

Adrianna Jarych¹, Paweł Kolasa²

Therapeutic management of pregnant women with intracranial haemorrhage related to most commonly occurring arteriovenous malformations

Specyfika postępowania terapeutycznego u kobiet w ciąży z krwotokiem śródczaszkowym związanym z najczęściej występującymi zmianami naczyniowymi

¹ Department of Neurosurgery and Nervous System Neoplasms, Copernicus Memorial Hospital, Lodz, Poland

² University of Social Sciences, Lodz, Poland

Correspondence: Paweł Kolasa, MD, PhD, Oddział Neurochirurgii i Nowotworów Układu Nerwowego, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. M. Kopernika, ul. Pabianicka 62, 93-513 Łódź, Poland, tel.: +48 42 689 53 41, fax: +48 42 689 53 42, e-mail: pawelkolasa@poczta.fm

¹ Oddział Neurochirurgii i Nowotworów Układu Nerwowego, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. M. Kopernika w Łodzi, Polska

² Społeczna Akademia Nauk w Łodzi, Polska

Adres do korespondencji: Dr hab. n. med. Paweł Kolasa, Oddział Neurochirurgii i Nowotworów Układu Nerwowego, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. M. Kopernika, ul. Pabianicka 62, 93-513 Łódź, tel.: +48 42 689 53 41, faks: +48 42 689 53 42, e-mail: pawelkolasa@poczta.fm

Abstract

Intracranial haemorrhage in pregnancy poses a serious threat to both the mother and the foetus. It is associated with a high mortality and it is the third among non-obstetric causes of death in this group of patients, accounting for 5–12% of all deaths of the pregnant. Vascular malformations, mainly intracranial aneurysms and arteriovenous malformations observed also in the general population, are the most common cause of bleeding in pregnant women. So far, there have been no clear guidelines for the treatment of pregnant women with intracranial haemorrhage in the course of the above mentioned malformations, therefore the objective of this study is to summarize the knowledge about the specificity of therapeutic management in those cases. The study discusses the location of vascular lesions, physiological processes in a pregnant woman that must be taken into consideration during a therapeutic intervention, the problem of selecting the treatment (surgical treatment, endovascular therapy, radiosurgery), method and time of delivery, the use of ionizing radiation and drugs during endovascular procedures. In the available literature a special attention is paid to the mother's welfare during the undertaken treatment, including the maintenance of normal uteroplacental perfusion, which has an effect on the general condition of the foetus. Therefore, it is essential to know the discussed physiological changes in a pregnant women as they condition specific therapeutic management. The safety of applied endovascular procedures in pregnant women is equally important due to the use of both ionizing radiation and certain medications. It is believed that these procedures are acceptable in pregnant women when appropriate radiological protection is used, radiation doses are reduced and medications are selected properly. However, surgical intervention is still considered to be the main method of treatment in this group of patients. The decision about the delivery in a patient with intracranial haemorrhage should be made depending on the gestational age and the condition of the mother and the foetus. The foetus' age limit above which its chance of survival outside the mother's body increases significantly, is the 28th week of gestation, hence above this limit it is recommended to deliver the baby before the patient's treatment is introduced.

Key words: pregnancy, intracranial haemorrhage, arteriovenous malformation, intracranial aneurysm

Streszczenie

Krwotok śródczaszkowy u kobiety w ciąży stanowi poważne zagrożenie zarówno dla matki, jak i płodu. Wiąże się z wysoką śmiertelnością i jest trzecią wśród pozapłodniczych przyczyn zgonów w tej grupie chorych, stanowiąc 5–12% wszystkich zgonów ciężarnych. Najczęstszą przyczyną krwotoku u kobiet w ciąży są zmiany naczyniowe występujące również w ogólnej populacji, głównie tętniaki wewnątrzczaszkowe i malformacje tętniczo-żylnie. Jak dotąd nie ma jasnych wytycznych dotyczących leczenia ciężarnych z krwotokiem śródczaszkowym w przebiegu wyżej wymienionych zmian, stąd celem

niniejszego artykułu jest podsumowanie wiedzy na temat specyfiki postępowania terapeutycznego w tych przypadkach. W pracy omówiono lokalizację zmian naczyniowych, procesy fizjologiczne u kobiety w ciąży, które muszą być brane pod uwagę w trakcie postępowania terapeutycznego, kwestię wyboru sposobu leczenia (leczenie operacyjne, wewnątrznaczyniowe, radiochirurgia), sposobu oraz momentu rozwiązania ciąży, zastosowania promieniowania jonizującego oraz leków w trakcie procedur wewnątrznaczyniowych. W dostępnym piśmiennictwie szczególnie nacisk kładzie się na zapewnienie dobrostanu matki w trakcie podejmowanego leczenia, w tym utrzymanie prawidłowej perfuzji maciczo-łożyskowej, co ma wpływ na stan ogólny płodu. Istotna jest więc znajomość omawianych zmian fizjologicznych u ciężarnych, które warunkują określone postępowanie terapeutyczne. Równie ważnym zagadnieniem jest bezpieczeństwo stosowania procedur wewnątrznaczyniowych u kobiet w ciąży ze względu na użycie zarówno promieniowania jonizującego, jak i niektórych leków. Uważa się, że procedury te są dopuszczalne u ciężarnych przy zastosowaniu odpowiedniej ochrony radiologicznej, redukcji dawek promieniowania i odpowiednim doborze leków. Nadal jednak jako główny sposób leczenia w tej grupie chorych uważa się leczenie operacyjne. Decyzja co do rozwiązania ciąży u chorej z krwotokiem śródczaszkowym powinna być podjęta w zależności od wieku ciążowego oraz stanu matki i płodu. Wiek graniczny płodu, powyżej którego znacznie wzrasta jego szansa na przeżycie poza organizmem matki, to 28. tydzień ciąży, stąd powyżej tej granicy zaleca się rozwiązanie ciąży przed rozpoczęciem leczenia chorej.

Słowa kluczowe: ciąża, krwotok śródczaszkowy, malformacja tętniczo-żylna, tętniak wewnątrzczaszkowy

INTRODUCTION

Intracranial haemorrhage poses a serious threat to both mother and the foetus. It is associated with a high mortality (about 40–83%) and it is the third among non-obstetric causes of death in this group of patients (with others being injuries, malignancies and cardiac diseases). It accounts for 5–12% of all deaths of the pregnant (Liu *et al.*, 2014; Meyers *et al.*, 2000; Sinha *et al.*, 2004).

AIM OF THE STUDY

The aim of the study is to summarize the knowledge about the specificity of therapeutic management in pregnant women with intracranial haemorrhage in the course of vascular malformations. So far, there have not been clear guidelines for the treatment of this group of patients. The available literature comprises mainly the description of the management in single cases. Only a small number of publications presents more holistic approach to the issue. This article focuses on systematizing the current knowledge in the field.

DISCUSSION

Statistical data

Vascular malformations, occurring also in the general population, are the most common cause of haemorrhage in a pregnant woman, mainly intracranial aneurysms and arteriovenous malformations (AVM). The overall ratio of aneurysms to AVMs is about 3:1 in this group of patients. So far, no association between fertility and the incidence of intracranial haemorrhages has been found. The location of ruptured intracranial aneurysms in pregnant women and the incidence of haemorrhage in this group of patients are demonstrated in Figs. 1 and 2.

WSTĘP

Krwotok śródczaszkowy u kobiety w ciąży stanowi poważne zagrożenie zarówno dla matki, jak i płodu. Wiąże się z wysoką śmiertelnością (około 40–83%) i jest trzecią wśród pozapłodniczych przyczyn zgonów w tej grupie chorych (pozostałe to urazy, choroby nowotworowe i kardiologiczne). Stanowi 5–12% wszystkich zgonów ciężarnych (Liu *et al.*, 2014; Meyers *et al.*, 2000; Sinha *et al.*, 2004).

CEL PRACY

Celem pracy jest podsumowanie wiedzy na temat specyfiki postępowania terapeutycznego u ciężarnych z krwotokiem śródczaszkowym w przebiegu zmian naczyniowych. Jak dotąd nie ma jasnych wytycznych dotyczących leczenia tej grupy chorych. Dostępne piśmiennictwo obejmuje głównie opisy postępowania w pojedynczych przypadkach. Niewiele publikacji zawiera bardziej całościowe podejście do problemu. Niniejszy artykuł ma usystematyzować obecną wiedzę w tym zakresie.

OMÓWIENIE

Dane statystyczne

Najczęstszą przyczyną krwotoku u ciężarnej są zmiany naczyniowe występujące również w ogólnej populacji, głównie tętniaki wewnątrzczaszkowe i malformacje tętniczo-żylna (*arteriovenous malformations*, AVM). Stosunek występowania tętniaków do AVM w tej grupie chorych wynosi około 3:1. Dotychczas nie stwierdzono związku pomiędzy dzietnością a częstością krwotoków. Lokalizację pękniętych tętniaków śródczaszkowych u kobiet w ciąży oraz częstość występowania krwotoku w tej grupie chorych uwidoczniają ryc. 1 i 2.

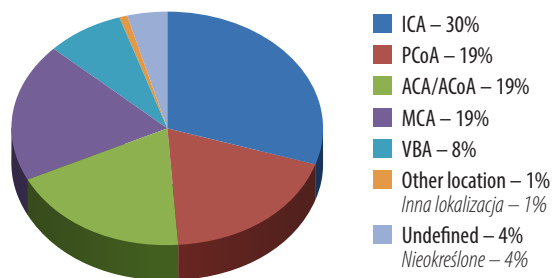


Fig. 1. Location of ruptured intracranial aneurysms during pregnancy and the puerperium (Kataoka et al., 2013)

Ryc. 1. Lokalizacja pękniętych tętniaków wewnątrzczaszkowych u kobiet w ciąży i położu (Kataoka et al., 2013)

As shown in Fig. 1, the location of intracranial aneurysms slightly differs among pregnant women (predominance of ICA) compared to the general population (predominance of ACoA complex). In turn, intracranial arteriovenous malformations (AVM) are mainly located supratentorially (70–97%), infratentorially (3–30%) and involve deep structures (5–18%) (Sinha *et al.*, 2004).

Current studies do not indicate an increased risk of intracranial haemorrhage, neither in the case of aneurysms nor AVMs in pregnant women compared to the general population. However, an increased incidence of haemorrhages according to the gestational age has been found – more than 50% of these cases apply to the third trimester of pregnancy (Kataoka *et al.*, 2013; Liu *et al.*, 2014). The reasons are believed to be physiological changes occurring during this period, mainly hormonal and hemodynamic. In a small group of women intracranial bleeding during labour occurs (similarly as in the general population where over 90% of haemorrhages take place at rest). About 30% of them were diagnosed with pregnancy-induced hypertension in association with proteinuria (pre-eclampsia). In the clinical course one should remember about a significant similarity between intracranial haemorrhage in pregnant women and eclampsia – a severe complication of pre-eclampsia. Both pathologies are characterised by a significant increase in blood pressure and by neurological disorders, including seizures and impaired consciousness. Both of them can pose a serious threat to the mother's and the child's health and life and they require a thorough differential diagnosis, including imaging (a characteristic absence of an obvious cause of neurological symptoms in imaging studies of women with eclampsia) (Michalsen *et al.*, 1997; Mosiewicz *et al.*, 2001).

Maternal physiology in pregnancy

Hormonal, hemodynamic and anatomical changes are physiological changes that occur in pregnancy and they may have an impact on the incidence of haemorrhages in

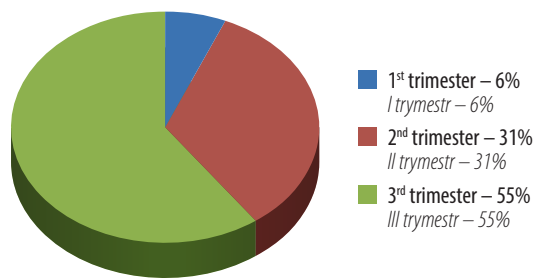


Fig. 2. Timing of subarachnoid haemorrhage from ruptured intracranial aneurysms during pregnancy (Kataoka et al., 2013; Zukiel et al., 1992a and 1992b)

Ryc. 2. Częstość występowania krwotoków podpajęczynówkowych u kobiet w ciąży w przebiegu pęknięcia tętniaka wewnątrzczaszkowego (Kataoka et al., 2013; Zukiel et al., 1992a i 1992b)

Jak pokazuje ryc. 1, lokalizacja tętniaków wewnątrzczaszkowych różni się nieco wśród kobiet ciężarnych w stosunku do ogólnej populacji – przeważają tętniaki ICA (w ogólnej populacji dominują tętniaki kompleksu ACoA). Z kolei wewnątrzczaszkowe malformacje tętniczo-żylnie (AVM) zlokalizowane są głównie nadnamiotowo (70–97%), w następnej kolejności podnamiotowo (3–30%) i w strukturach głębokich (5–18%) (Sinha *et al.*, 2004).

W najnowszych pracach autorzy nie wskazują na zwiększone ryzyko krwotoku śródczaszkowego zarówno w przypadku tętniaków, jak i AVM u ciężarnych w porównaniu z ogólną populacją. Obserwuje się jednak narastanie częstości krwotoków stosownie do wieku ciążowego – ponad 50% przypadków krwotoku dotyczy trzeciego trymetru ciąży (Kataoka *et al.*, 2013; Liu *et al.*, 2014). Przyczyn upatruje się w fizjologicznych zmianach zachodzących w tym okresie, głównie hormonalnych i hemodynamicznych. U niewielkiej grupy kobiet dochodzi do krwawienia śródczaszkowego w czasie porodu (podobnie jak w ogólnej populacji, gdzie ponad 90% krwotoków ma miejsce w spoczynku). Około 30% z nich ma stwierdzone wcześniej nadciśnienie tętnicze i białkomocz związane z ciążą (stan przedrzucawkowy). Należy pamiętać o dużym podobieństwie w przebiegu klinicznym krwawienia śródczaszkowego u ciężarnych oraz ciężkiego powikłania stanu przedrzucawkowego, jakim jest rzucawka. W obu przypadkach możemy mieć do czynienia ze znacznym wzrostem ciśnienia tętniczego krwi oraz zaburzeniami neurologicznymi, w tym drgawkami i zaburzeniami świadomości. Obydwa schorzenia mogą stanowić poważne zagrożenie zdrowia i życia zarówno dla matki, jak i płodu i wymagają dokładnej diagnostyki różnicowej, z uwzględnieniem badań obrazowych (charakterystyczny brak uchwytnej przyczyny zaburzeń neurologicznych w badaniach obrazowych u kobiet z rzucawką) (Michalsen *et al.*, 1997; Mosiewicz *et al.*, 2001).

Fizjologia ciężarnych

Do zmian fizjologicznych w okresie ciąży, które mogą mieć wpływ zarówno na częstość występowania krwotoków

the course of its duration as well as on further therapeutic management. Hormonal changes include primarily an increased production of progesterone and oestrogen by the corpus luteum and increased levels of endorphins and aldosterone (Yoshitani *et al.*, 2013). They entail a series of hemodynamic changes, including the enlargement of vascular bed by approx. 35%, an increase in plasma volume by 50%, rbc mass by 20% (which results in a decreased haematocrit to approx. 30–35% and to dilutional anaemia) and in cardiac output by approx. 50–60% (Kataoka *et al.*, 2013). During pregnancy, already at the end of the first trimester, a significant increase in minute ventilation takes place. It might be associated with the action of progesterone which increases the sensitivity of the respiratory centre to CO₂. PaCO₂ falls to approximately 32 mm Hg. The pH level rises only slightly due to a compensatory increase of bicarbonate excretion by the kidneys and it is approx. 7.42–7.44.

Treatment

The choice of the right treatment of intracranial haemorrhage in the course of vascular malformations in pregnancy depends on similar criteria as in the general population. Some reports suggest an early surgical intervention because it has been proved to be beneficial for both the mother and the child (Fukuda *et al.*, 2013) (Tab. 1).

The advantage of surgery over other methods (endovascular therapy, radiosurgery) rests in the possibility of a simultaneous caesarean section when the child's life is threatened. The equipment of rooms where endovascular and radiosurgical procedures are performed (usually outside the operating theater) often excludes such possibility. The application of certain drugs and ionizing radiation in pregnancy raise further doubts.

While applying surgical and endovascular treatment in pregnant patients with intracranial haemorrhage in the course of vascular malformations, the problems associated with an appropriate anaesthetic management and with a proper patient positioning should be taken into account. The specificity of therapeutic management in this group results not only from the above mentioned hormonal or hemodynamic changes, but also from anatomical ones associated with pregnancy (Meyers *et al.*, 2000). Hormonal changes include the soft tissue oedema, especially in the upper airway, which may result in difficulties with intubation of the patient (the need for smaller diameter tracheal intubation tubes). An enlarged uterus elevates the diaphragm, shifting the bifurcation of the trachea and this may lead to ventilation problems (one-lung ventilation) if intubation is too deep. The patient's supine position is associated with the compression of the inferior vena cava, which causes reduced venous return, a decrease in cardiac output and blood pressure. The compression of the abdominal aorta causes blood pressure drop in its distal part, which reduces uterine perfusion pressure. Consequently, these changes may reduce blood flow to the placenta and thus decrease the supply of oxygen and pose the risk for the

w trakcie jej trwania, jak i na dalsze postępowanie terapeutyczne, należą zmiany hormonalne, hemodynamiczne i anatomiczne. Zmiany hormonalne to przede wszystkim zwiększona produkcja progesteronu i estrogenów przez ciało żółte, a także podwyższony poziom endorfin i aldosteronu (Yoshitani *et al.*, 2013). Pociągają one za sobą szereg zmian hemodynamicznych, w tym poszerzenie łożyska naczyniowego o około 35%, zwiększenie objętości osocza o 50% i masy krwinek czerwonych o 20% (co powoduje spadek hematokrytu do około 30–35% i tzw. niedokrwiłość z rozcieńczenia, czyli dylucyjną) oraz rzutu serca o około 50–60% (Kataoka *et al.*, 2013). Już pod koniec pierwszego trymestru ciąży dochodzi do znacznego wzrostu wentylacji minutowej. Prawdopodobnie wiąże się to z działaniem progesteronu, który zwiększa wrażliwość ośrodka oddechowego na CO₂. Konsekwencją tego zjawiska jest spadek PaCO₂ w krwi tętniczej do około 32 mm Hg. Poziom pH wzrasta tylko nieznacznie z powodu kompensacyjnego zwiększenia wydalania wodorowęglanów przez nerki i wynosi około 7,42–7,44.

Leczenie

Wybór właściwego sposobu leczenia ciężarnych z krwotokiem śródczaszkowym w przebiegu zmian naczyniowych uwzględnia podobne kryteria jak w ogólnej populacji. Niektóre doniesienia zalecają podjęcie wczesnego leczenia operacyjnego, gdyż udowodniono, że przynosi ono korzyści zarówno dla matki, jak i płodu (Fukuda *et al.*, 2013) (tab. 1). Przewagą leczenia operacyjnego nad pozostałymi metodami (leczenie wewnątrznaczyniowe, radiochirurgia) jest możliwość wykonania jednocześnie cięcia cesarskiego w przypadku stwierdzenia oznak zagrożenia życia płodu. Wyposażenie pomieszczeń, w których przeprowadzane są zabiegi wewnątrznaczyniowe i radiochirurgiczne (zwykle poza blokiem operacyjnym), często wyklucza taką możliwość. Wątpliwości wzbudza dodatkowo stosowanie u ciężarnych niektórych leków oraz promieniowania jonizującego. Stosując zarówno leczenie operacyjne, jak i wewnątrznaczyniowe u ciężarnych z krwotokiem śródczaszkowym w przebiegu zmian naczyniowych, należy pamiętać o problemach związanych z prawidłowym przeprowadzeniem znieczulenia

	Without surgical treatment <i>Bez leczenia operacyjnego</i>	After surgical treatment <i>Po leczeniu operacyjnym</i>
Mothers <i>Matki</i>	63%	11%
Foetuses <i>Płody</i>	27%	5%

Tab. 1. Mortality among mothers and foetuses related to the mother's intracranial haemorrhage (Kataoka *et al.*, 2013; Meyers *et al.*, 2000)

Tab. 1. Śmiertelność wśród matek i płodów związana z krwotokiem śródczaszkowym u matki (Kataoka *et al.*, 2013; Meyers *et al.*, 2000)

foetus (Yoshitani *et al.*, 2013). This situation increases the use of drugs for both the general and the regional anaesthesia. Therefore, the supine position of the patient should be avoided and a 30-degree leftward tilt should be used to prevent the above mentioned disorders. It is important to constantly monitor blood pressure in the mother, maintenance of euvoemia (including the prevention of excessive loss of blood) and normocarbia (increased sensitivity of the respiratory centre to CO₂ level) (Sinha *et al.*, 2004). When applying general anaesthetic drugs, attention should be paid to their reduced demand (even by approx. 30–40%) associated with the action of endorphins. Progesterone, a hormone with sedative action, is also believed to be responsible for this effect. Considering the possible harmful effects of anaesthetic drugs on the foetus, it should be remembered that most of them are used for as short a time as possible and their toxicity is minimal. Maternal hypotension and hypoxemia pose a much greater risk to the foetus than drugs used in anaesthesia. Thus, the mother's well-being is most important (Sinha *et al.*, 2004).

Endovascular therapy in pregnancy remains controversial due to the use of ionizing radiation and some preparations (Tab. 2). Teratogenicity of most of the administered anticoagulant and antiplatelet agents has not been proven;

oraz z ułożeniem chorych. Specyfika postępowania terapeutycznego w tej grupie wynika nie tylko z podanych wyżej zmian hormonalnych czy hemodynamicznych, ale również anatomicznych związanych z ciążą (Meyers *et al.*, 2000). Konsekwencją zmian hormonalnych jest obrzęk tkanek miękkich, zwłaszcza górnych dróg oddechowych, co może skutkować trudnościami w intubacji chorej (konieczność stosowania rurek intubacyjnych o mniejszej średnicy). Powiększenie rozmiarów macicy powoduje uniesienie przepony, a w związku z tym przemieszczenie tchawicy i trudności z wentylacją chorej, szczególnie przy zbyt głębokiej intubacji (możliwość wentylacji tylko jednego płuca). Ułożenie ciężarnej w pozycji na wznak wiąże się z uciskiem żyły głównej dolnej, co w efekcie daje zmniejszenie powrotu krwi żyłnej do serca, spadek pojemności minutowej serca i ciśnienia tętniczego krwi. Ucisk aorty brzusznej powoduje obniżenie ciśnienia tętniczego w jej dystalnym odcinku, co zmniejsza ciśnienie perfuzyjne w tętnicy macicznej. W konsekwencji zmiany te mogą powodować spadek macicznego przepływu krwi do poziomu zmniejszającego podaż tlenu przez łożysko i stanowić zagrożenie dla płodu (Yoshitani *et al.*, 2013). Stan ten potęguje zastosowanie zarówno leków do anestezji ogólnej, jak i regionalnej. Należy zatem unikać ułożenia pacjentki na wznak, stosując nachylenie stołu operacyjnego

Pharmaceutical agent <i>Preparat</i>	Risk for the foetus <i>Ryzyko dla płodu</i>
Heparin <i>Heparyna</i>	Safe for the foetus – no placental transmission. A possible need to increase the dose due to higher levels of heparin-binding proteins and an increase of circulatory volume. The risk of maternal osteopenia induced by long-term heparin therapy (recommended low molecular weight heparin) <i>Bezpieczna dla płodu – nie przechodzi przez łożysko. Możliwa konieczność zwiększenia zastosowanej dawki ze względu na podwyższone stężenie białek wiążących we krwi i wzrost objętości krwi krążącej. U matki ryzyko osteopenii w razie terapii długotrwałej (wskazane heparyny drobnocząsteczkowe)</i>
Protamine sulfate <i>Siarczan protaminy</i>	No data related to its teratogenicity <i>Brak danych na temat działania teratogenego</i>
Iodinated contrast agents <i>Jodowe środki kontrastowe</i>	Cross the placenta. No data related to teratogenicity. No data related to a negative effect on foetal thyroid function after intravenous administration. The risk of foetal dehydration (maternal hydration recommended) <i>Przechodzą przez łożysko. Brak danych na temat działania teratogenego. Brak danych co do negatywnego wpływu na funkcję tarczycy u płodu po podaniu dożylnym. Ryzyko odwodnienia płodu (zalecane nawodnienie chorej)</i>
Acetylsalicylic acid <i>Kwas acetylosalicylowy</i>	Crosses the placenta. Teratogenicity has not been proven. Administered in the 3 rd trimester, it has higher concentrations in the foetus than in the mother (the risk of bleeding complications in the newborn). Possible adverse effects: an increased risk of maternal and foetal haemorrhage, the delay and prolongation of labour, a premature closure of the ductus arteriosus <i>Przechodzi przez łożysko. Brak potwierdzonego działania teratogenego. Podawany w trzecim trymestrze ciąży osiąga wyższe stężenie u płodu niż u matki (ryzyko powikłań krwotocznych u noworodka). Potencjalne działania niepożądane: zwiększone ryzyko krwotoku u matki i płodu, opóźnienie i wydłużenie porodu, przedwczesne zamknięcie przewodu tętniczego</i>
Clopidogrel <i>Klopidogrel</i>	No data related to placental transmission and teratogenicity in humans. Administration recommended when therapy benefits outweigh possible risks. <i>Brak danych co do przenikania przez łożysko i działania teratogenego u ludzi. Zalecane podawanie leku, gdy korzyści ze stosowanej terapii przewyższają ewentualne ryzyko</i>
Alteplase (rt-PA) <i>Alteplaza (rt-PA)</i>	No teratogenic effects observed in animals (no proven data in humans). The risk of premature delivery, placental separation and haemorrhagic complications <i>Brak działania teratogenego u zwierząt (brak potwierdzonych danych u ludzi). Ryzyko porodu przedwczesnego, odklejenia się łożyska, powikłań krwotocznych</i>
Urokinase <i>Urokinaza</i>	No teratogenic effects observed in animals (no data related to humans). The risk similar to that in the case of rt-PA <i>Brak działania teratogenego u zwierząt (brak danych u ludzi). Ryzyko podobne jak w przypadku rt-PA</i>

Tab. 2 Pharmaceutical agents used most frequently in endovascular treatment (Ishii and Miyamoto, 2013)

Tab. 2. Najczęściej stosowane preparaty w związku z leczeniem endowaskularnym (Ishii i Miyamoto, 2013)

however, there is an increased risk of haemorrhage in the mother and the child during labour and in mother during postpartum period. Thus, it is recommended to cease the administration of these agents before the planned vaginal or caesarean birth (Ishii and Miyamoto, 2013).

One should remember that one of the agents with confirmed teratogenic effects, which is often used in diagnostic imaging, is gadolinium. It has been found to cross the placenta and to have teratogenic effects when administered at high and repeated doses. Thus, gadolinium-enhanced MR angiography should be performed only for diagnostic purposes in pregnant women at increased risk of intracranial haemorrhage. This group can include patients fulfilling the following criteria:

1. chronic hypertension;
2. past history of central nervous system (CNS) vascular malformations;
3. age >40 years;
4. family history of CNS vascular malformations (particularly first degree relatives);
5. chronic headache;
6. pregnancy-induced hypertension;
7. obesity (BMI >25).

Head MR angiography is indicated if a patient meets either criterion 1 or 2 and any combination of at least 2 of the criteria 3–7 (Kataoka *et al.*, 2013).

The use of ionizing radiation in pregnancy is also controversial. Its effects on the foetus depend on the absorbed dose and the stage of pregnancy. During the first 8 days of pregnancy (embryogenesis), the exposure to radiation may result in the death of the embryo, from week 2 to 8 of gestation (organogenesis) – in congenital abnormalities in the foetus. The risk of radiation damage increases with the increase of the absorbed dose. After week 8 of gestation, radiation causes foetal growth retardation, microcephaly and the development of childhood cancer (Meyers *et al.*, 2000). The suggested maximum acceptable radiation not increasing the risk of foetal damage is 10 mSv for mother and 5 mSv for the foetus (Yoshitani *et al.*, 2013). The use of abdominal shields in the mother and limiting radiation exposure during endovascular procedures reduces the risk of complications. Current studies have shown that radiation doses used in standard endovascular procedures do not exceed the above mentioned threshold values and they do not increase the risk of damage to the foetus. Therefore, their application is acceptable if optimal protection is maintained (radiological protection and a proper choice of the administered drugs) (Ishii and Miyamoto, 2013; Meyers *et al.*, 2000).

Delivery in women with intracranial haemorrhage

The decision regarding the induction of delivery in a patient with haemorrhage should be taken depending on the gestational age as well as the mother's and foetus' condition.

w stronę lewą pod kątem około 30 stopni, co zapobiega ww. zaburzeniom. Ważne jest stałe monitorowanie ciśnienia tętniczego krwi u matki, utrzymanie euwolemii (w tym zapobieganie nadmiernej utracie krwi) oraz normokarbii (zwiększona wrażliwość ośrodkowego na poziom CO₂) (Sinha *et al.*, 2004). Stosując leki znieczulające ogólnie, należy zwrócić uwagę na zmniejszenie zapotrzebowania na tego typu preparaty (nawet o około 30–40%), związane z działaniem endorfin. Za efekt ten odpowiada prawdopodobnie również progesteron, który jest hormonem o działaniu sedacyjnym. Rozpatrując ewentualne szkodliwe działanie leków anestetycznych na płód, trzeba pamiętać, iż większość z nich stosuje się tak krótko, że ich działanie toksyczne jest minimalne. Hipotensja i hipoksemia u matki stanowią dużo większe niebezpieczeństwo dla płodu niż leki stosowane w znieczuleniu. Najważniejsze jest więc utrzymanie dobrostanu u matki (Sinha *et al.*, 2004).

Leczenie wewnątrznaczyniowe u ciężarnych budzi wątpliwości ze względu na zastosowanie zarówno promieniowania jonizującego, jak i niektórych preparatów (tab. 2). Większość podawanych leków przeciwkrzepiających i przeciwplatekcyjnych nie ma potwierzonego działania teratogennego, jednak zwraca uwagę fakt istnienia zwiększonego ryzyka krwotoku u matki i dziecka w okresie porodu oraz w czasie porodu u matki. Stąd zalecenie ich odstawienia przed planowanym porodem zarówno siłami natury, jak i drogą cięcia cesarskiego (Ishii i Miyamoto, 2013).

Należy pamiętać, że jednym z preparatów o potwierdzonym działaniu teratogennym, często stosowanym w diagnostyce obrazowej, jest gadolin. Wykazano jego zdolność do przechodzenia przez łożysko oraz efekt teratogeny, zwłaszcza w przypadku wysokich, powtarzalnych dawek. W związku z powyższym badanie angio-MR z jego zastosowaniem zarezerwowane jest do celów diagnostycznych tylko dla kobiet ciężarnych o podwyższonym ryzyku krwawienia śródczaszkowego. Do tej grupy możemy zaliczyć chore spełniające następujące kryteria:

1. przewlekłe nadciśnienie tętnicze;
2. w wywiadzie obecność zmian naczyniowych ośrodkowego układu nerwowego (OUN);
3. wiek powyżej 40 lat;
4. zmiany naczyniowe OUN w rodzinie (w szczególności krewni I stopnia);
5. przewlekły ból głowy;
6. nadciśnienie tętnicze wywołane ciążą;
7. otyłość (BMI >25).

Wskazaniem do wykonania badania angio-MR jest współistnienie kryterium 1. lub 2. z co najmniej dwoma kryteriami z grupy od 3. do 7. (Kataoka *et al.*, 2013).

Kontrowersje wzbudza także stosowanie promieniowania jonizującego u ciężarnych. Efekt jego działania na płód zależy od dawki oraz zaawansowania ciąży. W ciągu pierwszych 8 dni ciąży (embriogeneza) ekspozycja na promieniowanie powoduje efekt letalny dla płodu, od 2. do 8. tygodnia ciąży (organogeneza) – wady wrodzone płodu. Ryzyko uszkodzenia płodu wzrasta wraz z dawką promieniowania.

The 28th week of gestation is the moment when the chance for foetus' survival outside the uterus increases significantly and it reaches approximately 90% (data from Asian countries) with the weight over 1250 g (Yoshitani *et al.*, 2013). Therefore, it is recommended to induce the labour after the 28th week of gestation before the introduction of neurosurgical treatment. If the treatment is needed before the 24th week of gestation, it is recommended to proceed with it maintaining pregnancy. Between weeks 24 and 28, therapeutic strategy should be decided individually, according to maternal and foetal status. A high intracranial pressure in the mother is an indication for an immediate introduction of the treatment. If continuous foetal distress is discovered, the mother's intracranial procedure should be suspended and emergency caesarean delivery should be performed (Kataoka *et al.*, 2013; Yoshitani *et al.*, 2013).

The treatment of asymptomatic changes of both intracranial aneurysms and AVMs is controversial. It is believed that in the case of most changes, the treatment may be suspended until the completion of pregnancy (Sinha *et al.*, 2004). Currently, if the decision to treat the patient during pregnancy is made, surgical management is recommended. In the case of AVM, endovascular procedure is proposed as a preventive procedure in the treatment of extensive changes and it should be performed prior to the surgery to reduce the risk of haemorrhage (Ishii and Miyamoto, 2013).

CONCLUSIONS

1. Intracranial haemorrhage in pregnancy is a serious threat both for the mother and the child.
2. Physiological changes in pregnancy must be taken into account in the course of therapeutic management in this group of patients.
3. The mother's well-being is of utmost importance, particularly the maintenance of euvoemia, the prevention of hypoxemia and an appropriate positioning of the patient to preserve normal uteroplacental perfusion.
4. Endovascular procedures in pregnancy are acceptable when radiological protection, decreased radiation doses and a proper selection of drugs are provided.
5. Imaging studies are reserved only for pregnant women at high risk.
6. The decision related to the treatment of asymptomatic changes in pregnant women should be made following the consultation with the patient and after preliminary discussion regarding the mother's and the foetus' risk. The surgical treatment should be suspended until the delivery.
7. The decision on the mode of delivery depends on the mother's and foetus' status and gestational age.

Conflict of interest

The authors do not report any financial or personal links with other persons or organizations which might negatively affect the content of this publication or claim authorship rights to this publication.

Powyżej 8. tygodnia ciąży promieniowanie powoduje zaburzenia wzrostu płodu, mikrocefalię, choroby nowotworowe wieku dziecięcego (Meyers *et al.*, 2000). Maksymalna proponowana ekspozycja na promieniowanie niezwiększająca ryzyka uszkodzenia płodu wynosi 10 mSv dla matki i 5 mSv dla płodu (Yoshitani *et al.*, 2013). Stosowanie osłon w obrębie jamy brzusznej ciężarnej i ograniczenie użycia promieniowania w czasie procedur endowaskularnych zmniejsza ryzyko powikłań. Autorzy najnowszych prac wykazali, że dawki promieniowania wykorzystywane w standardowych procedurach wewnątrznaczyniowych nie przekraczają ww. wartości granicznych, w związku z powyższym nie zwiększają ryzyka uszkodzenia płodu. Dlatego też dopuszczalne jest ich stosowanie przy zachowaniu odpowiednich środków ostrożności (ochrona radiologiczna i właściwy dobór zastosowanych leków) (Ishii i Miyamoto, 2013; Meyers *et al.*, 2000).

Rozwiązanie ciąży u kobiet z krwawieniem śródczaszkowym

Decyzja co do rozwiązania ciąży u chorej z krwotokiem powinna być podjęta w zależności od wieku ciążowego oraz stanu matki i płodu. Dwudziesty ósmy tydzień ciąży to moment, w którym znacznie wzrasta prawdopodobieństwo przeżycia płodu poza organizmem matki – sięga ono 90% (dane z krajów azjatyckich) przy masie powyżej 1250 g (Yoshitani *et al.*, 2013). W związku z powyższym zaleca się rozwiązanie ciąży po upływie 28 tygodni życia płodu przed rozpoczęciem leczenia. W przypadku konieczności leczenia przed 24. tygodniem ciąży zaleca się dalszą jej kontynuację. Pomiędzy 24. a 28. tygodniem decyzja dotycząca dalszego postępowania zależy zarówno od stanu matki, jak i płodu. Wskazaniem do wdrożenia natychmiastowego leczenia u matki w tym okresie są objawy wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego. Cięcie cesarskie wykonuje się w razie oznak zagrożenia życia płodu przed lub w trakcie leczenia operacyjnego matki (Kataoka *et al.*, 2013; Yoshitani *et al.*, 2013).

Wątpliwości wzbudza fakt leczenia w okresie ciąży zmian niemych, zarówno tętniaków wewnątrzczaszkowych, jak i AVM. Uważa się, że w przypadku większości zmian leczenie można odłożyć do czasu zakończenia ciąży (Sinha *et al.*, 2004). W razie podjęcia decyzji o leczeniu chorej w czasie trwania ciąży zalecane jest obecnie postępowanie operacyjne. W przypadku AVM leczenie wewnątrznaczyniowe proponuje się jako procedurę pomocniczą w terapii zmian rozległych, wykonywaną przed zabiegiem operacyjnym, celem zmniejszenia ryzyka krwotoku (Ishii i Miyamoto, 2013).

PODSUMOWANIE

1. Krwotok śródczaszkowy u ciężarnej stanowi poważne zagrożenie zarówno dla matki, jak i płodu.
2. Zmiany fizjologiczne u ciężarnych muszą być brane pod uwagę w trakcie postępowania terapeutycznego w tej grupie chorych.

References / Piśmiennictwo

- Fukuda K, Hamano E, Nakajima N *et al.*: Pregnancy and delivery management in patients with cerebral arteriovenous malformation: a single-center experience. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2013; 53: 565–570.
- Ishii A, Miyamoto S: Endovascular treatment in pregnancy. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2013; 53: 541–548.
- Kataoka H, Miyoshi T, Neki R *et al.*: Subarachnoid hemorrhage from intracranial aneurysms during pregnancy and the puerperium. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2013; 53: 549–554.
- Liu XJ, Wang S, Zhao YL *et al.*: Risk of cerebral arteriovenous malformation rupture during pregnancy and puerperium. *Neurology* 2014, 82: 1798–1803.
- Meyers PM, Halbach VV, Malek AM *et al.*: Endovascular treatment of cerebral artery aneurysms during pregnancy: report of three cases. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000; 21: 1306–1311.
- Michalsen A, Henze T, Wagner D *et al.*: [Status epilepticus late in pregnancy – eclampsia or subarachnoid hemorrhage?] *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1997; 32: 380–384.
- Mosiewicz A, Jakiel G, Janusz W *et al.*: [Treatment of intracranial aneurysms during pregnancy]. *Ginekol Pol* 2001; 72: 86–92.
- Sinha PK, Neema PK, Rathod RC: Anesthesia and intracranial arteriovenous malformation. *Neurol India* 2004; 52: 163–170.
- Yoshitani K, Inatomi Y, Kuwajima K *et al.*: Anesthetic management of pregnant women with stroke. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2013; 53: 537–540.
- Zukiel R, Jankowski R, Tokarz F: [Spontaneous subarachnoid hemorrhage in pregnancy]. *Neurol Neurochir Pol* 1992a; Suppl 1: 50–56.
- Zukiel R, Jankowski R, Tokarz F: [The management of subarachnoid hemorrhage in pregnancy]. *Ginekol Pol* 1992b; 63: 153–158.

3. Najważniejsze jest utrzymanie dobrostanu matki, w szczególności zapewnienie euwolemii i zapobieganie hipoksemii oraz właściwe ułożenie chorej w celu utrzymania prawidłowej perfuzji maciczo-łożyskowej.
4. Procedury wewnątrznaczyniowe u ciężarnych dopuszcza się przy zastosowaniu prawidłowej ochrony radiologicznej, redukcji dawek promieniowania, właściwym doborze leków.
5. Przesiewowe badania obrazowe zarezerwowane są dla ciężarnych z grupy podwyższonego ryzyka.
6. Decyzja co do leczenia zmian niemych u kobiet w ciąży powinna być podjęta przy udziale chorej, po wstępnym omówieniu ryzyka zarówno dla matki, jak i płodu. Wskazane jest odłożenie leczenia do czasu rozwiązania ciąży.
7. Decyzja dotycząca sposobu rozwiązania ciąży zależy od stanu matki i płodu oraz wieku ciąży.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.