

Cerebrovasculaire complicaties rondom de zwangerschap

Pregnancy-related cerebrovascular complications

Mw. M.P.J. van de Kerkhof¹, mw. dr. J.M. de Haan-Jebbink², mw. dr. M.E.S. Sprengers³,
mw. prof. dr. S. Middeldorp⁴, dr. J.M. Coutinho⁵

SAMENVATTING

Cerebrovasculaire aandoeningen zijn zeldzame complicaties tijdens en na de zwangerschap met een hoge morbiditeit en mortaliteit. Herseninfarcten en hersenbloedingen komen ongeveer even vaak voor en rondom de partus is het risico het hoogst. Bij veel patiënten is sprake van een onderliggende aandoening, zoals pre-eclampsie. In dit artikel wordt een overzicht gegeven van de verschillende cerebrovasculaire complicaties die voor kunnen komen bij zwangere vrouwen. Ook worden praktische adviezen gegeven over de diagnostiek en behandeling bij deze patiëntengroep, waaronder het gebruik van reperfusietherapie bij een herseninfarct.

(TIJDSCHR NEUROL NEUROCHIR 2017;118(2):47-53)

SUMMARY

Stroke is a rare complication of pregnancy, associated with substantial morbidity and mortality. The absolute incidence of ischemic and hemorrhagic stroke is approximately similar, and most cerebrovascular complications occur around delivery. This paper provides an overview of the different cerebrovascular conditions that may occur in pregnant women. It also provides a practical approach to diagnostic work-up and therapy for these patients, including recommendations regarding the use of reperfusion therapy for acute ischemic stroke.

INLEIDING

Cerebrovasculaire complicaties tijdens de zwangerschap of kraamperiode zijn zeldzaam, maar vormen een belangrijke oorzaak van morbiditeit en mortaliteit bij deze patiëntengroep.¹ Het verhoogde risico op cerebrovasculaire aandoeningen rondom de zwangerschap is deels te verklaren door hypercoagulabiliteit, met name in het laatste trimester en het puerperium. Tijdens de zwangerschap neemt onder andere de productie van stollingsfactoren V, VII, VIII, IX, X, XII, fibrinogeen en Von-Willebrandfactor toe, in combinatie met remming van de fibrinolyse (zie *Figuur 1* op pagina 48), waar-

schijnlijk om het bloedverlies rondom de partus te minimaliseren.² Andere factoren waarvan vermoed wordt dat ze een rol spelen bij het verhoogde risico op beroerte zijn wisselingen in bloeddruk, dehydratie en veneuze stase.¹ Tot slot kunnen pre-eclampsie, eclampsie en 'Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelet count' (HELLP)-syndroom gecompliceerd worden door cerebrovasculaire aandoeningen.^{3,4} Pre-eclampsie wordt gedefinieerd als de novo hypertensie in combinatie met proteïnurie in de tweede helft van de zwangerschap.⁵ Indien dit gepaard gaat met insulten, spreekt men van eclampsie.⁶

¹coassistent, ²gynaecoloog, ³neuroradioloog, ⁴internist-vasculair geneeskundige, ⁵neuroloog, allen Academisch Medisch Centrum, Amsterdam.

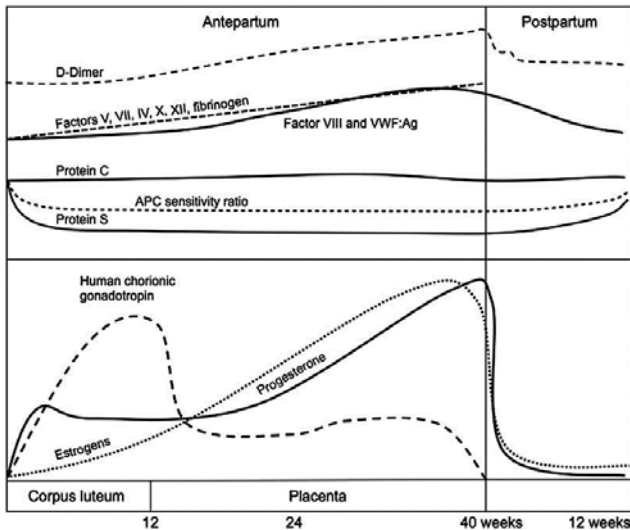
Correspondentie graag richten aan: dr. J.M. Coutinho, neuroloog, afdeling Neurologie, Academisch Medisch Centrum, Meibergdreef 9, 1105 AZ, Amsterdam, tel.: 020 566 91 11 (sein 62289), e-mailadres: j.coutinho@amc.uva.nl.

Belangenconflict/financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: beroerte, cerebrovasculaire complicatie, puerperium, veneuze sinustrombose, zwangerschap.

Keywords: cerebral venous thrombosis, cerebrovascular complication, pregnancy, puerperium, stroke.

Ontvangen 18 april 2016, geaccepteerd 23 april 2016.



FIGUUR 1. Weergave van veranderingen in stollingsfactoren en hormonale huishouding rondom de zwangerschap.² APC = geactiveerd proteïne C; VWF Ag = von-Willebrand-factorantigeen.

De meeste van de genoemde (patho)fysiologische veranderingen doen zich voornamelijk voor in het 3^e trimester en de kraamperiode, wat verklaart waarom cerebrovasculaire aandoeningen vooral dan voorkomen.⁷ Een recent onderzoek heeft aangetoond dat het risico op trombotische aandoeningen – waaronder sinus-trombose en herseninfarcten – tot 12 weken na de partus verhoogd blijft, al is het risico de eerste 6 weken wel duidelijk het hoogst.⁸

In dit artikel wordt een overzicht gegeven van cerebrovasculaire complicaties die vóórkomen tijdens de zwangerschap of kraamperiode. Ook worden overwegingen rondom de diagnostiek en behandeling, waaronder gebruik van reperfusie therapie, bij zwangeren besproken.

TERMINOLOGIE

De definitie van een zwangerschapsgerelateerde cerebrovasculaire complicatie wordt in de literatuur wisselend gehanteerd. Vaak wordt alleen over beroerte gesproken, soms uitgesplitst naar herseninfarcten en hersenbloedingen. Cerebrale veneuze sinustrombose, posterieur reversibel encefalopathiesyndroom (PRES) en reversibel cerebraal vasoconstrictiesyndroom (RCVS) worden soms wel en soms niet meegerekend. Ook kunnen bepaalde aandoeningen (bijvoorbeeld sinus-trombose of dissecties) zowel herseninfarcten als -bloedingen veroorzaken.

EPIDEMIOLOGIE

Er zijn weinig studies verricht naar de incidentie van cerebrovasculaire complicaties bij zwangeren. Schattingen lopen uiteen van 9 tot 34 per 100.000 zwangerschappen.^{3,4,7,9} Het relatieve risico is hoger voor intracerebrale bloedingen dan voor herseninfarcten, maar vanwege het lagere absolute risico op hersenbloedingen komen beide aandoeningen ongeveer even vaak voor. Demografische risicofactoren zijn hogere leeftijd (>35 jaar) en negroïde afkomst.⁷ Kittner et al. hebben berekend dat het extra risico op een herseninfarct of hersenbloeding tijdens de zwangerschap of het puerperium – dus bovenop het achtergrondrisico voor een niet-zwangere van vergelijkbare leeftijd – 8 per 100.000 zwangerschappen is.³ Het maternale sterfterisico in Nederland is 12 per 100.000 zwangerschappen, waarvan ongeveer de helft van de gevallen van directe sterfte wordt veroorzaakt door hypertensieve en trombo-embolische aandoeningen. Vaak is bij deze patiënten een beroerte de doodsoorzaak.¹⁰

RADIOLOGISCH ONDERZOEK TIJDENS DE ZWANGERSCHAP

Bij het verrichten van radiologisch onderzoek bij een zwangere moet afgewogen worden wat het risico is voor de foetus ten opzichte van de verwachte opbrengst. Als beeldvormend onderzoek van de hersenen geïndiceerd is, gaat in het algemeen de voorkeur uit naar een MRI-scan. In spoedsituaties of wanneer een MRI-scan contra-indiceerd is, is een CT-scan een goed alternatief. Ondanks het feit dat MRI potentieel gevaarlijk kan zijn voor de ongeboren baby, met name wegens mogelijke verwarming tijdens de scan en blootstelling aan geluid waartegen de foetus niet kan worden beschermd, zijn er tot nu toe (na ruim 30 jaar ervaring met MRI) geen aanwijzingen dat MRI werkelijk gevaar oplevert voor de foetus, al is dit vooral gebaseerd op studies met MRI's met een relatief lage veldsterkte.¹¹ Contrastmiddel wordt alleen gebruikt als het noodzakelijk is, en in minimale dosering. In proefdierstudies is aangetoond dat gadolinium in hoge dosering schadelijke effecten kan hebben op de foetus, maar voor doseringen die bij MRI worden toegepast is dit nooit aangetoond.¹² Gadolinium wordt in verwaarloosbare hoeveelheid in moedermelk uitgescheiden en lactatie kan veilig gecontinueerd worden.¹³ Bij een contra-indicatie voor MRI, bijvoorbeeld een pacemaker, kan een CT-scan van het cerebrum worden verricht. Indien een blanco CT-scan onvoldoende informatie biedt, kan contrast worden gegeven. Jodiumhoudend contrast passeert de placenta, maar de hoeveel-

heid contrastvloeistof die bij de ongeboren vrucht terecht komt is zo klein dat er geen zorg hoeft te bestaan over nadelige gevolgen voor de foetus.¹⁴ Bovendien wordt de neonatale schildklierfunctie standaard bepaald bij de hielprikscreening. Evenals gadolinium komt jodiumhoudend contrast nauwelijks in moedermelk terecht en kan borstvoeding gecontinueerd worden.¹³ In een acute situatie, bijvoorbeeld een herseninfarct waarvoor endovasculaire behandeling overwogen wordt, is het gebruik van contrast daarom verantwoord.¹

ARTERIEEL HERSENINFARCT

Ongeveer een kwart tot de helft van de herseninfarcten wordt veroorzaakt door (pre-)eclampsie.^{3,4} Intra- en extracraniale arteriële dissecties veroorzaken ongeveer 6% van de met zwangerschap geassocieerde herseninfarcten.^{3,4} Daarbij is een langere duur van de bevalling mogelijk een risicofactor. Bij een dissectie dient een onderliggende aandoening, zoals Ehlers-Danlossyndroom, overwogen te worden, al wordt dit slechts bij een klein deel van de patiënten aangetoond. Vasculitis, vruchtwaterembolus en choriocarcinoom zijn zeldzame oorzaken van een herseninfarct rondom de zwangerschap.¹⁵ Bij ongeveer een derde van de vrouwen kan geen oorzaak van het herseninfarct aangetoond worden.^{3,4}

REPERFUSIETHERAPIE BIJ ZWANGEREN

In de klinische studies naar reperfusietherapie voor een herseninfarct – zowel intraveneuze trombolysen als mechanische trombectomie – zijn geen zwangeren geïnccludeerd. Derhalve zijn er slechts observationele data beschikbaar over deze groep, voornamelijk op basis van casuïstiek.¹⁶⁻¹⁹ Vanwege de molecuulgrootte passeert rt-PA de bloed-placentabarrière niet en de teratogene effecten zijn vermoedelijk beperkt. In de literatuur wordt zwangerschap daarom niet als een absolute contra-indicatie gezien voor intraveneuze trombolysen indien de indicatie hard is.²⁰⁻²² Recentelijk is een analyse van de 'get-with-the-guidelines'-data gepubliceerd, waarin uitkomsten na reperfusietherapie werden vergeleken tussen zwangeren (n=40) en niet-zwangeren van vergelijkbare leeftijd (n=2.585).²³ Er was geen verschil in de frequentie van gebruik van reperfusietherapie tussen de groepen (respectievelijk 12% versus 11%). Reperfusietherapie bestond uit intraveneuze trombolysen, intra-arteriële trombolysen, mechanische trombectomie, of een combinatie hiervan. De incidentie van symptomatische intracerebrale bloedingen was hoger onder zwangeren die behandeld waren met rt-PA (7,5%) dan onder niet-zwangeren (2,6%). Er traden geen ernstige

systemische bloedingen op bij de zwangeren. Zowel de kleine 'sample size' als het feit dat de analyse niet gecorrigeerd was voor baselineverschillen – zwangeren hadden bijvoorbeeld ernstigere neurologische uitval – maken interpretatie van de resultaten van deze studie lastig.

In het algemeen kan gesteld worden dat zwangerschap geen absolute contra-indicatie is voor intraveneuze trombolysen of mechanische trombectomie. De beslissing over het gebruik van reperfusietherapie bij een zwangere met een herseninfarct dient echter per individueel geval te worden afgewogen. Gezien het grote behandelingseffect van mechanische trombectomie en mogelijk het hogere bloedingrisico van rt-PA bij zwangeren, is het te overwegen om bij een zwangere met een proximale occlusie intraveneuze trombolysen over te slaan en direct tot trombectomie over te gaan.²⁴ Dit is zeker het geval bij vrouwen met een verhoogd risico op een systemische bloeding, zoals bij aanwezigheid van een placenta praevia. Indien trombectomie niet mogelijk is, dan moet intraveneuze trombolysen overwogen worden, waarbij het mogelijk verhoogde bloedingrisico met de patiënt en/of de familie besproken dient te worden.

SECUNDAIRE PROFYLAXE

Gebruik van een lage dosis acetylsalicylzuur (tot 100 mg) is veilig gedurende de gehele zwangerschap en lactatieperiode.²⁵⁻²⁷ Deze dosering wordt bijvoorbeeld ook gebruikt ter preventie van placentaire insufficiëntie bij hoogrisicopatiënten.²⁸ Over clopidogrel en dipyridamol is onvoldoende bekend wat betreft veilig gebruik tijdens de zwangerschap. Bij voorkeur worden deze middelen daarom niet gebruikt bij zwangeren. Vitamine K-antagonisten (VKA) moeten worden vermeden, omdat deze teratogeen zijn, met name in het eerste trimester; daarnaast passeren VKA de placenta en leiden ze tot antistolling bij de foetus.²⁷ Heparine passeert de placenta niet en ongefractioneerde en laagmoleculairgewichtheparines (LMWH) zijn daarom veilig te gebruiken.²⁷ Over directe orale anticoagulantia (DOAC's) zijn nog weinig gegevens bekend, maar bij dieren zijn aanwijzingen gevonden voor teratogeniciteit en daarom dienen deze middelen niet gebruikt te worden.^{29,30}

Acetylsalicylzuur kan worden gecontinueerd rondom de partus. Heparine dient gestaakt te worden bij aanvang van de weeën of 24 uur voor een geplande bevalling. Er is geen bezwaar tegen epidurale analgesie bij acetylsalicylzuurgebruik.³¹ De minimale tijdsduur tussen

epidurale analgesie en laatste gift therapeutische dosis LMWH dient minimaal 24 uur, en voor profylactische LMWH minimaal 10 uur te bedragen.²⁷

HERSENBLOEDING

Bij hersenbloedingen is (pre)-eclampsie in een kwart tot de helft van de gevallen de oorzaak.^{3,4} Bij meer dan 40% van de vrouwen die overlijden aan (pre)-eclampsie wordt bij obductie een hersenbloeding gevonden.¹⁵ Met name als pre-eclampsie gepaard gaat met trombocytopenie, zoals het geval is bij het HELLP-syndroom, kunnen plotselinge stijgingen van de bloeddruk een hersenbloeding veroorzaken.³² Naast aneurysmatische en arterioveneuze malformatie (AVM)-geassocieerde bloedingen – die hieronder worden besproken – zijn zeldzame oorzaken cocaïnegebruik, caverneuze malformatie en vasculitis.^{3,4} Bij ongeveer 25% van de zwangeren met een hersenbloeding wordt geen oorzaak gevonden.

ANEURYSMATISCHE SUBARACHNOÏDALE BLOEDING

De meeste onderzoeken tonen geen verhoogd risico op een aneurysmatische subarachnoïdale bloeding (SAB) tijdens de zwangerschap of het puerperium.³³⁻³⁵ Een verhoogd risico op een SAB, bijvoorbeeld een positieve familieanamnese, is dan ook geen contra-indicatie voor een vaginale bevalling.³⁶ Of dit advies ook van toepassing is op vrouwen die bekend zijn met een aneurysma is echter onduidelijk, want hiervoor ontbreken gegevens. Onderzoeken laten zien dat het percentage sectio's bij patiënten met een cerebraal aneurysma hoog is, waarschijnlijk omdat er ondanks het ontbreken van gegevens bij deze vrouwen zekerheidshalve voor een sectio wordt gekozen.³⁵ De maternale mortaliteit bij het optreden van een SAB tijdens de zwangerschap ligt rond de 50%, wat vergelijkbaar is met de mortaliteit in de niet-zwangere populatie. De foetale mortaliteit bedraagt ongeveer 20%.³⁷

ARTERIOVENEUZE MALFORMATIE

De literatuur is niet eenduidig over het bloedingsrisico uit een AVM tijdens de zwangerschap. Een Amerikaans onderzoek toonde een fors verhoogd risico (10,8% bij zwangeren versus 1,1% bij niet-zwangeren), terwijl andere onderzoeken geen verhoogd risico vonden tijdens de zwangerschap.³⁸⁻⁴⁰ Er worden dan ook verschillende adviezen gegeven ten aanzien van het beleid bij een patiënte met een bekende AVM die zwanger wil worden. De richtlijn van de American Heart Association stelt dat preventieve behandeling van het AVM overwogen dient

te worden.⁴¹ Deze richtlijn stamt echter uit 2001 en dus voor publicatie van de ARUBA-studie die aantoonde dat bij patiënten met een ongeruptureerd AVM een conservatief beleid tot een betere klinische uitkomst leidt dan behandeling van het AVM.⁴² Auteurs van een van de eerder genoemde studies die geen verhoogd risico op een bloeding vonden, stellen daarentegen dat zwangerschap niet gecontra-indiceerd is bij vrouwen die bekend zijn met een AVM.³⁹ Wel vonden de onderzoekers van deze studie dat bloedingen uit een AVM vaker voor lijken te komen in het 2^e en 3^e trimester dan het 1^e trimester.

Het optimale beleid ten aanzien van een AVM indien een bloeding is opgetreden (behandeling voor of na de bevalling) is onduidelijk. Variabelen die bij deze beslissing meegewogen dienen te worden, zijn onder andere de zwangerschapsduur en de anatomische kenmerken van het AVM.

CEREBRALE VENEUZE SINUSTROMBOSE

Zwangerschap is een bekende risicofactor voor sinus-trombose.⁴³ Sinustrombose treedt vaker op in het kraambed dan tijdens de zwangerschap.⁴⁴ Vroeger werd dan ook wel de term 'kraamhoofd' gebruikt. Het risico is hoger bij vrouwen die een sectio caesarea hebben ondergaan.⁴⁵ De prognose van patiënten met sinus-trombose rondom de zwangerschap is relatief gunstig.⁴⁶ Sinustrombose tijdens de zwangerschap kan het beste worden behandeld met LMWH. Na de bevalling kan gestart worden met een VKA gedurende ten minste 6 weken, met een totale behandelduur met antistolling van 3-6 maanden.⁴⁷ In geval van het geven van borstvoeding heeft acenocoumarol een lichte voorkeur boven fenprocoumon, hoewel beide middelen niet of nauwelijks in de borstvoeding terechtkomen.⁴⁸ Het belang van dagelijkse vitamine K-toediening aan de neonat tijdens borstvoeding dient nog eens extra benadrukt te worden. Ook tijdens gebruik van LMWH kan borstvoeding worden gegeven.

RCVS/PRES

Het risico op RCVS en PRES is verhoogd rondom de zwangerschap, vooral bij vrouwen met (pre)-eclampsie of HELLP. 'Thunderclap headache', vaak recidiverend, is doorgaans het eerste symptoom van RCVS. Volgens de meest aangehangen hypothese leidt endotheeldisfunctie tot een verandering in de bloed-hersenbarrière, wat weer verstoring van de cerebrale autoregulatie en vasoconstrictie veroorzaakt.^{1,49,50} Voor het stellen van de diagnose RCVS dienen segmentale intracranieële ar-

AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

1. Als beeldvorming bij een zwangere geïndiceerd is, gaat de voorkeur uit naar een MRI-scan zonder contrast. Een CT-scan, bijvoorbeeld in spoedsituaties, is een goed alternatief.
2. Zwangerschap is geen absolute contra-indicatie voor reperfusiotherapie. Als een patiënte in aanmerking komt voor mechanische trombectomie, valt het te overwegen intraveneuze trombolysen over te slaan.
3. Secundaire profylaxe middels acetylsalicylzuur kan veilig worden gegeven tijdens de zwangerschap tot een dosering van 100 mg.
4. (Laagmoleculairgewicht)heparine kan veilig worden gegeven tijdens de zwangerschap. Vitamine K-antagonisten moeten vermeden worden.
5. Een beroerte in de voorgeschiedenis is in veel gevallen geen contra-indicatie voor een volgende zwangerschap.

teriële vernauwingen te worden aangetoond. Bij twijfel over de diagnose kan een conventionele angiografie noodzakelijk zijn.

Herseninfarcten, hersenbloedingen en subarachnoidale bloedingen kunnen allemaal voorkomen in het kader van RCVS, al hebben de meeste patiënten geen parenchymafwijkingen.

PRES kenmerkt zich door hoofdpijn, encefalopathie, visuele symptomen en epileptische insulden. Een MRI-scan toont doorgaans vasogeen oedeem, meest uitgesproken in de witte stof van de occipitale kwabben. Waarschijnlijk is er een grote mate van overlap in de pathofysiologie van RCVS en PRES.⁵¹ Beide aandoeningen hebben over het algemeen een gunstige prognose.

Therapie van PRES en RCVS beperkt zich in principe tot behandeling van de uitlokkende factor; tijdens de zwangerschap zal dit in de meeste gevallen (pre)-eclampsie betreffen. Pre-eclampsie wordt symptomatisch behandeld met antihypertensiva en magnesiumsulfaat ter preventie van eclampsie. Eclampsie wordt behandeld met magnesiumsulfaat in hogere dosering. Behandeling van RCVS met steroïden (zeker wanneer er diagnostische twijfel is over een mogelijke cerebrale vasculitis), calciumkanaalblockers en magnesium zijn beschreven in de literatuur.⁵²

RISICO OP RECIDIEF BIJ EEN VOLGENDE ZWANGERSCHAP

Er zijn weinig studies verricht naar het risico op een recidiefberoerte tijdens de zwangerschap bij vrouwen

die eerder een beroerte hebben gehad, maar de beschikbare gegevens suggereren dat het risico beperkt is.⁵³⁻⁵⁶ De meeste studies hebben gekeken naar het recidiefrisico op herseninfarct. Het grootste onderzoek toonde een recidiefrisico tijdens de zwangerschap van 1,8%, waarbij het risico hoger was voor vrouwen bij wie een oorzaak was aangetoond voor het eerste herseninfarct.

Het recidiefrisico op een (sinus)trombose bij een volgende zwangerschap is beperkt en het doormaken van een sinustrombose rondom de zwangerschap is op zichzelf dan ook geen reden om een volgende zwangerschap te ontraden. Wel moet voorafgaand aan een volgende zwangerschap advies ingewonnen worden bij een vasculair internist, waarbij doorgaans besloten wordt om tromboseproylaxe met LMWH gedurende de zwangerschap en het puerperium toe te passen.⁴⁷ Thans loopt er in diverse centra een groot gerandomiseerd onderzoek naar de optimale dosis LMWH, de Highlowstudie (Nederlands Trial Register 3894). Patiënten met een sinustrombose in de voorgeschiedenis kunnen worden geïnccludeerd, mits de zwangerschapsduur minder dan 14 weken bedraagt (www.highlowstudie.nl).

CONCLUSIE

Ondanks het lage absolute risico zijn cerebrovasculaire aandoeningen een gevreesde complicatie rondom de zwangerschap. Het risico is met name verhoogd tijdens het 3^e trimester en in de eerste 6 weken na de bevalling. Bij verdenking op een cerebrovasculaire complicatie dient zo snel mogelijk adequaat beeldvormend onderzoek te worden verricht, waarbij MRI de voorkeur

verdient. Bij de behandeling van het herseninfarct dient per patiënt afgewogen te worden of trombolysen of mechanische trombectomie een geschikte optie is, waarbij zwangerschap geen absolute contra-indicatie vormt.

REFERENTIES

- O'Neal MA, et al. Stroke in pregnancy: a case-oriented review. *Pract Neurol* 2016;16:23-34.
- Barco S, et al. Pregnancy and venous thromboembolism. *Semin Thromb Hemost* 2013;39:549-58.
- Kittner SJ, et al. Pregnancy and the risk of stroke. *N Engl J Med* 1996;335:768-74.
- Sharshar T, et al. Incidence and causes of strokes associated with pregnancy and puerperium. A study in public hospitals of Ile de France. *Stroke in Pregnancy Study Group. Stroke* 1995;26:930-6.
- Roberts JM, et al. Summary of the NHLBI Working Group on Research on Hypertension During Pregnancy. *Hypertens Pregnancy* 2003;22:109-27.
- Which anticonvulsant for women with eclampsia? Evidence from the Collaborative Eclampsia Trial. *Lancet* 1995;345:1455-63.
- James AH, et al. Incidence and risk factors for stroke in pregnancy and the puerperium. *Obstet Gynecol* 2005;106:509-16.
- Kamel H, et al. Risk of a thrombotic event after the 6-week postpartum period. *N Engl J Med* 2014;370:1307-15.
- Jaigobin C, et al. Stroke and pregnancy. *Stroke* 2000;31:2948-51.
- Schutte JM, et al. Rise in maternal mortality in the Netherlands. *BJOG* 2010;117:399-406.
- Strizek B, et al. Safety of MR Imaging at 1.5 T in fetuses: a retrospective case-control study of birth weights and the effects of acoustic noise. *Radiology* 2015;275:530-7.
- Webb JA, et al. The use of iodinated and gadolinium contrast media during pregnancy and lactation. *Eur Radiol* 2005;15:1234-40.
- Cohan RH, et al. ACR Manual on Contrast Media, Version 9. American College of Radiology. 2013. pp 97-98.
- Bona G, et al. Effects of iopamidol on neonatal thyroid function. *Eur J Radiol* 1992;14:22-5.
- Mas JL, et al. Stroke in pregnancy and the puerperium. *J Neurol* 1998;245:305-13.
- Del Zotto E, et al. Ischemic stroke during pregnancy and puerperium. *Stroke Res Treat* 2011;2011:606780.
- Mantoan Ritter L, et al. Successful thrombolysis of stroke with intravenous alteplase in the third trimester of pregnancy. *J Neurol* 2014;261:632-4.
- Johnson DM, et al. Thrombolytic therapy for acute stroke in late pregnancy with intra-arterial recombinant tissue plasminogen activator. *Stroke* 2005;36:e53-5.
- Li Y, et al. Thrombolytic therapy for ischemic stroke secondary to paradoxical embolism in pregnancy: a case report and literature review. *Neurologist* 2012;18:44-8.
- Demchuk AM. Yes, intravenous thrombolysis should be administered in pregnancy when other clinical and imaging factors are favorable. *Stroke* 2013;44:864-5.
- Selim MH, et al. The use of tissue plasminogen-activator in pregnancy: a taboo treatment or a time to think out of the box. *Stroke* 2013;44:868-9.
- Broderick JP. Should intravenous thrombolysis be considered the first option in pregnant women? *Stroke* 2013;44:866-7.
- Leffert LR, et al. Treatment patterns and short-term outcomes in ischemic stroke in pregnancy or postpartum period. *Am J Obstet Gynecol* 2016;214:723.e1-723.e11.
- Goyal M, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet* 2016;387:1723-31.
- CLASP: a randomised trial of low-dose aspirin for the prevention and treatment of pre-eclampsia among 9364 pregnant women. CLASP (Collaborative Low-dose Aspirin Study in Pregnancy) Collaborative Group. *Lancet* 1994;343:619-29.
- Askie LM, et al. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2007;369:1791-8.
- Bates SM, et al. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl):e691S-736S.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Guidelines. Hypertension in pregnancy: diagnosis and management. 2010.
- Bapat P, et al. Transfer of dabigatran and dabigatran etexilate mesylate across the dually perfused human placenta. *Obstet Gynecol* 2014;123:1256-61.
- Nederlandse Internisten Vereniging (NIV). Richtlijn Antitrombotisch beleid. April 2016. Te raadplegen op: https://richtlijnenendatabase.nl/richtlijn/antitrombotisch_beleid/antitrombotisch_beleid_-_korte_beschrijving.html.
- Vela Vasquez RS, et al. Aspirin and spinal haematoma after neuraxial anaesthesia: Myth or reality? *Br J Anaesth* 2015;115:688-98.
- Schutte JM, et al. Substandard care in maternal mortality due to hypertensive disease in pregnancy in the Netherlands. *BJOG* 2008;115:732-6.
- Li G, et al. A new thrombosis model of the superior sagittal sinus involving cortical veins. *World Neurosurg* 2014;82:169-74.
- Algra AM, et al. Female risk factors for subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *Neurology* 2012;79:1230-6.
- Kim YW, et al. Cerebral aneurysms in pregnancy and delivery: pregnancy and delivery do not increase the risk of aneurysm rupture. *Neurosurgery* 2013;72:143-9.
- Tiel Groenestege AT, et al. The risk of aneurysmal subarachnoid hemorrhage during pregnancy, delivery, and the puerperium in the Utrecht population: case-crossover study and standardized incidence ratio estimation. *Stroke* 2009;40:1148-51.
- Dias MS, et al. Intracranial hemorrhage from aneurysms and arteriovenous malformations during pregnancy and the puerperium. *Neurosurgery* 1990;27:855-65.
- Gross BA, et al. Hemorrhage from arteriovenous malformations during pregnancy. *Neurosurgery* 2012;71:349-55.
- Liu XJ, et al. Risk of cerebral arteriovenous malformation rupture during pregnancy and puerperium. *Neurology* 2014;82:1798-803.
- Horton JC, et al. Pregnancy and the risk of hemorrhage from cerebral arteriovenous malformations. *Neurosurgery* 1990;27:867-71.
- Ogilvy CS, et al. AHA Scientific Statement: Recommendations for the ma-

- agement of intracranial arteriovenous malformations: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Stroke Association. *Stroke* 2001;32:1458-71.
42. Mohr JP, et al. Medical management with or without interventional therapy for unruptured brain arteriovenous malformations (ARUBA): a multicentre, non-blinded, randomised trial. *Lancet* 2014;383:614-21.
43. Stam J. Thrombosis of the cerebral veins and sinuses. *N Engl J Med* 2005;352:1791-8.
44. Cantu C, et al. Cerebral venous thrombosis associated with pregnancy and puerperium. Review of 67 cases. *Stroke* 1993;24:1880-4.
45. Lanska DJ, et al. Risk factors for peripartum and postpartum stroke and intracranial venous thrombosis. *Stroke* 2000;31:1274-82.
46. Coutinho JM, et al. Cerebral venous and sinus thrombosis in women. *Stroke* 2009;40:2356-61.
47. Saposnik G, et al. Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011;42:1158-92.
48. von Kries R, et al. [Transfer of phenprocoumon in breast milk. Is oral anticoagulation with phenprocoumon a contraindication for breastfeeding?]. *Monatsschr Kinderheilkd* 1993;141:505-7.
49. Block HS, et al. Neurology of pregnancy. *Handb Clin Neurol* 2014;121:1595-622.
50. Ducros A. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome. *Lancet Neurol* 2012;11:906-17.
51. Miller TR, et al. Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome, Part 1: epidemiology, pathogenesis, and clinical course. *AJNR Am J Neuroradiol* 2015;36:1392-9.
52. Fugate JE, et al. Variable presentations of postpartum angiopathy. *Stroke* 2012;43:670-6.
53. Coppage KH, et al. Maternal and perinatal outcome in women with a history of stroke. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:1331-4.
54. Crovetto F, et al. Ischemic stroke recurrence during pregnancy: a case series and a review of the literature. *Arch Gynecol Obstet* 2012;286:599-604.
55. Cruz-Herranz A, et al. Recurrence of stroke amongst women of reproductive age: impact of and on subsequent pregnancies. *Eur J Neurol* 2015;22:681-e42.
56. Lamy C, et al. Ischemic stroke in young women: risk of recurrence during subsequent pregnancies. French Study Group on Stroke in Pregnancy. *Neurology* 2000;55:269-74.