

Pre-eclampsie

Pre-eclampsie is een multi-orgaanaandoening in de tweede helft van de zwangerschap. Ongeveer 1-3% van de zwangerschappen in Nederland worden door dit ziektebeeld gecompliceerd. Het kenmerkt zich door vaatschade die resulteert in een hypertensie en proteïnurie met een hoge morbiditeit voor moeder en kind. Een slecht ontwikkelde placenta is de oorzaak. Behandeling bestaat tot op heden alleen uit medicamenteuze bescherming tegen complicaties en de aandoening kan alleen worden genezen door de zwangerschap te beëindigen. Complicaties lopen uiteen van ernstige hypertensie tot maternale sterfte door een hersenbloeding. De gevolgen voor moeder en kind zijn groot, niet alleen op korte termijn, maar ook op latere leeftijd waarbij bijvoorbeeld het risico op hart- en vaatziekten bij de moeder sterk is verhoogd. Er zijn veel risicofactoren geïdentificeerd, waaronder diabetes, body mass index en een leeftijd boven de 40 jaar. De associatie tussen pre-eclampsie en parodontitis onderstreept het belang van een goede orale hygiëne in de periconceptionele periode.

Post Uiterweer ED, Veerbeek JHW, Franx A. Pre-eclampsie

Ned Tijdschr Tandheelk 2015; 122: 79-83

doi: 10.5177/ntvt.2015.02.14162

Inleiding

Pre-eclampsie ('zwangerschapsvergiftiging') is een ernstige complicatie van de zwangerschap. Het ziektebeeld wordt per definitie gekenmerkt door een hoge bloeddruk en proteïnurie, ontstaan na de twintigste week van de zwangerschap in eerder normotensieve vrouwen. Hoewel al in het oude Griekse rijk werd onderkend dat het karakteristieke beeld alleen tijdens de zwangerschap voorkwam, weten we heden ten dage nog maar weinig over de ontstaanswijze. Wel staat vast dat de placenta een hoofdrol speelt. Geboorte van de placenta is immers de enige curatieve behandelingsoptie van pre-eclampsie. Wereldwijd wordt 6-8% van de zwangerschappen door pre-eclampsie gecompliceerd. In Nederland ligt dit getal een stuk lager. Ongeveer 1-3% van de zwangeren in Nederland krijgt pre-eclampsie. Per jaar komt dat neer op 1.800-5.400 vrouwen. De aandoening komt 3 keer vaker voor bij vrouwen die voor het eerst zwanger zijn dan bij vrouwen die meerdere zwangerschappen hebben gehad. Slechts 10% van de vrouwen met pre-eclampsie ontwikkelt al vroeg symptomen, dat wil zeggen voor de 34 weken zwangerschap (Paruk en Moodly, 2000). Hypertensieve complicaties in de zwangerschap zijn een belangrijke oorzaak van perinatale morbiditeit en mortaliteit, kunnen ernstige maternale morbiditeit veroorzaken en vormen de belangrijkste oorzaak van maternale sterfte in Nederland.

Vroeger werd gedacht dat het kind de moeder vergiftigde; als het kind was geboren namen de klachten immers af.

Leerdoelen

Na het lezen van dit artikel kent u:

- de etiologie, pathogenese en gevolgen van pre-eclampsie;
- de behandelingsmogelijkheden van pre-eclampsie;
- de relatie tussen actieve parodontitis en pre-eclampsie.

Hier komt het woord 'zwangerschapsvergiftiging' vandaan. Nu weten we dat het de slecht functionerende placenta is die aan de basis ligt van het ziektebeeld. De afgelopen decennia is meer duidelijkheid gekomen over de oorzaak van pre-eclampsie en de relatie met andere ziektebeelden. Zo weten we bijvoorbeeld uit grote epidemiologische onderzoeken dat vrouwen die een pre-eclampsie hebben gehad, een verhoogd risico hebben op het krijgen van hart- en vaatziekten (Bellamy et al, 2007). Interessant is de associatie tussen pre-eclampsie en parodontitis, waarover recentelijk verschillende meta-analyses zijn verschenen. In deze bijdrage wordt daarom een overzicht gegeven van de belangrijkste medische aspecten van pre-eclampsie.

Casus

Een vrouw van 31 jaar is 29 weken zwanger en presenteert zich bij haar verloskundige met hoofdpijnklasten. Bij controle wordt een licht verhoogde bloeddruk van 150/95 mmHg gevonden en in de urine worden eiwitten aangetroffen. De vrouw wordt verwezen naar een gynaecoloog die haar in het ziekenhuis laat opnemen onder verdenking van pre-eclampsie. Als blijkt dat de urine inderdaad een ruime hoeveelheid eiwit bevat, is de diagnose pre-eclampsie rond. Dagelijks wordt het hartslagfrequentiepatroon van de foetus geregistreerd (cardiotocografie) om zijn conditie in de gaten te houden. Op de echo ziet de gynaecoloog dat de bloeddorstrooming van de navelstreng niet goed is en het gewicht van de foetus ver onder de gemiddelde waarde ligt. Na 2 dagen worden de hoofdpijnklasten van de vrouw erger en krijgt zij magnesiumsulfaat ter preventie van een eclamptisch insult. Ondanks de medicatie blijft haar bloeddruk stijgen en daarom wordt besloten de zwangerschap voortijdig te beëindigen door middel van een keizersnede. Het veel te vroeg geboren kind weegt slechts 760 gram en heeft veel zorg nodig op de intensive care van het kindziekenhuis. Moeder knapt binnen 2 dagen aardig op en mag na 6 dagen het ziekenhuis verlaten. Pas na ruim 10 onzekere weken mag haar zoontje naar huis.

Leeftijd: vrouwen > 40 jaar hebben ongeveer een 2 maal verhoogde kans

Pariteit: eerste zwangerschap bijna 3 maal verhoogde kans

Pre-eclampsie in de voorgeschiedenis: meer dan 7 maal verhoogde kans

Pre-eclampsie in de directe familie: bijna 3 maal verhoogde kans (moeder of zus)

Meerlingzwangerschap: bijna 3 maal verhoogde kans

Tijd tussen zwangerschappen: met elk jaar neemt de kans op pre-eclampsie ongeveer 12% toe

Medische problemen in de voorgeschiedenis:

- **Obesitas:** bij body mass index (BMI) > 30 bijna 2 maal verhoogde kans
- **Insulineafhankelijke diabetes:** bijna 4 maal verhoogde kans
- **Pre-existente hypertensie:** prevalentie onder jonge vrouwen met pre-eclampsie sterk verhoogd (12,1% t.o. 0,3%)
- **Nierziekten:** prevalentie onder jonge vrouwen met pre-eclampsie verhoogd (5,3% t.o. 1,8%)
- **Chronische auto-immuunziekten:** bijvoorbeeld systemische lupus erythematosus (SLE) (13-32% t.o. 3-5%)
- **Parodontitis:** 2 tot 4 maal verhoogde kans (wisselende resultaten in de onderzoeksliteratuur, enkele onderzoeken lieten geen associatie zien (Kunnen et al, 2007))

Tabel 1. Risicofactoren voor pre-eclampsie.

Pre-eclampsie

Definitie

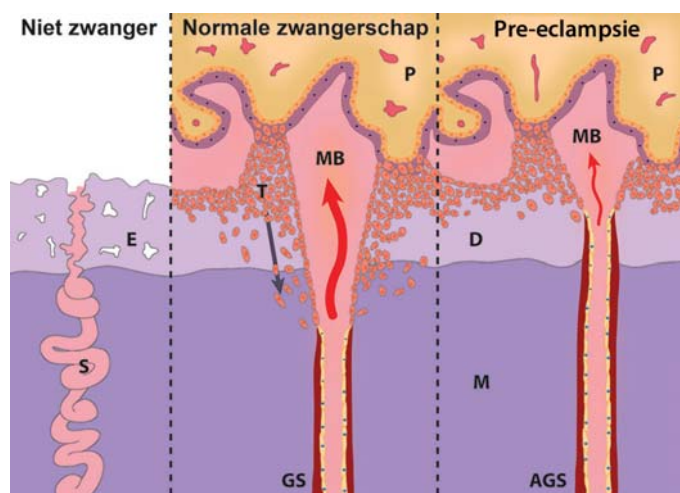
Bij de diagnose pre-eclampsie wordt uitgegaan van de definitie die wordt aanbevolen door de International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP) (Brown et al, 2001). Hierin wordt zwangerschapshypertensie gedefinieerd als een systolische bloeddruk van > 140 mmHg en/of diastolische bloeddruk > 90 mmHg na 20 weken zwangerschap, minimaal 2 maal gemeten bij een voorheen normotensieve vrouw. De bloeddruk is 3 maanden na de bevalling weer normaal. Pre-eclampsie is de combinatie van zwangerschapshypertensie en een uitscheiding van meer dan 300 mg eiwit in de urine per etmaal. Daarnaast kunnen lever- en nierstoornissen ontstaan. Ook neurologische afwijkingen en bloedingstoornissen kunnen de pre-eclampsie compliceren. Patiënten kunnen in de ernstigste gevallen epileptische aanvallen (eclampsie) en ernstige stollingsstoornissen ontwikkelen. Er wordt dan gesproken van een ernstige pre-eclampsie. Indien de diastolische bloeddruk niet hoger wordt dan 110 mmHg en er geen sprake is van de genoemde klachten en orgaanschade, spreken we van matige pre-eclampsie.

Risicofactoren

Vrouwen die voor de eerste maal zwanger zijn, hebben een 3 maal hogere kans op het ontwikkelen van pre-eclampsie. Er is ook een verhoogde kans als de moeder of zus van een zwangere vrouw een pre-eclampsie heeft doorgemaakt. Waarschijnlijk ligt hier een nog onbekende genetische oorzaak aan ten grondslag. Wanneer pre-eclampsie optreedt, is er ook een verhoogde kans op pre-eclampsie in de volgende zwangerschap (Van Rijn et al, 2006). Andere belangrijke risicofactoren zijn chronische hypertensie, chronische vaat- en nieraandoeningen, dislipidemie, systemische lupus erythematosus (SLE), antifosfolipidensyndroom, diabetes, obesitas, leeftijd > 40 jaar en mogelijk een aantal aandoeningen die worden gekenmerkt door trombofilie (zie tab. 1) (Duckitt en Harrington, 2005).

Etiologie

De oorzaak van pre-eclampsie is een niet optimale aanleg van een goed functionerende placenta. Bloedvaten die de placenta van bloed voorzien, worden spiraalarteriën genoemd, naar hun getordeerde verloop door de baarmoederwand en het baarmoederslijmvlies (afb. 1). Deze bloedvaten moeten zich aanpassen tot wijde en vasopressorresistente vaten die moeiteloos de uitwisseling van zuurstof en voedingsstoffen met de placenta faciliteren. Deze remodellering waarbij de gladde spiercelwand van het bloedvat verdwijnt, begint al vroeg in de zwangerschap, in de periode dat in het embryo de organogenese plaatsvindt. Gedurende deze periode wordt het embryo nog gevoed vanuit secreties van klieren in het baarmoederslijmvlies. Pas aan het einde van het eerste trimester start de bloeddorstroming vanuit de moeder door de placenta, wanneer de spiraalarteriën zich openen. In deze fase zijn de meeste primitieve organen van het embryo



Afb. 1. Ontwikkeling van de spiraalarteriën tijdens de normale zwangerschap en pre-eclampsie (AGS = abnormaal geremodelleerde spiraalarterie; D = decidua; E = endometrium; GS = geremodelleerde spiraalarterie; MB = maternaal bloed; P = placenta; S = spiraal arterie; T = trofoblast).

aangelegd, en de placenta en foetus kunnen beginnen aan een snelle groeispurt. Wanneer de spiraalarteriën zich niet goed hebben aangepast aan de zwangerschap zal dat op een zeker moment leiden tot zuurstoftekort en schade in de placenta die zich kan vertalen in problemen bij zowel moeder als kind. Verondersteld wordt dat schade in de placenta bij de moeder gegeneraliseerde endotheelschade veroorzaakt, door het vrijkomen van nog niet geïdentificeerde factoren die zich vanuit de placenta in de bloedsomloop verspreiden. Deze vaatschade veroorzaakt het multi-orgaanbeeld van pre-eclampsie. Schade in de placenta kan, wanneer de functionele reserves worden overschreden, ook zorgen voor groeivertraging en ontwikkelingsproblemen bij het kind. Pre-eclampsie gaat dan ook in een aanzienlijk deel van de gevallen gepaard met intra-uteriene groeivertraging.

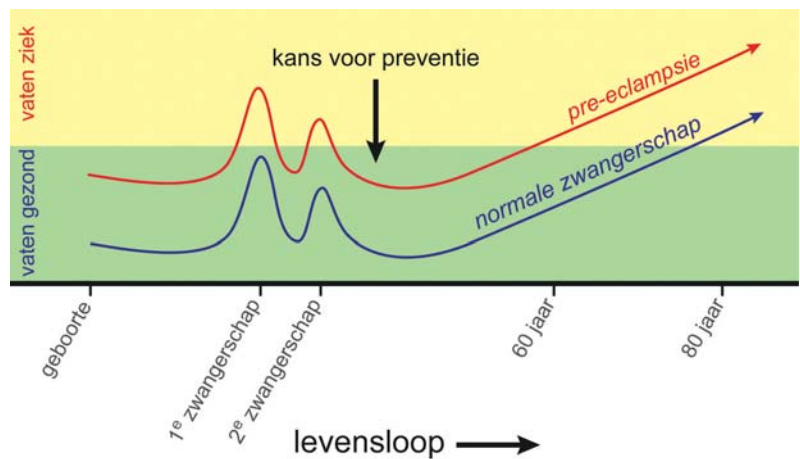
Symptomen

Naast hoge bloeddruk en proteïnurie kunnen de symptomen van pre-eclampsie zeer mild tot zeer ernstig zijn. Hoofdpijn, vage buikklachten, oedemen, tintelingen, visusproblemen en misselijkheid/braken zijn klachten die passen bij pre-eclampsie. Een belangrijke beeld dat pre-eclampsie kan compliceren is het HELLP-syndroom (hemolysis elevated-liver-enzymes and low-platelet-count-syndroom) waarbij de meeste patiënten zich ziek voelen met vaak ernstige bovenbuikpijnen. In zeer zeldzame gevallen kunnen convulsies optreden die zich uiteten in een tonisch-clonische aanval. Er wordt dan gesproken van eclampsie. Verschillende organen kunnen bij het ziektebeeld zijn betrokken. Reversibele schade aan de nieren resulteert in een verlaagde urineproductie (oligurie), proteïnurie en een verhoogd creatinine. Verhoogde transaminasen (leverenzymen) duiden op betrokkenheid van de lever, en hematologisch zijn een tekort aan bloedplaatjes en bloedafbraak uitingen van het ziektebeeld. Voortijdige loslating van de placenta (abruptio placentae), longoedeem en foetale groeiachterstand kunnen pre-eclampsie verder compliceren. Het beeld bij pre-eclampsie van endotheelschade bij verschillende organen kan zich in een eindstadium uiteten in een gedissemineerde intravasale stolling met vaak zeer hoge morbiditeit en mortaliteit.

Behandeling

De enige curatieve optie voor pre-eclampsie is tot op heden het afbreken van de zwangerschap en het voortijdig geboren laten worden van het kind. De huidige behandeling richt zich dan ook in het bijzonder op preventie van verdere maternale complicaties door het verlagen van de bloeddruk, het voorkomen van (eclamptische) insulden en de voorbereiding van het kind op vroeggeboorte.

Indien sprake is van een matig ernstige pre-eclampsie wordt de behandeling meestal klinisch uitgevoerd en zal vooral bestaan uit medicamenteuze bloeddrukverlaging.



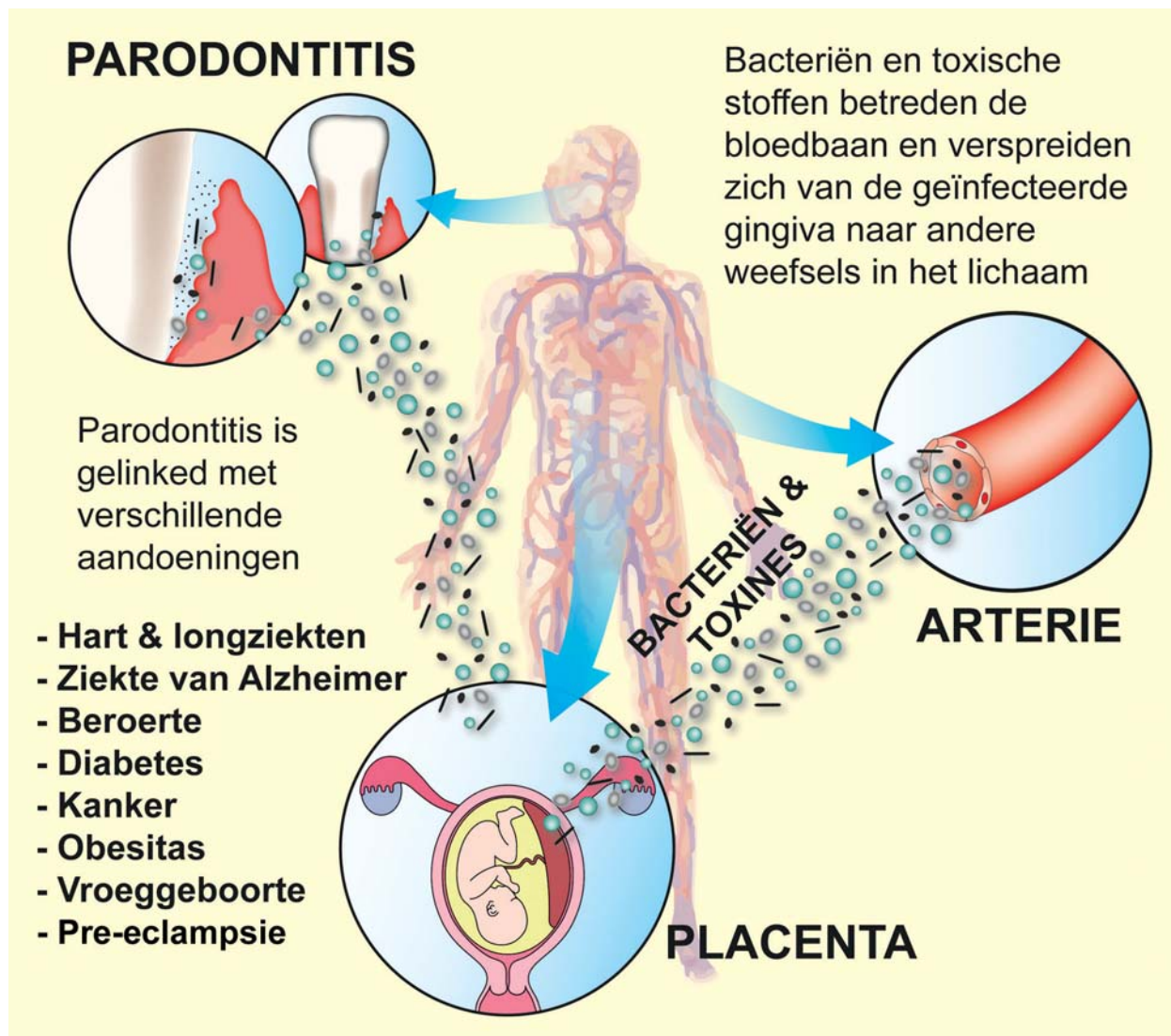
Afb. 2. Pre-eclampsie is een cardiovasculaire aandoening die het risico verhoogt op pre-eclampsie in een volgende zwangerschap en op cardiovasculaire ziekten later in het leven (bewerking van Sartar en Greer, 2002).

Omdat bloeddrukverlagende medicijnen via de placenta ook het kind bereiken, is niet ieder geneesmiddel geschikt. Bij ernstige pre-eclampsie zal naast bloeddrukverlagende middelen worden gekozen voor magnesiumsulfaat ter preventie van een eclamptisch insult (Altman et al, 2002). Wanneer onder deze medicamenteuze behandeling moeder en kind stabiel blijven, adviseert de richtlijn van de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG) de zwangerschap tot 37 weken voort te zetten en dan de baring in te leiden. Eerder ingrijpen is noodzakelijk wanneer onder maximaal medicamenteus beleid veranderingen in de conditie van moeder of kind daarom vragen. Dan is inleiden van de bevalling niet altijd mogelijk en veel zwangerschappen eindigen dan ook met een keizersnede (sectio caesarea). Als wordt verwacht dat de zwangerschap voor een termijn van 34 weken moet worden beëindigd, zal ervoor worden gekozen de longrijping van het kind te bevorderen door het toedienen van corticosteroiden aan de moeder.

Na de bevalling is het mogelijk dat de bestaande pre-eclampsie kortdurend verergert. Adequate bloeddrukbehandeling en preventie van eclamptische insulden zijn dan ook geboden. Aangezien het kind nu is geboren, is hiervoor een breder arsenaal aan medicatie beschikbaar en de symptomen van pre-eclampsie zullen dan ook in de meeste gevallen snel verdwijnen.

Prognose

Tekenen van orgaanschade verdwijnen over het algemeen vrij snel na de bevalling. Leverwaarden herstellen zich en de proteïnurie verdwijnt. De prognose na een laat optredende pre-eclampsie (> 34 weken) is zeer gunstig en de kans op herhaling in de volgende zwangerschap is klein. Bij een vroeg optredende pre-eclampsie (< 34 weken) is de herhalingskans groter: rond 25%. Sommige vrouwen blijven concentratiestoornissen houden en het posttraumatisch stresssyndroom (PTSS) komt frequenter voor. Recent onderzoek laat zien dat bijna 13% van de patiënten met vroege pre-eclampsie 6 weken post partum last heeft van PTSS ten opzichte van 3% na een normale zwangerschap (Stramrood et al, 2011).



Afb. 3. Parodontitis is gerelateerd aan verschillende aandoeningen, waaronder pre-eclampsie.

In de afgelopen jaren is het duidelijk geworden dat het risico op hart- en vaatziekten bij deze vrouwen is verhoogd. Een groot epidemiologisch onderzoek liet zien dat naarmate de zwangerschap naast pre-eclampsie ook nog met een groeivertraging of zelfs perinatale sterfte van het kind werd gecompliceerd, de kans op hart- en vaatziekten verder toenam. Na vroege pre-eclampsie is de kans op een myocardinfarct tot bijna 8 keer hoger (Bellamy et al, 2007). Gedacht wordt dat een gedeelte pathofysiologische basis ten grondslag ligt aan het ontstaan van zowel pre-eclampsie als hart- en vaatziekten. Dit idee wordt kracht bijgezet door recent onderzoek waaruit blijkt dat het risico op hart- en vaatziekten post partum hoger is bij vrouwen die pre-eclampsie hebben gehad dan bij vrouwen die een normale zwangerschap hebben doorgemaakt (Van Rijn et al, 2013). Erkenning van pre-eclampsie als een cardiovasculair incident vroeg in het leven is belangrijk, want dat biedt een kans voor vroege preventieve strategieën om hart- en vaatziekten op latere leeftijd te voorkomen (afb. 2) (Sattar et al, 2002).

Parodontitis en pre-eclampsie

Parodontale aandoeningen komen niet alleen vaker voor

tijdens de zwangerschap, maar lijken ook een rol te spelen bij het ontstaan van pre-eclampsie (Kunnen et al, 2007). Gedacht wordt dat tandenpoetsen of zelfs het kauwen van voedsel aan bacteriën uit de mondholte toegang verschaft tot de bloedbaan, die vervolgens via de systemische circulatie de placenta kunnen koloniseren (afb. 3). Dit lijkt bij iedere normale zwangerschap te gebeuren. In een recent onderzoek bleken alle 320 onderzochte placenta's bacteriën te bevatten. De placenta herbergt een uniek microbiom dat het meest lijkt op de samenstelling van bacterieflora in de mondholte (Aagaard et al, 2014). Het placentamicrobiom lijkt invloed te hebben op de groei en gezondheid van de foetus.

Verschuillende epidemiologische onderzoeken laten een positieve correlatie zien tussen actieve parodontitis en pre-eclampsie (Kunnen et al, 2007). Uit recent onderzoek bleek dat parodontitisgeassocieerde bacteriën, zoals de gramnegatieve micro-organismen *Porphyromonas gingivalis* (Pg), *Tannerella forsythia* (Tf) en *Treponema denticola* (Td) vaker worden aangetroffen in placenta's van vrouwen met pre-eclampsie vergeleken met gezonde zwangeren. Het potentiële gevaar van deze bacteriën voor de ontwikkeling van de placenta is aangetoond in dierexperimentele onder-

zoeken. Muizen en ratten met *Porphyromonas gingivalis*-infectie van de placenta lieten foetale groeivertraging, verminderde spiraalarterieremodellering en vaatontsteking in de placenta zien (Lin et al, 2003).

Mechanistische onderzoeken tonen aan dat *Porphyromonas gingivalis* trofoblast (placenta)cellen kan binnendringen en zo belangrijke processen in de placenta negatief kan beïnvloeden. De celdeling van trofoblasten wordt geremd en er treedt inductie van celdood op (Inaba et al, 2009). Verder kan in de placenta de vascularisatie worden aangetast. Infectie met *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola* of *Porphyromonas gingivalis* induceert een ontstekingsreactie in de endotheelcellen van de vaatwand, die leidt tot vaatschade. Het is dan ook zeer wel mogelijk dat orale bacteriën geassocieerd met parodontale ziekten kunnen bijdragen aan het ontstaan of verergeren van pre-eclampsie door disregulatie van trofoblast en endotheelcelfunctie gedurende de vroege zwangerschap.

Slotbeschouwing

Pre-eclampsie is nog altijd een van de belangrijkste oorzaken van morbiditeit en mortaliteit van zowel moeder als kind in de periode van zwangerschap en geboorte. In recente jaren is duidelijk geworden dat er ook levenslange gezondheidsimplicaties zijn voor moeder en kind. De etiologie van pre-eclampsie is nog altijd niet opgehelderd, hoewel vaststaat dat stoornissen van de vroege ontwikkeling van de placenta een grote rol spelen. Dat gegeven maakt wetenschappelijk onderzoek naar de etiologie van pre-eclampsie ook zo moeilijk: de jonge placenta is weinig toegankelijk voor onderzoek. Er is vanwege de mogelijke rol van parodontitis in de etiologie van pre-eclampsie gesuggereerd dat mondhygiëne en tandheelkundige zorg van groot belang zijn in de periconceptionele periode.

Een gerandomiseerd onderzoek waarin dit wordt aangetoond ontbreekt vooralsnog en lijkt een zeer grote uitdaging vanwege de relatief lage incidentie van pre-eclampsie.

Literatuur

- * Aagaard K, Ma J, Antony KM, Ganu R, Petrosino J, Versalovic J. The placenta harbors a unique microbiome. *Sci Transl Med* 2014; 6: 237.
- * Altman D, Carroli G, Duley L, et al. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 359: 1877-1890.
- * Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams DJ. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007; 335: 974.
- * Brown MA, Lindheimer MD, Swiet M de, Assche A van, Moutquin JM. The classification and diagnosis of the hypertensive disorders of pregnancy: statement from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). *Hypertens Pregnancy* 2001; 20: IX-XIV.
- * Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ* 2005; 330: 565.
- * Inaba H, Kuboniwa M, Bainbridge B, et al. *Porphyromonas gingivalis* invades human trophoblasts and inhibits proliferation by inducing G1 arrest and apoptosis. *Cell Microbiol* 2009; 11: 1517-1532.

- * Kunnen A, Blaauw J, Doormaal JJ van, et al. Women with a recent history of early-onset pre-eclampsia have a worse periodontal condition. *J Clin Periodontol* 2007; 34: 202-207.
- * Lin D, Smith MA, Champagne C, Elter J, Beck J, Offenbacher S. *Porphyromonas gingivalis* infection during pregnancy increases maternal tumor necrosis factor alpha, suppresses maternal interleukin-10, and enhances fetal growth restriction and resorption in mice. *Infect Immun* 2003; 71: 5156-5162.
- * Paruk F, Moodley J. Maternal and neonatal outcome in early- and late-onset pre-eclampsia. *Semin Neonatol* 2000; 53: 197-207.
- * Rijn BB van, Hoeks LB, Bots ML, Franx A, Bruinse HW. Outcomes of subsequent pregnancy after first pregnancy with early-onset pre-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195: 723-728.
- * Rijn BB van, Nijdam ME, Bruinse HW, et al. Cardiovascular disease risk factors in women with a history of early-onset pre-eclampsia. *Obstet Gynecol* 2013; 121: 1040-1048.
- * Sattar N, Greer IA. Pregnancy complications and maternal cardiovascular risk: opportunities for intervention and screening? *BMJ* 2002; 325: 157-160.
- * Stramrood CA, Wessel I, Doornbos B, et al. Posttraumatic stress disorder following pre-eclampsia and PPROM: a prospective study with 15 months follow-up. *Reprod Sci* 2011; 18: 645-653.

Summary

Pre-eclampsia

Pre-eclampsia or toxemia of pregnancy is a multi-organ disorder in the second half of pregnancy. Approximately 1-3% of all pregnancies in the Netherlands are complicated by this condition. The disease is characterised by vascular damage resulting in hypertension and proteinuria with high morbidity for both mother and child. The underlying cause is a poorly developed placenta. To date the only real treatment comprises medicinal protection against complications and the disorder can be cured only through termination of pregnancy. Complications range from severe hypertension to maternal mortality due to cerebral haemorrhage. Long-term consequences can be severe for both mother and child. For instance, the risk of cardiovascular disease in mothers in later life is significantly increased. Many risk factors have been identified, including diabetes, BMI and an age of above 40. The association between periodontal disease and pre-eclampsia emphasises the importance of good oral hygiene in the periconceptional period.

Bron

E.D. Post Uiterweer, J.H.W. Veerbeek, A. Franx

Uit de afdeling Verloskunde, divisie Vrouw en Baby, van het Universitair Medisch Centrum Utrecht

Datum van acceptatie: 3 juli 2014

Adres: prof. dr. A. Franx, UMC Utrecht, Lundlaan 6, 3584 EA Utrecht
a.franx-2@umcutrecht.nl

Verantwoording

De auteurs E.D. Post Uiterweer en J.H.W. Veerbeek hebben evenveel bijgedragen aan het schrijven van dit artikel.