Results**

- As a result of our study, early predictors of unfavorable outcome in childhood AIS have been identified. Recognition of these early predictors of poor outcome is important for planning early targeted

interventions and improving long-term prognosis;

- Clinical and radiological assessment with the methods and standardized outcome scales used in our study allows early identification of deficits after stroke which is the key to preventing avoidable complications and to planning personalized rehabilitation therapies;
- Including the results of this study in the continuous medical education program will improve awareness amongst primary care physicians, emergency physicians, and pediatricians for better recognition and timely diagnosis of ischemic stroke.

### **Approbation of the Research Work**

The approbation of the dissertation took place on January 20, 2023 at Iashvili Central Children's Hospital.

Dissertation data and results were presented:

1. “Long-term Clinical Neurological Outcome and Predictors of Outcome following Arterial Ischemic Stroke of Childhood”, AAN Annual Meeting, April 23-May 1, 2020
2. „Outcome Predictors of Arterial Ischemic Stroke in Children“, 30th Annual Meeting of the European Academy of Childhood Disability (EACD), Tbilisi, Georgia, 28-31 May 2018.
3. „Arterial Ischemic Stroke Outcome in Children“, World Stroke Congress (WSC), Montreal, Canada, 17-20 October 2018,
4. “Outcome of Childhood Stroke: Prospective Cohort Study”, International Child Neurology Congress (ICNC 2016), Amsterdam, the Netherlands, 1-5 May 2016

Three articles and 4 abstracts have been published around the dissertation.

The research was conducted with scientific and financial support. We want to thank Shota Rustaveli National Science Foundation of Georgia (project „PhD\_F\_17\_121”), European Stroke Organisation (ESO) and European Academy of Neurology (EAN).

## **Structure and Size of the Dissertation**

The scope of the dissertation is 135 printed pages. The work is preceded by a table of contents and divided into three main parts: a literature review preceded by a discussion of the relevance of the research, a description of the conducted research (aim, objectives, design, results), conclusions, and practical recommendations. The work is accompanied by a list of references - 360 sources, a list of publications published by the author, tables, figures, appendices, and a list of abbreviations.



## **Methodology**

### **Study Design**

This is a prospective cohort study with a retrospective case ascertainment component and consecutive sampling.

### **Ethical Statement**

The research has been reviewed by M. Iashvili Central Children's Hospital and David Tvildiani Medical University Ethical Committee.

Informed consent was obtained from each patient/patient's parents/guardian.

### **Data Collection**

Clinical data were collected from the International Pediatric Stroke Study (IPSS) registry. Department of neurosciences at Iashvili Central Children's Hospital is participating in this study since 2003. Data collection of newly diagnosed (from 2015) patients was reviewed during the acute clinical course of the disease.

At the time of the acute phase, 75 patients were investigated according to IPSS criteria. During the creation of the electronic database, variables such as demographics, clinical presentation, the severity of stroke at manifestation, neuroimaging data, results of laboratory and instrumental investigations, presumable risk factors / etiology, treatment, presence of stroke recurrence, and PSOM scores at discharge, and  $\geq 2$  years of follow-up were included.

**I assessment – at discharge (n=61): PSOM.**

**II assessment -  $\geq 2$  years (n=60, dead patient excluded):**

PSOM and Modified Rankin Scale (mRS)

### **Participants**

Of 75 patients, from 2003 to 2021 registered with AIS confirmed by magnetic resonance imaging (MRI) in the department of neurosciences at Iashvili Central Children's Hospital, 61 were included in the study. 14 patients were excluded because of a history of developmental delay (n = 6) prior to stroke and incomplete medical records (n = 8).

Inclusion criteria:

- AIS confirmed by MRI;
- Age: 28 days to 16 years;
- Informed consent obtained from patient/parents/guardian.

Exclusion criteria:

- Perinatal cerebral infarction;
- Children with neurodevelopmental problems, prior to the stroke, interfering with outcome prediction;
- Hypoxic-ischemic lesion with diffuse or bilateral infarction, which does not correspond to the territory of any artery.

### **Clinical Data**

The severity of neurological symptoms on admission was evaluated according to the Pediatric National Institutes of Health Stroke Scale (PedNIHSS). The score on the scale ranges from 0 (no deficit) to 42 (maximum deficit in all categories) (Ichord et al., 2011). Risk factors/etiology were categorized according to the Childhood AIS Standardized Classification and Diagnostic Evaluation (CASCADE) primary criteria (Bernard et al., 2012, 2016).

Outcome assessment was performed with the PSOM subscale, which is the only tool standardized for neurological impairment outcome measurement that is validated for the pediatric stroke population (Kitchen et al., 2012). Neurologic deficit severity based on the PSOM scores is assigned for 5 ‘spheres’: right and left sensorimotor; language production; language comprehension; cognitive and behavioral performance, ranging from 0 to 2 for each subscale. The sum of the scores of the five subscales is a total score ranging from 0 to 10 (Kitchen et al., 2012). It was dichotomized and classified as „Favourable“ - 0-0.5 and „Unfavourable“ -  $\geq 1$ , as reported in literature (Kitchen et al. 2012).

The functional outcome in the study was assessed with mRS, which is a functional outcome six-point ordinal scale, that measures global disability, particularly physical abilities, and needing assistance in daily activities (Bigi et al., 2011; Goeggel Simonetti et al., 2015); where 0 means – no symptoms and 6 means death. It was classified as „favourable“ mRS 0-2 and „unfavourable“ 3-6 (Bigi et al. 2011).

## **Neuroimaging**

The following sequences were used in our analysis: Axial diffusion-weighted images (DWI) including Apparent Diffusion Coefficient (ADC) map, T2, FLAIR, and T1 weighted images, time of flight (TOF) angiography, and according to availability T2\* gradient echo- or susceptibility-weighted images (SWI).

### ***Neuroimaging Analysis***

For better resolution, DWI images were cross-checked with the ADC maps. Following findings were analyzed: Infarct location, lateralization, number of infarcts, arterial involvement, vascular territory, vasculopathy, and presence of hemorrhagic transformation.

Arterial involvement was defined as narrowing (stenosis, irregularity or banding) or complete occlusion of the vessel.

Artery size was classified as small-vessel (a distal small branch of cerebral arteries or perforator arteries (e.g., lenticulostriates) and brainstem or large-artery stroke (partial or full territory of main cerebral arteries - ACA/MCA/PCA (e.g., involving the cortex and white matter) and cerebellar arteries (IPSS, Gordon et al., 2015).

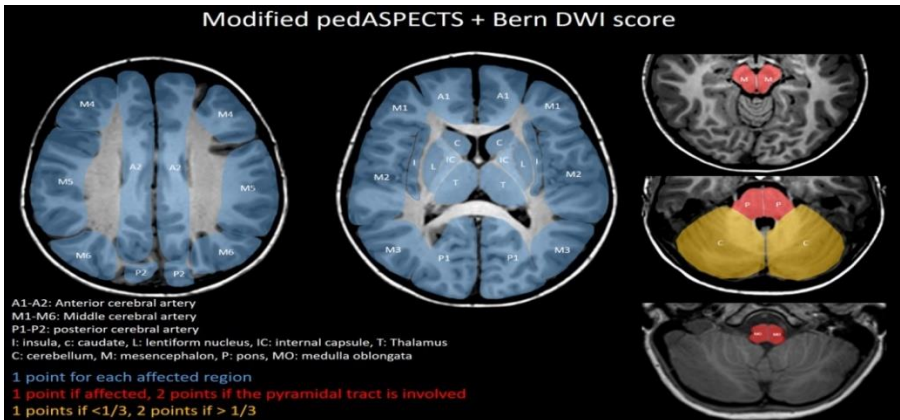
Hemorrhagic transformation determined by hypointensity on susceptibility-weighted imaging (SWI), T2\* gradient echo or echo planar-spin echo-T2.

Stroke volume assessment was performed on DWI slices, and whole brain volume was assessed by high-resolution T1 or T2 FLAIR imaging of the slices.

### ***Infarct Volume Measurement with the modASPECTS Method***

A modified version (modASPECTS) has been adopted in children from adults, which evaluates only supratentorial lesions, but in addition to the adults' version, the territory of the posterior cerebral artery and thalamus are included (Beslow et al., 2012; Wusthoff et al., 2011). The highest score is 15 for each hemisphere (Beslow et al., 2012; Wusthoff et al., 2011). For infratentorial lesions, we used a modified diffusion-weighted scoring system (BERN DWI Score) (Karameshev et al., 2011) in our study. The Bern DWI Score includes a maximum 8-point scale for infratentorial lesions in each

hemisphere. Accordingly, in our modified version the sum of the highest total score is 23 points for each hemisphere.



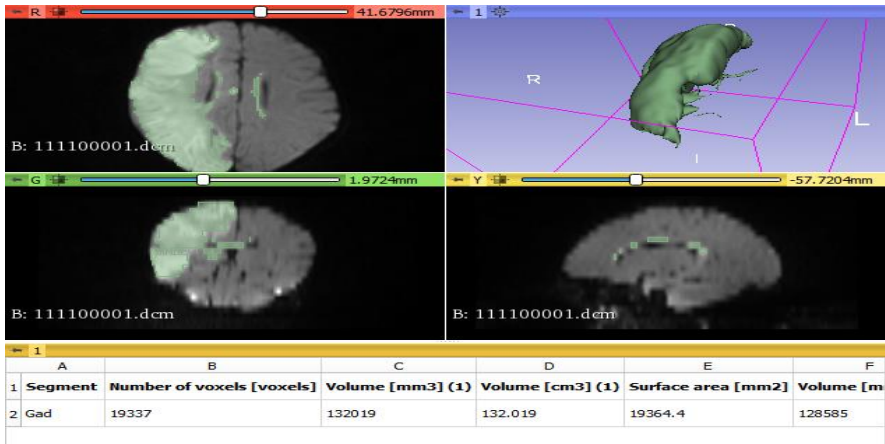
**Picture 3. Modified Alberta Stroke Program Early Computed Tomography Score**

### ***Infarct Volume Measurement with the ABC/2 Method***

Infarct volume measurement with the ABC/2 formula was performed by placing linear diameters in three perpendicular axes on the slice where the lesion appears largest: the length (A), width (B), and depth (C) of the lesion were measured in an ellipsoid manner with the simplified formula  $(4/3 \times \pi \times (A/2) \times (B/2) \times (C/2)) = ABC/2$  - the three measurements A, B, and C are multiplied and divided by 2, which yielded the volume of the lesion in cubic centimeters.

### ***Infarct Volume Measurement with the Segmentation Method***

Segmentation of the acute infarct was performed on DWI images, using the semi-automated 3D Slicer Software (Version 4, [3D Slicer image computing platform](#)), which is an open-source software for processing images that supports volume quantification (Fedorov et al., 2012). The area of the lesion was determined by drawing the lesion manually in each layer in the axial plane, through which the volume of the segmented area was calculated by the software (cm<sup>3</sup>) automatically taking into account the number of slices.



**Picture 4. Stroke volume estimation with the segmentation method**

### Whole Brain Volume

Similarly, whole brain volume (including ventricles) determined by 3D slicer software (Fedorov et al., 2012). Due to the variations in whole-brain volumes depending on the age of children (Jordan et al., 2009), the percentage of infarct volume (PIV) was defined in each case: the infarct volume obtained by segmentation was divided into whole-brain volume and multiplied by 100.

### Statistical Analysis

Descriptive statistics were used for demographic variables. A Pearson’s chi-square test was used to test the association between categorical variables (Fisher’s exact test was used when appropriate). A Kolmogorov–Smirnov’s test and Shapiro–Wilk’s test was used to assess the normality of the distribution of continuous variables. Parametric tests or nonparametric alternatives were used to detect differences between means of independent continuous variables. A Wilcoxon’s signed-rank test was used to detect associations between related variables. Spearman’s rho was used to detect a correlation between nonparametric variables. To measure the strength and direction of association between pediatric stroke outcome obtained from the

dichotomized PSOM and outcome obtained from the mRS values, we used a chi-squared test with Cramer's V coefficient; in addition, 95% confidence interval (CI) was calculated to assess margins of concordance between PSOM and mRS values. A probability of less than 0.05 was considered statistically significant. Statistical analyses were performed using SPSS (IBM SPSS Statistics, Version 21.0, Armonk, New York, United States. We calculated Spearman's Rho coefficient between the three volumetric methods. The agreement between the ABC/2 formula and segmentation results is illustrated with Bland&Altman (2010) plot.

## Results

### **Demographic, Clinical, and Neuroimaging Characteristics**

Out of 61 children, 33 (54.1%) were males (median age 1.75 [IQR: 0.8, 9.7]; age range, 0.1–15.6 years) and 28 (45.9%) were females (median age 6.1 [IQR: 1.0, 8.6]; age range, 0.1–13.4 years). Despite the apparent difference in median age between male and female patients, there was no statistically significant difference (Mann–Whitney’s U test, 420;  $p=0.543$ ) in the age of stroke onset between males and females.

Median pedNIHSS score on admission was 9.0 (IQR: 8–12, range, 2–28). Hemiparesis was the most common clinical signs at stroke presentation, noticeable in 90.2% of children. Demographic and clinical characteristics are summarized in Table 1.

Table 2 provides detailed information on radiologic features.

In most cases (72%), the time interval from AIS manifestation to MRI examination was >24 hours - >7 days. MRI was performed within <24 hours in 27.9% of cases, after 24–48 hours - in 39%, and after >48 hours - in 32.8% of cases.

<b>Table 1. AIS (n=61)</b>	<b>n (%)</b>	<b>Range</b>
<b>Demographic characteristics</b>		
Age (year), mean (SD), range	5.14 (4.91)	
1mo-2.11 year	33 ( 54.1%)	
3-9.11 year	16 (26.2%)	
10-16 year	12 (19.7%)	
Gender	33(54.1%)male	
Mortality	1(1.64%)	
Time since stroke (year), mean (SD), Range	3.38 (2.44)	2-11
Age at ≥2 years follow-up (year) mean (SD), Range	8.52 (5.24)	2.1-18.8
<b>Clinical signs</b>		
Hemiparesis	55 (90.2%)	
Facial nerve palsy	30 (49.2%)	
Speech deficit	21 (34.4%)	
Seizures	20 (32.8%)	
Decreased level of Consciousness	16 (26.2%)	
Headache/ Vomiting	10 (16.4%)/11 (18%)	
Fever	6 (9.8%)	
Ataxia	2 (3.3%)	
Visual fields deficit	2 (3.3%)	
<b>Risk factors/Etiology(CASCADE)</b>		
Small vessel arteriopathy	3 (4.9%)	
Unilateral focal cerebral arteriopathy	13 (21.3%)	
Bilateral cerebral arteriopathy	6 (9.8%)	
Aortic/cervical arteriopathy (Dissection)	1 (1.6%)	
Cardioembolic	6 (9.8%)	
Multifactorial*	5 (8.2%)	
Other	32 (52.5%)	

\*Some patients are mentioned twice

<b>Table 2.</b>	<b>n (%)</b>
<b>Neuroimaging characteristics</b>	
Multiple stroke	22 (36.1 %)
Bilateral stroke	8 (13.1 %)
Unilateral: left hemisphere/right hemisphere	32/21 (52.5%/34.4%)
Anterior circulation/Posterior circulation/Both	51/7/3 (83.6%/11.5%/4.9%)
Supratentorial/Infratentorial/Bolth	55/0/6 (90.2%/0/9.8%)
Subcortical (Basal ganglia or Internal capsule ot Thalamus)/cortico-subcortical	36/25 (59%/41%)
Large artery/Small artery	22/39 (36.1%/63.9%)
Hemorrhagic infarct	8 (13.1%)
Recurrent stroke	9 (14.8%)



## **Risk factors/Etiology**

Risk factors/etiology was identified in 32 (52.5%) cases. Among them the most common risk factor was cerebral arteriopathy, which was identified in 37.7% of patients. More than half of the cases of arteriopathy were focal cerebral arteriopathy (FCA), probably of inflammatory etiology, characterized by unilateral involvement (stenosis/irregularity/occlusion) of the distal carotid artery or the proximal segment of the middle cerebral artery, as well as the monophasic course of the disease; Moyamoya disease was found in 1/3 of cases of arteriopathy, with only one case of dissection; Small-vessel arteriopathy was identified mainly in strokes that occurred due to meningoencephalitis.

The second most common etiologic factor - congenital or acquired cardiac disease was found in six (9.8%) cases. From the group of systemic diseases: two patients had arterial hypertension due to renal failure, and two had hypovolemia; One patient was later confirmed to have mitochondrial DNA mutation of ND3 gene (MT-ND3 m 10197 G>A). Four patients with FCA had varicella infection within one year before stroke. Five patients had co-existence of various risk factors: one case bilateral arteriopathy and arterial hypertension; the second case moyamoya disease, factor V deficiency (Leiden), and congenital dysfibrinogenemia (the patient died); Three patients with FCA had coexistence of hypovolemia, hypertension, and patent foramen ovale. Risk factors according to CASCADE criteria are presented in table 1.

## **Outcome**

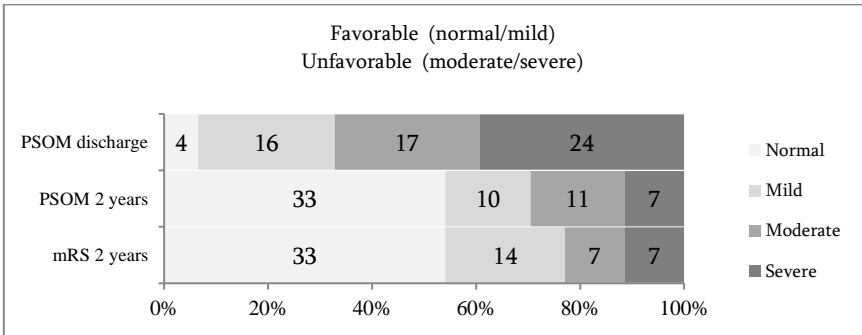
The assessment was done at discharge (n=61) and  $\geq 2$  years after stroke (n=60). The mean time between stroke and long-term follow-up was 3.38 years (range, 2–11).

Thirty patients assessed with PSOM, in addition at 6 months after stroke. Data from both scales at each time point are shown in detail in Table 3 and fig.1.

**Table 3.**

<i>Outcome (PSOM,mRS)</i>				
	Mean (SD)			Range
	At discharge (n=60)	At 6 months (n=30 )	At 2 years (n=60)	
Right sensorimotor	0.64(0.73)	0.25 (0.57)	0.25 (0.51)	0-2
Left sensorimotor	0.43(0.68)	0.13(0.54)	0.13 (0.36)	0-2
Language expression	0.25(0.46)	0.03 (0.37)	0.11 (0.24)	0-2
Language reception	0.05(0.29)	0.03 (0.37)	0.08 (0.26)	0-2
Cognitive/ behavioural	0.08(0.32)	0.07(0.39)	0.08 (0.25)	0-2
Total PSOM	1.45 (1.14)	0.52 (1.84)	0.61 (1.07)	0-10
Scores mRS (n=61)			1.28(1.63)	0-6

NOTE. SD: Standard deviation; PSOM: Pediatric Stroke Outcome Measure; mRS – Modified Rankin Scale

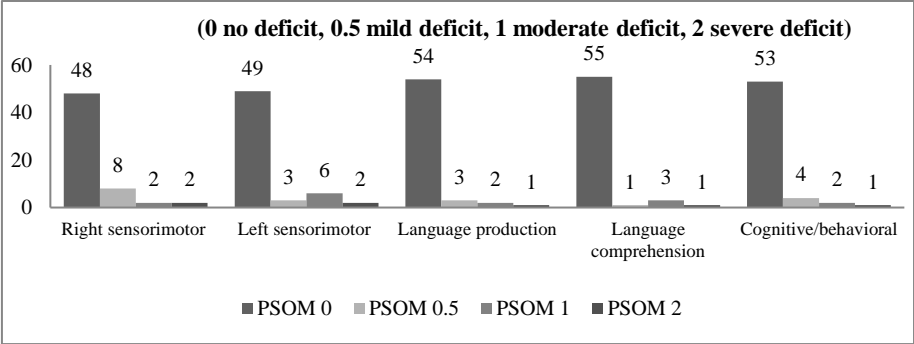
**Figure 1. Outcome: PSOM and mRS (n=60)**

Sensorimotor deficit was the most frequent neurological abnormality presented in 90% of cases at discharge and in 38% of patients at long-term follow-up, with moderate to severe deficits in more than half of them. The deficit was more prominent in language expression than in comprehension, and was moderate or severe in half of them. Cognitive or behavioral deficits

were presented in 11.7% of patients. PSOM subscales results are shown in fig.2

Epilepsy at evaluation ( $\geq 2$  years) was reported in seven (11.5%) patients, nine children (15%) had recurrent strokes, and the mortality rate in our study was 1.64%.

Figure 2. PSOM subscale



According to mRS, in the group of unfavorable outcome, one patient died (1.64%) of stroke complications (mRS-6), two patients with mRS of 5 suffered severe hemiplegia and problems in cognitive and language performance. One of the patients with the mRS score 5 had bilateral infarction of cardiac origin and suffered seizures at the stroke presentation and epilepsy after 2 years assessment; two children had severe hemiplegia (mRS-4), two - moderate hemiparesis with profound cognitive and language disturbance (mRS-4), and seven moderate hemiparesis (mRS-3). Out of 47 (77%) patients with a favorable outcome by mRS, 11 had partial recovery and suffered from mild hemiparesis (mRS-2), three had mild cognitive or language deficits (mRS-1), and 33 showed normal functional outcome (mRS-0).

### Prognostic Factors

From clinical signs, decreased level of consciousness ( $p=0.021$ ) and seizures

( $p=0.048$ ) at stroke manifestation were associated with the unfavorable outcome; according to neuroimaging features, multiple infarcts ( $p=0.015$ ), large artery stroke ( $p=0.008$ ), and combined cortico-subcortical involvement ( $p=0.008$ ) were associated to an unfavorable outcome.

There was a modest correlation between stroke severity (according to PedNIHSS) at manifestation and long-term neurological/functional outcome (mRS: Spearman's  $\rho = 0.464$ ,  $p < 0.001$ ; PSOM: Spearman's  $\rho = 0.436$ ,  $p < 0.001$ ).

Seizures (Fisher's Exact Test 10.05, df 1,  $p=0.004$ ) at manifestation and combined cortico-subcortical lesions (Fisher's Exact Test 7.76, df 1,  $p=0.009$ ) were predictive factors for epilepsy at long-term follow-up.

The presence of epilepsy at the end of the observation period was associated with an unfavorable outcome (Pearson's chi-square 4.8; df 1; Fishers's exact test  $p=0.048$ ).

We analyzed the possible association between a total PSOM at  $\geq 2$  years of follow-up and various etiological factors, including etiology according to CASCADE criteria; however, there was no significant association of those factors with the outcome.

No statistically significant association was found between the total PSOM scores and recurrent stroke ( $p=0.07$ ).

### **Concordance of PSOM and mRS**

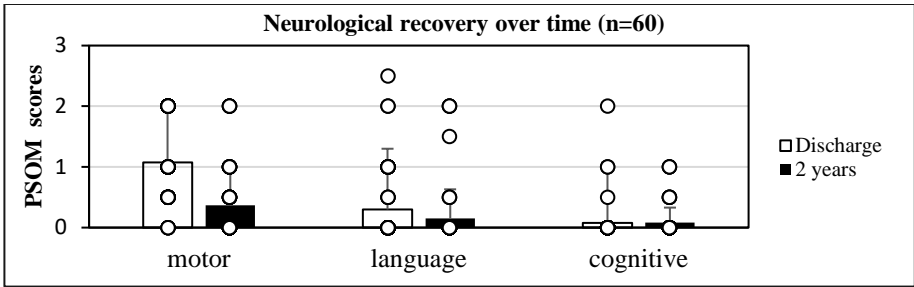
Out of 60 children (dead patient excluded), 56 (93.3%) patients showed concordant results (95% CI: 87.0–99.6%). Cramer's V with a coefficient of 0.836 (df-1) indicates a strong association between dichotomized total PSOM and mRS scores. In these four children, with discordant results, - an unfavorable (moderate deficit) outcome by PSOM was defined as favorable (mild deficit) by mRS. Fig.1.

Although the correlation between the total scales (non-dichotomized) was strong (Spearman's  $\rho=0.983$ ,  $p<0.001$ ), the different PSOM domains provide distinctive information. The correlation coefficient was highest for sensorimotor (Spearman's  $\rho=0.949$ ,  $p<0.001$ ), then for language

(Spearman's  $\rho=0.464$ ,  $p<0.001$ ) and cognitive (Spearman's  $\rho=0.363$ ,  $p=0.004$ ) subscale.

### Improvement of Outcome over Time

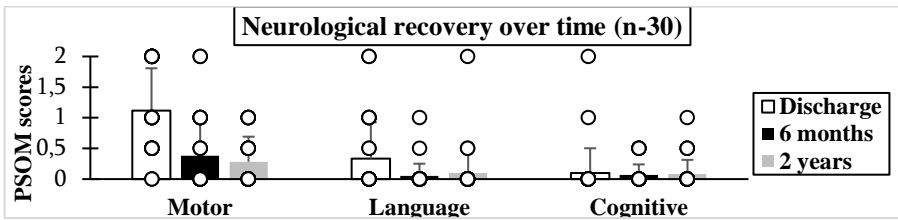
The sensorimotor PSOM scores improved significantly at  $\geq 2$  years from stroke when compared with scores at discharge ( $p<0.001$ ). However, there was no statistically significant difference in language and cognitive PSOM scores during the follow-up period. *Figure 3.*



In addition, we analyzed 30 patients whose PSOM records were available at different time points—at discharge, 6 months, and at  $\geq 2$  years after stroke: The *sensorimotor* PSOM scores improved significantly at 6 months compared with discharge state ( $p<0.001$ ), however, we were not able to detect a significant difference between PSOM at 6 months and 2 years follow-up;

*Language* PSOM scores were significantly lower at 6 months compared with discharge state ( $p=0.026$ ), in contrast, there was no difference between PSOM at 6 months and after  $\geq 2$  years;

There was no difference in *cognitive* PSOM scores during the follow-up period (6 months,  $\geq 2$  years). The PSOM scores within subcategories at each time point are shown in Figure 4.



### Correlation and Concordance Between modASPECTS, ABC/2 formula, and Segmentation Method

Stroke volume measurement was done in 31 patients, using diffusion-weighted MRI slices performed during the acute phase.

Median infarct volume measured by the ABC/2 formula obtained larger values than the segmentation method and were 8.07 (IQR 2.7-19.88) and 4.23 (IQR 2.45-16.13), respectively. Median modASPECT score was 3 (IQR 2-5). Infarct volume characteristics obtained by different methods presented in Table 4.

**Table 4. Stroke volume (modASPECTS, ABC/2, and Segmentation) (n=31)**

	Mean ( <i>SD</i> )	Median (IQR)	Range
modASPECTS	4.16 (2.82)	3(2-5)	1-13
ABC/2	22.9 (41.83)	8.07 (2.7-19.88)	0.59-189.7
Segmentation: Infarct volume	21.65 (42.17)	4.23 (2.45-16.13)	0.43-179.74
Segmentation: PIV	2.59(0.06)	0.43(0.21-1.47)	(0.03-26.95)

*NOTE.* PIV: Infarct volume/Whole brain volume\*100; *SD*: Standard deviation *IQR*: Interquartile range; *modASPECTS*: Modified Alberta Stroke Program Early CT Score

There was a significant association between all three methods for measuring stroke size: The highest correlation coefficient revealed between ABC/2 and the segmentation method (Spearman's  $\rho=0.827$ ,  $p<0.000$ ). Table 5. shows the correlation coefficients between different methods of volumetry and their statistical value.

**Table 5. Table Spearman's correlation coefficient between the results obtained by different methods**

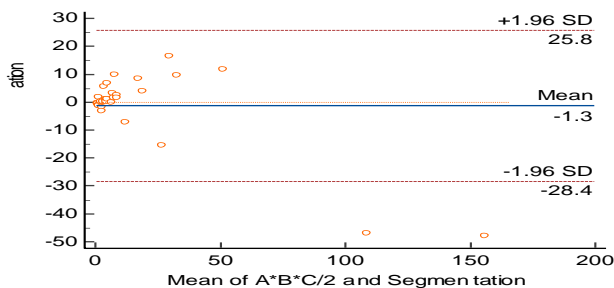
Method	Segmentation	modASPECTS
ABC/2	<b>0.827*</b>	<b>0.708*</b>
Segmentation		<b>0.595*</b>

\* Correlation is significant at the  $p < 0.001$  level;

\*\* correlation is significant at the at the  $p < 0.01$  level;

For more clarity, we used the Bland-Altman method and its graphical illustration to evaluate the reliability of the results obtained by different assessment methods. The results of the Bland-Altman analysis are given in Figure 5. It shows that the difference between the values of the two measurements (ABC/2 and segmentation) is close to zero, and most of the measurements are within 1.96 standard deviations, which indicates a high degree of agreement between the two methods. On the other hand, the graphic represents that the degree of concordance is higher in the case of small infarcts, and as the infarct volume increases, the data are further away from the zero value of the vertical axis. This indicates that the degree of agreement between the two methods is quite high in the case of small lesions (up to 50 ml.), while the degree of agreement decreases with the growth of the lesion size.

**Figure 5. Bland-Altman plot ABC/2 and Segmentation**



## Association Between Stroke Volume and Outcome

We used the percentage of infarct volume (PIV) for the segmentation to define the association of stroke volume to the outcome. The median stroke volume was 4.23 (IQR 2.45-16.13) and the median PIV was 0.43% (IQR

0.21% – 1.47%) (Table 4.).

The median PIV was 1.5% (IQR 0.76%-7.12%) in the group of an unfavorable outcome and a median of 0.33% (IQR 0.17% – 0.73%) in the group of a favorable outcome at  $\geq 2$  years follow-up.

The median modASPECTS was 5 (IQR 4-7) in the group with an unfavorable outcome (PSOM  $\geq 1$  score) and a median of 3 (IQR 2 – 4) in the group with a favorable (PSOM 0-0.5 score) outcome after  $\geq 2$  years. Moderate to high correlation was found between modASPECTS and PSOM scores at 6 months (Spearman's rho 0.544;  $p=0.036$ ) and  $\geq 2$  years (Spearman's rho 0.436;  $p=0.016$ ) after stroke; A moderate correlation was found at  $\geq 2$  years between modASPECT scores and PSOM motor subscale (Spearman's rho 0.385;  $p=0.036$ ); At the same time, moderate correlation was found between modASPECTS and mRS, at  $\geq 2$  years (Spearman's Rho 0.425;  $p=0.019$ ) after stroke;

There was a moderate to high correlation between the volume determined by segmentation and the motor PSOM score at 6 months after stroke (Spearman' Rho 0.534;  $p=0.040$ ), but not at  $\geq 2$  years.

There was no correlation between the stroke outcome defined by ABC/2 methodology and the outcome.



## Discussion

In recent years, research has emerged on the impact of stroke in children on cognitive, social, behavioral, and motor outcomes, with impairments in children lasting a lifetime. The existing literature is limited by small sample sizes, cross-sectional designs, and the use of non-standardized outcome measures. In addition to this, there is a lack of long-term follow-up studies, and the time since stroke varies significantly.

Compared with adults, childhood stroke outcome assessment is challenging as the functional outcome is not only determined by the degree of recovery but also by changing age-specific functions over childhood and across normal development, and by cerebral plasticity (Bulder et al., 2011; Kirton & deVeber, 2015; Malone & Felling, 2020; Slim et al. 2020). In addition, outcome measures are not static in children as many young patients grow into neurological and neuropsychological deficits with increasing age (Cnossen et al., 2010; Felling et al., 2020a; Kirton et al., 2007b). The late emergence of deficits as neurodevelopment continues may underestimate the consequences of pediatric stroke.

Pediatric stroke is often associated with comorbid medical conditions, such as cardiac, sickle cell disease and a variety of other problems. Variations in lesion volume, location, and comorbidities add complexities to studying outcomes after childhood stroke.

Understanding predictors of the outcome can help in early recognition of stroke's impact to target interventions and rehabilitation.

This chapter will summarize the 7 main key themes, explored from this study: (1) long-term neurological and functional outcome ( $\geq 2$  years after stroke), (2) prognostic factors of outcome in accordance to PSOM, (3) prognostic factors for epilepsy at long-term follow-up, (4) association between neurological and functional outcome by comparing the results of two different scales (PSOM, mRS), (5) neurological recovery over time, (6) accuracy and reliability of three different volumetric methods in measuring stroke size, (7) delayed diagnosis. Conclusions and clinical implications will then be discussed.

## Outcome

Sensorimotor functions are often affected following childhood AIS, with hemiparesis being a common outcome (Cnossen et al., 2010; Cooper et al., 2017, 2019; Ganesan et al., 2000; Gordon et al., 2002; Kirton et al., 2007). The incidence of hemiparesis ranges from 40% to 90% and this rate depends on the time of the follow-up period (Boardman et al., 2005; Yvon et al., 2018). The severity of the motor impairments varies in the literature; however, most children with unilateral stroke will gain or regain independent mobility (Cooper et al., 2019; Ganesan et al., 2000; Mallick & Ganesan, 2008; Yvon et al., 2018).

Our results highlight that although 90% of children had hemiparesis acutely, most have a good outcome in the longer term. 48 (80%) had good (categorized as normal or mild deficits that did not impact function) and 12 (20%) poor (as moderate or severe with partial or complete loss of function) motor outcome.

Similar results were reported in a recent study by Blackburn et al., - the good motor outcome was reported in 49 (71%) and poor 20 (30%) patients (Blackburn et al., 2021), 7 years after stroke. All children had poor motor function initially.

According to our study, the long-term neurological outcome was favorable in most patients, with no deficit or mild impairment in 70% (PSOM) and 77% (mRS) of children  $\geq 2$  years after stroke. Our results are similar to some of the previous outcome studies in childhood stroke using similar outcome measures such as PSOM and mRS, which showed that 68-75% of patients with AIS have a favorable outcome (normal or impairments that did not result in disability or affect function): A recent IPSS study with a large registry of children with AIS, including 413 children, showed normal outcome in most of the patients according to PSOM and moderate to severe neurological deficits in 24.7% of childhood AIS patients two years after stroke (Felling et al., 2020). Of the children with deficits, ~60% had motor deficits, 30% had language expression or comprehension deficits and ~35% had cognitive/behavioral deficits (Felling et al., 2020a); two studies from Switzerland reported moderate to severe disability (mRS  $>2$ ) in 20-30% of

childhood AIS (Goeggel Simonetti et al., 2015; Steinlin et al., 2004). 21% of patients had language difficulties, and among them, 6% had severe impairment (Goeggel Simonetti et al., 2015); a multicenter Canadian registry's data on outcome, which was based on clinical assessment, showed moderate-severe deficits in 32% of patients including both neonatal and childhood stroke (G. A. deVeber et al., 2017); while a study from the Netherlands found no severe disability (defined by mRS > 2) (De Schryver et al., 2000).

However, we found a lower neurologic sequel rate (30%) compare to reports of some other studies (Ganesan et al., 2000; Christerson & Strömberg, 2010; Mallick et al., 2016). A single-center study from London reported poor outcome (defined as deficits interfering with daily life) in 60% of their patients (Ganesan et al., 2000); a Population-based study by Mallik et al. reported thirty-nine of 78 (50%) had poor outcome (total PSOM score > 1) after one year from stroke (Mallick et al., 2016).

Such variability can ascribed to differences in methodology including small population sizes, length of follow up, and inclusion criteria.

## **Predictors of Outcome after Childhood Arterial Ischemic Stroke**

### *Age*

According to the study by Blackburn et al., younger children were more likely to have poor motor outcome (Blackburn et al. 2021). According to the IPSS, there was no age difference in terms of recovery (Felling et al., 2020). Cooper et al. reported that preschool-aged children may have better motor outcome. We have not found a relationship between age and outcome. Although our study was underpowered to show a significant difference between the proportions of age groups, male predominance was in cardioembolic stroke and the greatest proportion of females was among cases with an underlying arteriopathy to all of CASCADE criteria and in focal cerebral arteriopathy as well. Arteriopathies are the predominant etiology with the highest prevalence in school-aged

children and adolescents, while the highest prevalence of cardiac disorders was reported in patients under the age of 5 years (Chung et al., 2019; Rafay et al., 2020). This might explain why males are younger than females in our study.

### ***Clinical Manifestation***

Among the clinical symptoms, predictors of unfavorable outcome in the acute phase, are seizures (López-Espejo & Hernández-Chávez, 2017; Mallick et al., 2016), hyperglycemia (Grelli et al., 2016), altered state of consciousness (Goldenberg et al., 2009). A large multinational observational study of 612 children with AIS found that almost 3 quarter of children had neurological deficits at the time of discharge. Poorer neurological outcomes were more common in children with altered consciousness at presentation (Goldenberg et al., 2009).

The results of our study are consistent with the findings of the above-mentioned studies; in particular, seizures and altered state of consciousness are predictors of an unfavorable outcome that should be considered during the management in acute settings.

Acute stroke severity according to PedNIHSS is associated with unfavorable outcome (Bigi et al., 2011; Goeggel Simonetti et al., 2015; Beslow et al., 2021). A similar result was observed in our study.

### ***Risk factors/Etiology***

Although certain etiologic factors, such as arteriopathy and cardioembolic stroke, are associated with a higher risk of recurrent stroke (Elbers et al., 2014; Friedman, 2009; Fullerton et al., 2007), few studies report that etiologic factors influence outcome: Congenital heart disease and Moyamoya disease have a negative impact on intellectual quotient (IQ) (Fuentes et al., 2016). Arteriopathy was associated with increased odds of adverse early outcome, defined as death or neurological deficit at discharge, in a large international multicenter study (Goldenberg et al., 2009). Cardiac disease and Moyamoya were associated with higher rates of neurological impairment in another French study (Chabrier et al., 2000). According to

Elbers et al. arteriopathy and PSOM score 2, was associated to the poor functional outcome at one year after stroke (Elbers et al., 2014). In contrast, the studies from the United Kingdom (Ganesan et al., 2000) and Switzerland (Goeggel Simonetti et al. 2015; Steinlin et al. 2004) found no association between specific risk factors or pathogeneses and poorer outcome.

We haven't found a statistically significant association between risk factors/etiology, recurrent stroke and outcome.

### ***Neuroimaging Features***

According to neuroimaging characteristics, the following predictors of poor outcome were explored:

a) ***Lesion localization*** - Following studies have identified neuroimaging features that might have influence on outcome: large artery stroke, bilateral infarcts, and involvement of basal ganglia were associated to poor outcomes (Boardman et al., 2005). Large artery stroke was predictive of motor outcome at 12-months but not at the 5-year time point (Cooper et al., 2018). Isolated basal ganglia involvement (fine motor deficit) (Cooper et al., 2019) and involvement of the cortex, subcortical white matter, and thalamus (Steinlin et al., 2005) was associated to worse neurological outcome. Both basal ganglia and cortical-subcortical involvement were associated with a poor prognosis (Jiang et al., 2021; Vázquez López et al., 2017). Study of 43 children with AIS, 82% with combined involvement of the cerebral cortex, basal ganglia, and posterior limb of the internal capsule had hemiparesis at follow-up (Mallick et al., 2016). Cortical infarcts (K. P. J. Braun et al., 2008). Acute downstream involvement of the ipsilateral corticospinal tract (CST) (pre-Wallerian degeneration) predicts poor outcome (Domi et al., 2009). The presence of Wallerian degeneration on follow-up imaging is predictive of poorer motor outcome (Blackburn et al., 2021).

Similar to other series, large artery stroke and combined cortical-subcortical involvement in ischemia were predictors of unfavorable outcome in our study.

b) **Lateralization** - It has been reported that bilateral stroke is a prognostic factor for a worse outcome (Cooper et al., 2019; Kim et al., 2009; Goldenberg et al., 2009). In our study, multiple infarcts were predictors of poor outcome, regardless of bilateral lesion or laterality.

c) **Lesion size** - Four studies in neonates investigated the volume of stroke and found them to be significantly correlated with outcome (Dinomais et al., 2016; Wusthoff et al., 2011; Mackay et al., 2020; Wiedemann et al. 2020) for overall outcome (by PSOM), presence of cerebral palsy as well as the presence of epilepsy. Interestingly, the paper of Mackay et al. showed that a modASPECT cut-off score of more than 8 is related to poor outcome concerning all three categories above (Mackay et al., 2020).

However, there are contradictory results in childhood stroke on stroke volume and outcome (Beslow et al., 2021; Blackburn et al., 2021; Filippi et al., 2015; Ganesan et al., 1999; Jiang et al., 2021; Lo et al., 2014; Long et al., 2011; Slavova et al., 2020; Zecavati et al., 2014): For the first time, in 1999, Ganesan et al. investigated chronic infarct volume in 38 patients using manual segmentation. Despite no effect of lesion size or location on the outcome as a whole, they found that children had a poorer outcome when infarction was >10% intracranial volume (Ganesan et al., 1999), this finding was later confirmed by Zecavati et al.. In their study of 40 children with AIS, PIV >10% was associated with poor neurological outcomes by the Glasgow Outcome Scale (Zecavati et al., 2014). However, the latter study looked at outcome at 30 days; Similarly, Long et al. reported that executive functioning was worse when lesions were >25% brain volume (Long et al., 2011); A study limited by small samples found that a larger percentage of infarct volume correlated with worse PSOM scores, lower IQ, and poorer social participation (Lo et al., 2014); Larger infarct volumes were associated to poor cognitive outcome (Hajek et al., 2014); Greater than one-third of the cerebral hemisphere affected (Ghotra et al., 2015) and an infarct size of 4% or greater of brain volume (Grelli et al., 2016) was associated to poor outcome, as reported in other studies; In the study by Flippi et al., the computer-assisted volumetric analysis was used and compared to the manual segmentation technique. In 23 children with AIS, there was a significant

correlation between the techniques, and between the infarct volume and PSOM (Filippi et al., 2015).

Recent studies cover the 2021-2023 periods: in 2021 in the “Vascular effects of infection in pediatric stroke” (VIPS) prospective study, 288 children with AIS was evaluated using a computer-assisted segmentation method. A study found that greater infarct volume was associated with worse neurological outcome at 1-year post-stroke (PSOM); however, the strength of the relationship was modest (Jiang et al., 2021); Everts and colleagues evaluated 25 patients in the chronic phase using segmentation and ABC/2 methods. Volume assessed by both methods was significantly associated with unfavorable long-term outcome (Everts et al., 2023).

According to our study, a statistically significant correlation between lesion volume and long-term outcome using the segmentation method was found only with the motor outcome at 6 months but not at  $\geq 2$  years after stroke; Also, the correlation between the ABC/2 and stroke outcome was not confirmed.

There are two studies that evaluated modASPECTS in relation to outcome in childhood AIS with contradictory results: A study by Beslow et al. showed an association between modASPECTS and a 12-month functional outcome (Beslow et al., 2021), in contrast, in the study by Blackburn et al. no correlation was found in the acute phase between the modASPECTS and motor outcome (Blackburn et al., 2021).

According to our study, a statistically significant association was found between stroke volume assessed by modASPECT and long-term outcome at both 6 months and  $\geq 2$  years and with motor deficits  $\geq 2$  years after stroke.

Since modASPECTS is a semi-quantitative scoring system depending on anatomic structures, each structure includes different volumes of brain tissue and is scored with the same score. A larger cohort study would allow a detailed analysis of the relationship between lesion localization and outcome.

### **Predictors of Epilepsy**

Remote symptomatic epilepsy complicates childhood AIS in 13-24% of cases (G. A. deVeber et al., 2000; Fox et al., 2013; Hsu et al., 2014; Morais

et al., 2013; Goeggel Simonetti et al., 2015; Mallick et al., 2014; Nasiri et al., 2016). Younger age, multifocal or cortical infarction, and presence and duration of symptomatic seizures at the time of diagnosis (at manifestation, or within 24-48 hours) are associated with an increased risk of epilepsy (Fox et al., 2013, 2017).

Children with epilepsy complicating AIS have poorer quality of life (S. E. Smith et al., 2015) and cognitive outcomes (De Schryver et al., 2000) than those who do not.

Similarly, according to our study, seizures in the acute phase and combined cortico-subcortical involvement are associated with a higher risk of developing epilepsy and epilepsy, on its own, - with an unfavorable outcome.

### **Concordance Between PSOM and mRS**

We evaluated the presence of disability defined as unfavorable ( $mRS > 2$ ), requiring help in daily activities in relation to neurological deficits according to PSOM. Although we were aware that they are measuring different outcomes, as mRS is a general index, whereas the PSOM has domain-specific evaluations, we found that they still have a correlation. In particular, the motor deficit was associated with poor functional outcome.

There is the only study by Bulder et al., which investigated outcomes by PSOM and mRS, showed that PSOM may overestimate poor outcome when compared with mRS. The better concordance between the two scales was revealed when a school performance questionnaire was added to mRS (Bulder et al., 2011).

Discordant results between the two scales were revealed in four school-aged children in our study.

mRS is easier to obtain than PSOM and takes less than 5 minutes to be completed. It reflects functioning in daily life and better corresponds to the outcome from the child and family perspective. Exploring the needs from the child's and family's perspective would be valuable to adjust appropriate rehabilitative therapy. Both outcome classifications are applicable for assessing outcome after childhood AIS.



## **Relationship Between Three Methods of Volumetry**

In our study, the three methods were compared for their accuracy and their prognostic value. There was a significant correlation between all three methods. The highest correlation was revealed between ABC/2 and the segmentation method. The association was strong in particular for small lesions ( $\geq 50\text{ml.}$ ), with increasing the lesion size agreement between the techniques reduced. An explanation may be found in the study by Zhao et al., which suggested that the ABC/2 formula tends to overestimate large or irregularly shaped lesions (B. Zhao et al., 2020) because the ellipsoid formula does not adequately measure certain lesion characteristics, which is supported by our study. Similar results were reported by Everts et al (Everts et al., 2023).

Beslow et al. evaluated the interrater reliability of modASPECTS and actual infarct volume on acute MRI in neonates and children. Although there was excellent agreement between the two methods, this suggested that modASPECTS may overestimate or underestimate actual stroke volume, depending on the same scoring system (one point) based on location, despite the size and extent of the lesion (Beslow et al. 2012). This idea is supported in other studies (Barber et al., 2000; Schröder & Thomalla., 2017). Recently, Mackay et al. investigated the reliability of the same two volumetric techniques in neonates and defined the correlation between modASPECTS and segmentation of infarct volume using 3D volumetric slicer software (Mackay et al., 2020).

## **Trajectories of Recovery**

Reported outcome data showed that the sensorimotor domains of the PSOM stabilized between 6 months and 1 year after stroke, suggesting the window for recovery may be inside this time point (Cooper et al., 2017, 2018b). Our study showed similar findings that significant improvement of sensorimotor function happened within the period from onset to 6 months of follow-up, while the frequency of sensorimotor impairments did not substantially change from 6 months to  $\geq 2$  years, although improved modestly. Thus, early

mobilization of rehabilitation interventions, especially during the first few months after stroke might improve the outcome.

There was no statistically significant difference in either language or cognitive PSOM scores during the long-term follow-up period ( $\geq 2$  years) in our study. Our study lacks the power to detect the significance of the differences in PSOM scores between assessment time points across age groups. But it is reported that the outcomes in speech, cognition, and behavior may represent an underestimate of deficits and may not be identified in the short-term follow-up after stroke, particularly in children under the age of 2 years, since these are more likely to emerge after the age of 2 years (Westmacott et al., 2009, 2010). According to the IPSS study, emerging deficits were most common under the age of 1 year, but there was otherwise no age difference in terms of recovery (Felling et al., 2020).

Early evaluation of a physical and cognitive disability is the key to preventing avoidable complications and to planning rehabilitation, which should involve a multidisciplinary team (Royal College of Physicians. Stroke in Childhood Clinical Guidelines 2017. Accessed April 20, 2018). The Canadian stroke best practice recommendations on stroke rehabilitation included a section on pediatric stroke for the first time in 2015 (Hebert et al. 2016). The guidelines review many options, from which the most important takeaway message is that after stroke children may “grow into their disability.” With growth, development, and additional physical and cognitive demands, deficits may emerge and new rehabilitation needs may be present (Hebert et al. 2016; Ferriero et al., 2019). Long-term follow-up is required for children with stroke (Ferriero et al., 2019).

Our results highlight the need for long-term serial monitoring of neurologic and functional outcome after childhood AIS with standardized outcome measures to identify the impact of stroke in a timely manner, implement individually tailored early interventions, and develop long-term rehabilitation strategies.

Evaluation with standardized outcome measures should be performed in all patients as part of routine screening.

## **Diagnostic Delays**

The average time for radiological confirmation of the diagnosis in the hospital is much higher (15 to 24 hours) than the time interval from stroke symptom onset to arrival at the medical care center (1.7-21 hours) (Ferriero et al., 2019). According to our study, MRI was performed after >24 hours in >72% of cases.

## Conclusion

1. The diagnosis of childhood arterial ischemic stroke (AIS) is often delayed. In terms of timely recognition, it is recommended to raise awareness amongst primary care professionals, emergency physicians, and pediatricians;
2. Cerebral arteriopathy (37.7%) and cardiac disease (9.8%) were the most common etiology of childhood AIS;
3. Unfavorable outcome after childhood AIS (moderate and severe deficits) was observed in a small number of cases – in 30% (PSOM) and 23% (mRS), recurrent stroke - in 14.8%, epilepsy - in 11.7% and mortality rate - in 1.64% of cases;
4. The following predictors of unfavorable outcome were identified: In the acute phase:
  - (a) altered state of consciousness,
  - (b) seizures,
  - (c) higher scores of PedNIHSS,
  - (d) multiple infarction,
  - (e) large artery stroke,
  - (f) combined cortico-subcortical involvement, and
  - (g) higher scores of modASPECT (large lesion size),At the end of the observation period:
  - (h) epilepsy was associated with an unfavorable outcome;
5. There was not a statistically significant association between identified demographic variables, risk factors/etiology, and recurrent stroke to outcome;
6. Seizures at manifestation and combined cortico-subcortical involvement are predictors of epilepsy;
7. The “recovery window” of motor and language deficits was during the first 6 months after stroke;
8. Based on the results of our study, both outcome classifications (PSOM, mRS) are valid to assess outcome after childhood AIS;
9. Being fast and feasible modASPECTS and the simplified ABC/2 formula might replace technically demanding and time-consuming method, such as segmentation.

## **Practical Recommendations**

1. Seizures and altered state of consciousness at stroke presentation are strong predictors of an unfavorable outcome that should be considered during the management in acute settings.
2. The PedNIHSS and modASPECTS add prognosis to the outcome and should be used in acute phase.
3. Long-term serial monitoring, at least 6 months and 2 years after stroke is recommended with standardized outcome measures;
4. Since the "recovery window" is the first 6 months, early mobilization of appropriate rehabilitative therapy, especially during the first few months after stroke might improve the outcome;
5. Arteriopathies are one of the most common risk factors for childhood AIS, therefore, it is reasonable, to assess children with AIS with an appropriate neuroimaging protocol for arteriopathies;
6. It is important to develop programs of education to improve knowledge and awareness in diagnosis and emergency management of pediatric stroke for frontline providers, including pediatricians and emergency physicians, and for subspecialty providers who care for children at high risk for stroke, including cardiologists, hematologists, and pediatric intensivists, as well as the nursing staff caring for these children.

### **List of publications**

1. “Outcome of Childhood Stroke: Prospective Cohort Study”, International Child Neurology Congress (ICNC 2016), Amsterdam, the Netherlands, 1-5 May, 2016
2. Aprasidze T., Tatishvili N., “Predictors of Arterial Ischemic Stroke Outcome in Children”, 13th International Medical Postgraduate Conference, Hradec Králové, Czech Republic, November 23-24, New Frontiers in the Research. (2017). p-25-30
3. T. Aprasidze, N. Tatishvili, T. Shatirishvili, Outcome Predictors of Arterial Ischemic Stroke in Children, Abstracts of the 30th Annual Meeting of the European Academy of Childhood Disability (EACD), Tbilisi, Georgia, 28-31 May 2018. Developmental Medicine and Child Neurology, 13: 8-9
4. T. Aprasidze, N. Tatishvili, Arterial Ischemic Stroke Outcome in Children, World Stroke Congress Abstracts, Montreal, Canada, 17-20 October 2018, International Journal of Stroke 2018, Vol. 13(2S) 3–217 (p53)
5. Aprasidze T., “Long-term Clinical Neurological Outcome and Predictors of Outcome following Arterial Ischemic Stroke of Childhood”, AAN Annual Meeting, April 23 - May 1, Abstracts – p16 (2020) AAN publications:  
<https://www.aan.com/MSA/Public/Events/Details/9618>
6. Aprasidze T., Tatishvili N., Shatirishvili T., Lomidze G., “Predictors of Neurological Outcome of Arterial Ischemic Stroke in Children”, Journal of Pediatric Neurology 2021; 19(03):161-165
7. Aprasidze T., Shatirishvili T., Oesch G., Lomidze G., Tatishvili N., “Outcome in Childhood Stroke: Comparing Functional Outcome by Modified Rankin Scale with Neurological Outcome by Pediatric Stroke Outcome Measure” - ahead of print in Journal of Pediatric Neurology 2023, DOI: 10.1055/s-0043-1761620