

Het maternale brein: oorzaken van eclampsie en de langetermijengevolgen

A.M. Aukes, M.N. van IJsselmuiden, M.J. Wiegman, I.R. Postma,
T.R. van Veen, N. Roos, A.M. van der Graaf en G.G. Zeeman

Achtergrond eclampsie en het posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES)

De meest gevreesde complicatie bij pre-eclampsie is de betrokkenheid van de hersenen, zoals eclampsie, cerebraal oedeem of bloedingen. In Nederland is de incidentie van eclampsie 6,2 per 10.000 geboorten met een maternale sterfteratio van 1 op de 74 vrouwen.¹ Cerebrale complicaties zijn veruit de belangrijkste oorzaak van maternale sterfte bij hypertensieve aandoeningen in Nederland.²

Wat zich exact in de hersenen van vrouwen met eclampsie afspeelt, is nog steeds onopgehelderd. Met behulp van beeldvorming is hierin meer inzicht verkregen waarbij T2 diffusie-gewogen FLAIR *magnetic resonance imaging* (MRI) de meeste informatie geeft. In de eerste dagen na een eclamptisch insult wordt nagenoeg altijd vasogeen oedeem (extracellulaire vochtphoping) gezien, voornamelijk symmetrisch in de pariëto-occipitale kwabben. Ruim 20% van de eclamptische vrouwen heeft daarnaast ook tekenen van cytotoxisch oedeem dat, in tegenstelling tot vasogeen oedeem, irreversibel wordt geacht en geassocieerd is met celdood/weefselverlies.^{3,4}

De specifieke constellatie van symptomen en radiologische bevindingen bij eclampsie werden in 1996 als eerste door Hinchey et al. onderkend als de klinische entiteit, het *reversible posterior leucoencephalopathy syndrome*, ook wel het *posterior reversible encephalopathy syndrome* (PRES) genoemd.⁵ De klinische symptomen en het specifieke radiologische beeld zijn de enige diagnostische criteria voor PRES en gaan samen met een acute, veelal milde verhoging van de bloeddruk en enige vorm van endotheeldisfunctie. PRES kan, behalve bij eclampsie, buiten de zwangerschap optreden bij een grote verscheidenheid aan patiënten, bijvoorbeeld tijdens behandeling met immunosuppressiva of chemotherapie en ook bij verschillende auto-immuunaandoeningen.⁵

Pathofysiologie PRES

De meest plausibele verklaring voor de ontwikkeling

van PRES is het verlies van de cerebrale autoregulatie die normaal gesproken strikt gereguleerd is. Mogelijk spelen hierbij factoren zoals oxidatieve stress en pro-inflammatoire cytokinen een rol. Endotheeldisfunctie en een acute stijging van de bloeddruk zorgen ervoor dat de bovengrens van de cerebrale autoregulatie wordt overschreden. Geforceerde vasodilatatie en verhoogde hydrostatische druk leiden vervolgens tot lokale cerebrale hyperperfusie. Door toename van de permeabiliteit van de bloed-hersenbarrière en extravasatie van plasma en moleculen ontstaat vasogeen oedeem.⁶ In geval van ernstige oedeemvorming kan verminderde cerebrale weefselperfusie optreden, met als gevolg hypoxie en ischemie en uiteindelijk cytotoxisch oedeem met weefselverlies.^{3,4} Als de bloeddruk weer binnen de normale autoregulatiegrenzen valt en de endotheeldisfunctie is hersteld, verdwijnt het neurologisch beeld en lost het vasogeen oedeem geleidelijk op.

Pathofysiologie van eclampsie: waarom zijn de hersenen tijdens zwangerschap vatbaar voor PRES?

Diermodellen

Aangezien de mogelijkheden om de invloed van zwangerschap, en specifiek pre-eclampsie, op de cerebrale vasculatuur te onderzoeken in humane studies zeer beperkt zijn, is de focus gericht op dierexperimentele studies tijdens zowel de fysiologische zwangerschap als in diermodellen voor pre-eclampsie. Zoals hierboven beschreven, wordt gedacht dat de cerebrale autoregulatie een belangrijke rol speelt bij het ontstaan van eclampsie. Uit in vitro en in vivo dierexperimentele studies komt naar voren dat tijdens de normale zwangerschap aanpassingen in de cerebrale vasculatuur optreden die kunnen predisponeren tot verlies van cerebrale autoregulatie, disruptie van de bloed-hersenbarrière, vorming van cerebraal oedeem en, dientengevolge, eclampsie.^{7,8} In ons lab wordt momenteel gewerkt met het endotoxinepre-eclampsie-model. Hierbij worden zwantere ratten geïnfundeed met een ultra lage dosis

lipopolysaccharide (LPS).⁹ Hoewel dit onderzoek nog gaande is, lijken eerste resultaten in overeenstemming met de eerdere studies in andere dierexperimentele modellen voor pre-eclampsie. Zo lijkt de a. cerebri posterior geen beschermende aanpassingen te vertonen in respons op experimentele milde pre-eclampsie en ontstaat er geforceerde dilatatie bij lagere intravasculaire druk in vergelijking met niet-zwangere ratten en zwangere ratten met een ongecompliceerde zwangerschap.¹⁰ Dit suggereert dat circulerende factoren en endotheeldisfunctie bij pre-eclampsie predisponeren tot doorbraak van cerebrale autoregulatie en het ontwikkelen van eclampsie tijdens acute bloeddrukstijging.

Transcraniële doppler

Hoewel invasief onderzoek naar de cerebrale autoregulatie tijdens de humane zwangerschap niet mogelijk is, kan toch door middel van transcraniële doppler (TCD) inzicht verkregen worden in de cerebrale hemodynamiek, een ander speerpunt in de onderzoekslijn. Door middel van TCD is bijvoorbeeld aangetoond dat de cerebrale bloedstroomsnelheid en cerebrale perfusiedruk toegenomen zijn bij vrouwen met ernstige pre-eclampsie en dat vrouwen met een verhoogde perfusiedruk vaker cerebrale symptomen als hoofdpijn, visuele problemen en cognitieve afwijkingen hebben.¹¹ Een nieuwe techniek, waarbij TCD en continue bloeddrukmeting (plethysmografie) gecombineerd worden, maakt het mogelijk inzicht te krijgen in de cerebrale autoregulatie.¹² Deze techniek wordt momenteel voornamelijk bij traumatisch hersenletsel toegepast en is nog niet eerder uitgebreid in de obstetrie gebruikt. Met deze methode kan de cerebrale hemodynamica bij normotensieve en hypertensieve zwangeren worden geëvalueerd en zijn inmiddels verscheidene studies opgezet die bijvoorbeeld het cerebrovasculaire effect van veelgebruikte medicatie in de obstetrie evalueert.¹³ Begrip van deze effecten kan helpen de cerebrale pathofysiologie en behandelingsopties van pre-eclampsie te begrijpen en optimaliseren.

Neuro-inflammatoire markers

Een ander speerpunt in de onderzoekslijn is de rol van neuro-inflammatoire markers, zoals S100B, en markers voor cerebrale endotheeldisfunctie in zowel diermodellen als humaan onderzoek.¹⁴ Er zijn aanwijzingen dat in niet-zwangere klinische omstandigheden die gepaard gaan met verstoring van de bloed-hersenbarrière, de concentratie van deze markers in het perifere bloed verhoogd is.¹⁵ De belangrijkste onderzoeksvraag is of bepaling van de concentratie van deze biomarkers in het perifere bloed een indicator zou kunnen zijn voor dreigende neurologische betrokkenheid in zwangerschapsgerateerde hypertensie en andere neurologische complicaties, voordat klinische symptomen evident zijn.

Gevolgen van eclampsie/preeclampsie voor het brein

Eclampsie

Tot voor kort werd gedacht dat een vrouw na pre-eclampsie en eclampsie, mits er geen cerebrale bloedingen waren ontstaan, volledig klinisch herstel kan verwachten. Een deel van de vrouwen met eclampsie rapporteert echter specifieke cognitieve problemen met betrekking tot het geheugen, concentratie en soms ook visus tijdens poliklinische follow-up. Tot voor kort waren er geen aanwijzingen voor een structurele oorzaak van deze klachten en werden ze toegeschreven aan het nieuwe moederschap dan wel een traumatische ervaring met betrekking tot de (pre-)eclamptische zwangerschap. Echter, recente onderzoeken hebben laten zien dat vrouwen circa twee maanden na een zwangerschap gecompliceerd door eclampsie in een kwart van de gevallen cerebrale infarcten vertonen op MRI-scans^{3,4} en dat zij enkele jaren na de zwangerschap vaker en meer cerebrale wistestoflaesies vertonen op MRI-scans dan vrouwen na een gezonde zwangerschap.¹⁶ Vooral als er twee of meer insulten optraden, zijn de laesies ernstiger. Over de oorzaak van deze laesies wordt gedacht dat zij mogelijk een gevolg van PRES zijn, hoewel niet zeker is of dergelijke laesies vóór het optreden van de hypertensieve zwangerschap reeds bestonden. Deze bevindingen impliceren dat vrouwen die eclampsie doormaakten, mogelijk geen volledig klinisch herstel kunnen verwachten.

Gemiddeld zeven jaar na de indexzwangerschap scoorden vrouwen na eclampsie significant slechter op een vragenlijst voor subjectief cognitief functioneren dan vrouwen na een ongecompliceerde zwangerschap.¹⁷ Ook was de score slechter naarmate er meerdere insulten waren opgetreden. Uit een follow-upstudie door middel van een telefonisch interview dat werd afgenomen ten minste zes maanden na een zwangerschap gecompliceerd door eclampsie, bleek 22% van de vrouwen nog geheugen- en concentratieproblemen te ervaren.¹⁸ Terwijl objectief neurocognitief onderzoek nog lopende is, werd in een recent onderzoek van Postma et al. gekeken naar volgehouden aandacht en executief functioneren bij vrouwen die jaren geleden eclampsie doormaakten. Tegen verwachting in werden geen verschillen gezien met controlepersonen of vrouwen die pre-eclampsie doormaakten.¹⁹ Hoewel vrouwen die eclampsie doormaakten meer cognitieve problemen rapporteerden, is het anno 2011 onbekend of en in welke mate deze problemen te objectiveren zijn en of deze geassocieerd zijn met de aangetoonde structurele cerebrale wistestoflaesies. Er is hierbij klinisch gezien mogelijk sprake van een meer subtiele hersenbeschadiging, die wellicht niet zo snel wordt opgemerkt. Het is dan ook te vroeg om patiënten hieromtrent nuttig te counselen. Vervolgstudie is gericht op gro-

tere groepen, ook bij hen die alleen pre-eclampsie doormaakten, waarbij met name ook naar taken wordt gekeken waarbij de pariëto-occipitale hersengebieden specifiek een rol spelen, omdat dit een veelvoorkomende locatie is van de gevonden wittestofafwijkingen. Pariëto-occipitale regio's spelen onder andere een rol in (visuo)spatiële oriëntatie, objectlokalisatie, aandacht en visuele perceptie.

Pre-eclampsie

Uit nog ongepubliceerd onderzoek van onze groep in een groot cohort vrouwen die pre-eclampsie doormaakten (zonder eclampsie) blijkt dat zij gemiddeld zeven jaar na de indexzwangerschap ook vaker cerebrale wittestoflaesies vertonen op MRI vergeleken met vrouwen na een normotensieve zwangerschap.²⁰ De oorzaak hiervan zou onopgemerkte kenmerken van PRES ten tijde van de pre-eclamptische zwangerschap kunnen zijn, hoewel hiervoor in deze groep geen bewijs is gevonden. Ook kan het gaan om pre-existente laesies welke vóór de indexzwangerschap al bestonden. Evenwel bleek dat in deze groep vrouwen ten tijde van het follow-uponderzoek significant vaker chronische hypertensie kon worden vastgesteld en dat vooral bij deze vrouwen vaker cerebrale wittestoflaesies gevonden werden. Ook de vrouwen met een vroege ernstige pre-eclampsie hadden vaker en ernstigere laesies. Het is dan ook waarschijnlijk dat in deze groep vrouwen de wittestofafwijkingen een vroege uiting zijn van het verhoogd risico op hart- en vaatziekten, vooral de subgroep met vroege pre-eclampsie. Het is dan ook de vraag of deze cerebrale wittestoflaesies bij vrouwen na pre-eclampsie en eclampsie louter moeten worden toegeschreven aan de hypertensieve zwangerschap (PRES) of dat zij vaker gezien worden omdat zij een risicomarker zijn voor zowel pre-eclampsie als latere cardio- en cerebrovasculaire ziekten.²¹

Kleine pilotstudies van Nederlandse bodem bij vrouwen die pre-eclampsie (zonder eclampsie) doormaakten, geven ook in deze groep indicatie voor mogelijke neurocognitieve gevolgen.^{22,23} Deze problemen zouden echter ook gerelateerd kunnen zijn aan verwerkingsproblemen, wat gepaard kan gaan met stemmingsproblemen zoals depressie en posttraumatische stressstoornis evenals psychosociale problematiek, hoewel het onduidelijk blijft wat oorzaak en gevolg is.^{24,25} Uit de literatuur is bekend dat wittestofafwijkingen in de oudere populatie gepaard gaan met veroudering en cognitieve achteruitgang. In de Rotterdam Scan Study zijn de locatie en ernst van laesies bij een populatie van ouderen gerelateerd aan neuropsychologische meetinstrumenten. De ernst van de laesies hing samen met slechtere prestaties.²⁶

Visusgerelateerde problematiek

Omdat tijdens de acute fase van eclampsie (PRES)

cerebraal oedeem in met name de pariëto-occipitale gebieden wordt waargenomen, is de meest voorkomende visuele afwijking in de acute fase van eclampsie (PRES) corticale blindheid. Maar ook homonieme hemianopsieën, visueel neglect en wazig zien kunnen voorkomen. Bij het merendeel van de eclamptische patiënten herstelt de visus zich binnen afzienbare tijd. Er zijn echter casus beschreven waar gezichtsvelddefecten (vooral hemianopsie) of vermeende corticale blindheid nog jaren na de acute fase van eclampsie of niet-zwangerschapsgerelateerde PRES aanwezig zijn.²⁷ Deze gezichtsvelduitval lijkt gerelateerd te zijn aan persisterende laesies of infarctering van de visuele cortex.

Aangezien de eerder beschreven MRI-studies aantoonde dat vrouwen na het doormaken van eclampsie vaker cerebrale wittestoflaesies vertonen dan gezonde controlepersonen, is het mogelijk dat bij deze vrouwen sprake is van onbewuste gezichtsvelduitval. Dit zou een mogelijke additionele verklaring kunnen zijn voor persisterende klachten als slecht concentratievermogen, beperkte aandachtspanne en andere neurocognitieve beperkingen welke vrouwen die eclampsie doormaakten rapporteren. In een pilotstudie konden door middel van perimetrie voortsnog echter geen evidente gezichtsvelddefecten worden aangetoond bij vrouwen die eclampsie hebben doorgemaakt.²⁸

Conclusies

Enkele conclusies kunnen voorzichtig getrokken worden uit deze lopende onderzoeken. Zwangerschap induceert veranderingen in de cerebrale vasculatuur waardoor deze vatbaar wordt voor verlies van autoregulatie en doorbraak van de bloed-hersenbarrière tijdens een toename in de bloeddruk en generaliseerde endotheelceldisfunctie. Niet-invasieve humane studies zijn gaande om inzicht te krijgen in de cerebrale autoregulatie tijdens zwangerschap waardoor het in de toekomst wellicht mogelijk is om vrouwen die risico lopen op verlies van cerebrale autoregulatie, dus eclampsie (PRES), vroegtijdig te identificeren.

Verder blijkt dat het paradigma dat eclamptische insulden onschuldig zijn zo lang geen hersenbloeding optreedt, verworpen zou moeten worden. Dit geldt wellicht ook voor vrouwen na vroege ernstige pre-eclampsie. Er zijn voorzichtige aanwijzingen voor structurele en functionele cerebrale problematiek na een zwangerschap met eclampsie. Dit benadrukt het belang van preventie van (het herhalen) van insulden door middel van magnesiumsulfaat. Ook is het van belang om te benadrukken dat het herkennen en erkennen van klachten met betrekking tot cognitieve functies na een zwangerschap met eclampsie en eventueel verwijzing voor neurocognitief onderzoek van grote betekenis kan zijn voor de patiënt en haar

functioneren, ook al is de oorzaak-gevolgrelatie tot op heden onvoldoende helder. Tot slot dient de behandelende gynaecoloog te beseffen dat pre-eclampsie, met name vroege pre-eclampsie, gezien moet worden als een risicomarker voor het optreden van cardio- en cerebrovasculaire ziekten later in het leven. Deze vrouwen zouden bij voorkeur consequent en regelmatig gecontroleerd en zo nodig preventief behandeld moeten worden op risicofactoren voor hart- en vaatziekten post partum. Veel onderzoek op dit gebied is momenteel mondiaal aan de orde.

Literatuur

- Zwart JJ, Richters A, Öry F, Vries JIP de, Bloemenkamp KWM, Roosmalen J van. Eclampsia in the Netherlands. *Obstet Gynecol* 2008;112:820-7.
- Schutte JM, Steegers EA, Schuitemaker NW, et al. Netherlands Maternal Mortality Committee. Rise in maternal mortality in the Netherlands. *BJOG* 2010;117:399-406.
- Zeeman GG, Fleckenstein JL, Twickler DM, Cunningham FG. Cerebral Infarction in eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:714-20.
- Loureiro R, Leite CC, Kahhale S, et al. Diffusion imaging may predict reversible brain lesions in eclampsia and severe preeclampsia: initial experience. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:1350-5.
- Hinchey J, Chaves C, Appignani B, et al. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *N Engl J Med* 1996;334:494-500.
- Cipolla MJ, Vitullo L, Delance N, Hammer E. The cerebral endothelium during pregnancy: a potential role in the development of eclampsia. *Endothelium* 2005;12:5-9.
- Aukes AM, Vitullo L, Zeeman GG, Cipolla MJ. Pregnancy prevents hypertensive remodeling and decreases myogenic reactivity in posterior cerebral arteries in Dahl salt-sensitive rats: a role in eclampsia? *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007;292:H1071-H1076.
- Wiegman MJ, Cipolla MJ. Pregnancy increases blood-brain barrier permeability coefficient (Lp) to Lucifer Yellow: role of estrogen. *Reprod Sci* 2008;15:S89A (abstract).
- Faas MM, Schuiling GA, Baller JF, Visscher CA, Bakker WW. A new animal model for human preeclampsia: ultra-low-dose endotoxin infusion in pregnant rats. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:158-64.
- Wiegman MJ, Graaf AM, Zeeman GG, et al. Structure and function of posterior cerebral arteries in a preeclampsia rat model. *Pregnancy Hypertension* 2010;1:S62 (abstract).
- Belfort MA, Clark SL, Sibai B. Cerebral hemodynamics in preeclampsia: cerebral perfusion and the rationale for an alternative to magnesium sulfate. *Obstetrical Gynecological Survey* 2006;6:655-65.
- Panerai RB. Transcranial Doppler for evaluation of cerebral autoregulation. *Clin Auton Res* 2009;19:197-211.
- Veen TR van, Belfort MA, Zeeman GG. The effect of low dose oxytocin infusion on cerebral hemodynamics in pregnant women. *Am J Perinatol* 2011; in press.
- Ijsselmuiden MN van, Wiegman MJ, Zeeman GG, Faas MM. Is S100B increased in a rat model for preeclampsia? *Pregnancy Hypertension* 2011: in press.
- Piskunov AK. Neuroinflammation biomarkers. *Neurochemical Journal* 2010;4:55-63.
- Aukes AM, Groot JC de, Aarnoudse JG, Zeeman GG. Brain lesions several years after eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:504.e1-5.
- Aukes AM, Wessel I, Dubois AM, Aarnoudse JG, Zeeman GG. Self-reported cognitive functioning in formerly eclamptic women. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:365-6.
- Andersgaard AB, Herbst A, Johansen M, Borgstrom A, Bille AG, Oian P. Follow-up interviews after eclampsia. *Gynecol Obstet Invest* 2009;67:49-52.
- Postma IR, Wessel I, Aarnoudse JG, Zeeman GG. Neurocognitive functioning in women with a history of eclampsia: executive functioning and sustained attention. *Am J Perinatol* 2010;27:685-90.
- Aukes AM, Groot JC de, Sanwikarja GS, Aarnoudse JG, Zeeman GG. Preeclampsia, a risk factor for cerebral lesions? *Pregnancy Hypertension* 2010;Suppl 1: S8 (abstract).
- Wilson BJ, Watson MS, Prescott GJ, et al. Hypertensive diseases of pregnancy and risk of hypertension and stroke in later life: results from cohort study. *BMJ* 2003;326:845.
- Brusse I, Duvekot J, Jongerling J, Steegers E, De Koning I. Impaired maternal cognitive functioning after pregnancies complicated by severe pre-eclampsia: a pilot case-control study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008;87:408-12.
- Baecke M, Spaanderman ME, Werf SP van der. Cognitive function after pre-eclampsia: an explorative study. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 2009;30:58-64.
- Pampus MG van, Wolf H, Weijmar Schultz WC, Neeleman J, Aarnoudse JG. Posttraumatic stress disorder following preeclampsia and HELLP syndrome. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 2004;25:183-7.
- Engelhard IM, Rij M van, Boullart I, et al. Posttraumatic stress disorder after pre-eclampsia: an exploratory study. *Gen Hosp Psychiatry* 2002;24:260-4.

26. Groot JC de, Leeuw FE de, Oudkerk M, Hofman A, Jolles J, Breteler MM. Cerebral white matter lesions and subjective cognitive dysfunction: the Rotterdam Scan Study. *Neurology* 2001;56:1539-45.
27. Moseman CP, Shelton S. Permanent blindness as

- a complication of pregnancy-induced hypertension. *Obstet Gynecol* 2002;100:943-5.
28. Wiegman MJ, Graaf AM van der, Roos NM, Jansonius NM, Aarnoudse JG, Zeeman GG. Visual field defects after eclampsia. *Pregnancy Hypertension* 2010;1:S62(abstract).

Samenvatting

Cerebrale complicaties, waaronder eclampsie, liggen het vaakst ten grondslag aan maternale sterfte bij hypertensieve aandoeningen. Recent proefdieronderzoek heeft nieuwe inzichten gegeven in de oorzaken van eclampsie terwijl neuroradiologische beeldvorming in humane studies laat zien dat vrouwen na eclampsie en pre-eclampsie vaker cerebrale witte stoflaesies hebben. Ook rapporteren vrouwen na eclampsie vaker persisterende klachten met betrekking tot cognitieve functies. In dit stuk worden de nieuwe inzichten van deze onderzoekslijn weergegeven.

Trefwoorden

(pre) eclampsie, hypertensie, posterior reversible encephalopathy syndrome, magnetic resonance imaging (MRI), cerebrovasculaire complicaties

Summary

Cerebral complications such as eclampsia are the most common cause for maternal mortality in pregnancy-related hypertensive disease. Recent animal work has elucidated possible causes of eclampsia while neuroradiologic imaging studies in humans demonstrate that formerly eclamptic women have cerebral white matter lesions. In addition, such women more often report persistent complaints with regard to cognitive functioning. In this paper we present new perspectives pertaining to this specific area of research.

Keywords

(pre) eclampsia, hypertension, posterior reversible encephalopathy syndrome, magnetic resonance imaging (MRI), cerebrovascular complications

Gemelde financiële belangenverstrengeling:

Geen

Auteurs

Drs. Annet M. Aukes, afdeling Obstetrie en Gynaecologie

Universitair Medisch Centrum Groningen en School of Behavioural and Cognitive Neurosciences, Rijksuniversiteit Groningen

Melanie N. van Ijsselmuiden BSc, MD/PhD student, afdeling Obstetrie en Gynaecologie Universitair Medisch Centrum Groningen

Marjon J. Wiegman BSc, afdeling Obstetrie en Gynaecologie Universitair Medisch Centrum Groningen en School of Behavioural and Cognitive Neurosciences, Rijksuniversiteit Groningen

Ineke R. Postma BSc, MD/PhD student, afdeling Obstetrie en Gynaecologie Universitair Medisch Centrum Groningen en School of Behavioural and Cognitive Neurosciences, Rijksuniversiteit Groningen

Teelkien R. van Veen BSc, MD/PhD student, afdeling Obstetrie en Gynaecologie Universitair Medisch Centrum Groningen en School of Behavioural and Cognitive Neurosciences, Rijksuniversiteit Groningen

Nina Roos BSc, student Geneeskunde, afdeling Obstetrie en Gynaecologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

Annemarijn M. van der Graaf BSc, afdeling Obstetrie en Gynaecologie, Universitair Medisch Centrum Groningen en MD/PhD student GUIDE, graduate school for drug exploration, Rijksuniversiteit Groningen

Dr. Gerda G. Zeeman, gynaecoloog-perinatoloog, afdeling Obstetrie en Gynaecologie, Universitair Medisch Centrum Groningen en School of Behavioural and Cognitive Neurosciences, Rijksuniversiteit Groningen

Correspondentieadres

Dr. Gerda G. Zeeman
Gynaecoloog-perinatoloog
Afdeling Obstetrie en Gynaecologie
UMC Groningen, CB 20
Hanzeplein 1
9700 RB Groningen
Telefoon: 050-3613020
E-mail: g.g.zeeman@og.umcg.nl