

Pre-eclampsie en actieve placenta-fragmenten in de maternale long

drs. M.E. Penning *arts-onderzoeker, afdeling Pathologie en Verloskunde, LUMC*

dr. J.J. Baelde *onderzoeker, afdeling Pathologie, LUMC*

dr. K.W.M. Bloemenkamp *gynaecoloog, afdeling Verloskunde, LUMC*

Introductie

Pre-eclampsie is een ernstige zwangerschapscomplicatie die gedefinieerd wordt als hypertensie en proteïnurie na de twintigste week van de zwangerschap en wordt gekenmerkt door endotheeldisfunctie. Therapeutische opties zijn beperkt tot het verwijderen van de placenta en dus de bevalling van de foetussen; wellicht om die reden blijft pre-eclampsie één van de belangrijkste oorzaken van foetale en maternale morbiditeit en mortaliteit wereldwijd, in het bijzonder in ontwikkelingslanden.¹

De systemische endotheeldisfunctie die kenmerkend is voor pre-eclampsie, is vermoedelijk te wijten aan een verstoorde balans tussen pro- en anti-angiogene factoren.^{2,3} De placenta is de belangrijkste bron van circulerende anti-angiogene factoren in zowel de normale als de pre-eclamptische zwangerschap.³ Vooral tijdens pre-eclampsie vormt de buitenste laag van de placenta de syncytiotrofoblast genaamd zogenaamde 'knoppen' die grote hoeveelheden van het anti-angiogene eiwit sFlt-1 bevatten.⁴ Deze syncytiële knoppen kunnen loslaten in de maternale circulatie. Vanaf dat moment heten ze syncytiële fragmenten en kunnen ze vastlopen in de maternale organen.^{5,6} Een recente studie toonde aan dat na hun afgifte, de circulerende syncytiële fragmenten transcriptioneel actief blijven en waarschijnlijk zelfs dienen als een zelfstandige bron van sFlt-1-eiwit in de maternale circulatie.⁴

Onze hypothese was dat tijdens pre-eclampsie de productie van sFlt-1 vooral plaatsvindt in de syncytiële knoppen in de placenta en dat meer sFlt-1-bevattende syncytiële fragmenten achterblijven in de maternale longen. Om deze hypothese te testen, hebben we eerst de expressie van sFlt-1 onderzocht in zowel normale als preeclamptische placenta's. Vervolgens gebruikten we placenta- en foetusspecifieke markers om de aanwezigheid van sFlt-1-bevattende syncytiële fragmenten in de longen van vrouwen met pre-eclampsie en zwangere vrouwen in de controlegroep te onderzoeken.

Materiaal en methode

Placenta's werden verkregen van patiënten met pre-eclampsie⁷ (n = 32) en controlepatiënten (n = 37) die bevielden in het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC) van 2007 tot 2010. Alle vrouwen gaven schriftelijk toestemming. Tevens werd obductiemateriaal verzameld van vrouwen die tijdens de zwangerschap overleden waren, via een landelijke zoektocht met het Nederlandse PALGA systeem, een archief dat alle pathologiela laboratoria binnen Nederland omvat.⁸ Longmateriaal werd verzameld van negen pre-eclampsie patiënten en 26 zwangere controlepatiënten. De controlepatiënten waren vrouwen die door niet-hypertensieve aandoeningen tijdens de zwangerschap waren overleden. De doodsoorzaak werd bevestigd met behulp van de gegevens van de Auditcommissie Maternale Sterfte van de NVOG. Deze studie werd goedgekeurd door de ethische commissie van het LUMC.

Kwantitatieve PCR werd uitgevoerd om het placenta sFlt-1 mRNA te kwantificeren. Bovendien werd een in situ hybridisatie uitgevoerd om de cellen in de placenta te identificeren die sFlt-1 mRNA produceren.

Om de aanwezigheid van placentamateriaal in de maternale longen te onderzoeken, werden de longen immunohistochemisch gekleurd voor de trofoblast-specifieke marker hCG. Als hCG-positieve syncytiële fragmenten waargenomen werden, werden opeenvolgende coupes gekleurd voor Flt-1-eiwit om te bepalen of deze syncytiële fragmenten nog steeds dit anti-angiogene eiwit bevatten.⁴ Een Y-chromosoom insitu-hybridisatie werd uitgevoerd op coupes van longen van vrouwen die een mannelijke foetus hadden gedragen, om te bepalen of de vermeende syncytiotrofoblastfragmenten in de maternale longen echt van foetale oorsprong waren.

Het aantal hCG-positieve syncytiële fragmenten in de longen werd geteld door twee onafhankelijke waarnemers. Als hCG-positieve meerkernige fragmenten aanwezig waren, werden de opeenvolgende coupes getest op de co-localisatie van hCG met Flt-1-eiwit en het Y-chromosoom.

Tabel 1

| Karakteristieken | Pre-eclampsiegroep (n=9) | Controlegroep (n=26) |
|---|--------------------------|----------------------|
| Maternale leeftijd bij overlijden (jaren) | 33,3 (4,6) | 32,0 (5,2) |
| Overlijden postpartum (%) † | 100 | 42,3 |
| AD bij geboorte (w)* | 35,2 (3,0) | 38,5 (3,2) |
| Overlijden postpartum (u) | 107,4 (157,2) | 96,8 (180,0) |
| Overlijden tijdens zwangerschap (%) † | 0 | 57,5 |
| AD bij overlijden (w) | - | 22,3 (10,6) |
| Overlijden-obductie tijd (u) | 19,7 (13,8) | 25,7 (14,7) |
| Geslacht nageslacht | | |
| Man (%) | 57,1 | 47,8 |
| Vrouw (%) | 42,9 | 52,2 |
| Pariteit | 0,7 (1,1) | 1,0 (1,2) |

Data zijn weergegeven als gemiddelden (standaard deviatie). * $p < 0,05$ † $p < 0,01$. AD: amenorroeduur.

Resultaten

Klinische gegevens

Placenta's van vrouwen met pre-eclampsie (n=32) en zwangere controle-patiënten (n=37) werden onderzocht. De zwangerschapsduur van de vrouwen met pre-eclampsie (gemiddeld 30,6 weken, SD 1,3 weken) was significant lager dan van vrouwen in de controlegroep (gemiddeld 39,6 weken, SD 1,7 weken, $p < 0,05$). Klinische gegevens van de vrouwen waarvan de longen werden onderzocht zijn weergegeven in tabel 1.

Verhoogde placenta sFlt-1 mRNA-expressie in pre-eclampsie

De sFlt-1 mRNA-niveaus in de placenta's van patiënten met pre-eclampsie waren zes keer hoger dan in de placenta's van de vrouwen in de controlegroep ($p < 0,001$). Bij de insitu-hybridisatie bleek dat veel meer sFlt-1 mRNA werd waargenomen in de placenta's van patiënten met pre-eclampsie, met name in de syncytiële knoppen. Bovendien was het aantal syncytiële knoppen significant hoger in de placenta's van vrouwen met pre-eclampsie ($p < 0,05$).

De aanwezigheid van hCG-positieve fragmenten in maternale longen is significant geassocieerd met pre-eclampsie

HCG-positieve meerkernige fragmenten werden waargenomen in de longen van zes van de negen patiënten met pre-eclampsie in vergelijking met zes van de 26 vrouwen in de controlegroep. De vrouwen met pre-eclampsie hadden een beduidend hoger aantal syncytiële fragmenten per 100 mm² longweefsel ($p < 0,05$). Syncytiële fragmenten werden gevonden in de longen van controlepatiënten met een zwangerschapsduur van 10 - 40 weken en bij de patiënten met pre-eclampsie met een zwangerschaps-

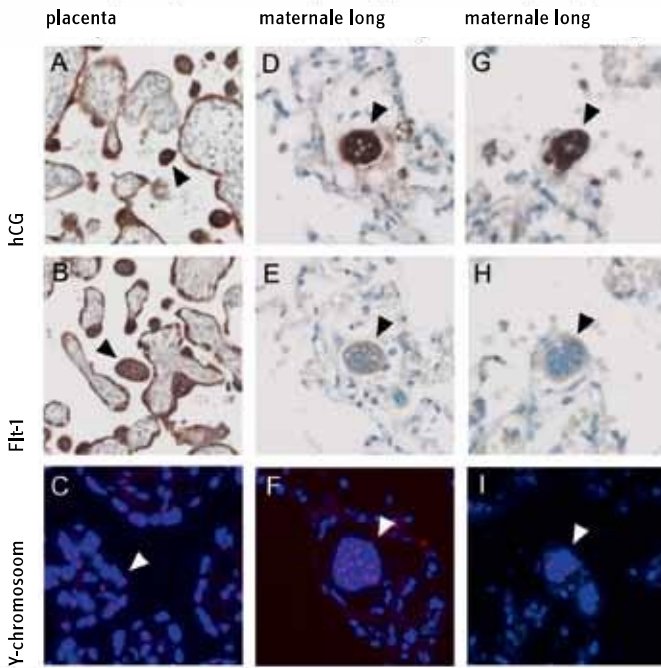
duur van 32 - 39 weken. Omdat de kortste zwangerschapsduur in de pre-eclampsiegroep 30 weken was, hebben we een aparte analyse uitgevoerd waarbij controlepatiënten met een zwangerschapsduur korter dan 30 weken werden uitgesloten. Het aantal syncytiële fragmenten bleef significant hoger in de longen van patiënten met pre-eclampsie ($p < 0,05$). Syncytiële fragmenten werden gevonden in patiënten die tot 13 dagen postpartum waren overleden. Het aantal fragmenten was niet geassocieerd met zwangerschapsduur, leeftijd van de moeder of de ernst van pre-eclampsie.

Syncytiotrofoblastfragmenten in de maternale long behouden expressie van sFlt-1-eiwit

Kleuringen voor Flt-1 en hCG op opeenvolgende coupes lieten zien dat deze eiwitten co-lokaliseerden in de fragmenten. In de pre-eclampsie groep was 56% van hCG-positieve fragmenten ook positief voor Flt-1, daarentegen was in de controlegroep maar 26% van de syncytiële fragmenten positief voor het Flt-1-eiwit ($p < 0,05$).

Y-chromosoom insitu-hybridisatie: foetale oorsprong

Om te bevestigen dat de meerkernige syncytiële fragmenten in de maternale longen van placenta en daardoor foetale oorsprong waren, voerden we een Y-chromosoom insitu-hybridisatie uit op de longen afkomstig van vrouwen die zwanger waren van een mannelijke foetus. Met behulp van sequentiële coupes zagen we in de fragmenten in de maternale longen co-lokalisatie van het Y-chromosoom met zowel hCG als Flt-1 (figuur 1).



Figuur 1. De linker kolom toont een placenta van een patiënt met pre-eclampsie, en de middelste en rechter kolommen geven de longen weer van twee patiënten met pre-eclampsie die zwanger van een mannelijke foetus. De verschillende kleuringen zijn horizontaal weergegeven. Subpanels a-c laten zien dat binnen de pre-eclampsie placenta hCG (a) en Flt-1 (b) eiwitten het meest overvloedig aanwezig in de syncytiële knoppen (pijlpunten). De Y-chromosoom-insitu-hybridisatie (c) toont de aanwezigheid van het Y-chromosoom in de kernen (zichtbaar als rode puntjes). Subpanels d en g tonen de aanwezigheid van hCG-positieve fragmenten (pijlen) in de longen van twee patiënten met pre-eclampsie. Subpanels e en h tonen de Flt-1-kleuring in coupes die volgen op panel d en g, respectievelijk. Deze beelden tonen dat binnen de maternale longen, hCG-positieve fragmenten nog steeds Flt-1-eiwit bevatten. De volgende opeenvolgende coupes werden gebruikt om Y-chromosoom-insitu-hybridisatie (subpanels f en i) uit te voeren, en te zien is dat het Y-chromosoom co-lokalisert met het hCG- en Flt-1 eiwit (pijlen).

Discussie

Onze bevindingen laten zien dat de meerkernige fragmenten in de maternale longen afkomstig zijn van de syncytiotrofoblast en dat deze fragmenten nog steeds het anti-angiogene eiwit sFlt-1 tot expressie brengen. Syncytiële knoppen die syncytiële fragmenten worden na vrijlating uit de placenta, zijn rijk aan sFlt-1 mRNA en eiwit, wat suggereert dat deze structuren de belangrijkste plek zijn waar de sFlt-1 productie plaatsvindt. De systemische verspreiding van deze syncytiële fragmenten werd bevestigd door de aanwezigheid van hCG-positieve meerkernige fragmenten in de longen van zwangere vrouwen en bovendien was het aantal syncytiële fragmenten significant hoger in de longen van vrouwen met pre-eclampsie. Co-lokalisatie van hCG met zowel het Y-chromosoom als sFlt-1 laat zien dat deze fragmenten van foetale oorsprong zijn en dat deze fragmenten sFlt-1 bevatten, zelfs na hun loslating van de placenta.

Onze bevinding dat syncytiële knoppen de primaire plaats in de placenta zijn waar de productie van sFlt-1 mRNA plaatsvindt, is in overeenstemming met eerdere waarnemingen waaruit bleek dat de syncytiële knoppen het meeste sFlt-1-eiwit bevatten, en dat deze knoppen veel meer aanwezig zijn tijdens pre-eclampsie.^{4,9} Syncytiële knoppen komen gemakkelijk los van de placenta en circuleren dan als syncytiële fragmenten in het maternale bloed.⁴ Het is bekend dat circulerend placentamateriaal hoogstwaarschijnlijk afkomstig van de syncytiotrofoblast in maternale organen terecht kan komen, met name in de longen.⁵ Met behulp van co-lokalisatie van hCG met het Y chromosoom, hebben we laten zien we dat de meerkernige fragmenten in de maternale longen

inderdaad afkomstig zijn van de syncytiotrofoblast. Bovendien bevatten deze placenta-fragmenten in de maternale longen nog steeds het sFlt-1-eiwit. Patiënten met pre-eclampsie bleken veel meer syncytiële fragmenten in hun longen te hebben dan de zwangere controlepatiënten. Tijdens zowel pre-eclampsie als een normale zwangerschap, is de placenta de belangrijkste bron van sFlt-1. Echter, eerder onderzoek heeft aangetoond dat ongeveer 25% van de totale sFlt-1-productie afkomstig is van de syncytiële fragmenten.⁴ Geschat wordt dat tegen het einde van de zwangerschap ongeveer 3 gram placentamateriaal per dag in de maternale circulatie terecht komt (en dus in de maternale longen).¹⁰ Om deze reden mag de cumulatieve hoeveelheid van deze circulerende fragmenten - en hun relatieve bijdrage aan de totale sFlt-1-productie niet worden onderschat.

De longen van de vrouwen met pre-eclampsie bevatten significant meer sFlt-1-positieve syncytiële fragmenten dan de longen van zwangeren in de controlegroep. Deze waarneming ondersteunt het idee dat pre-eclampsie is geassocieerd met zowel een toegenomen aantal circulerende syncytiële fragmenten als met verhoogde sFlt-1-expressie in deze fragmenten. Door het tot expressie brengen van sFlt-1, kunnen deze fragmenten bijdragen aan de endotheel-disfunctie die kenmerkend is voor pre-eclampsie. Deze bevinding komt ook overeen met de observatie dat pre-eclampsie placenta's veel meer sFlt-1-positieve syncytiële knoppen bevatten in vergelijking met placenta's van ongecompliceerde zwangerschappen.

De aanwezigheid van syncytiële fragmenten in maternale organen - vooral in de eerste stadia van

de zwangerschap - kan een belangrijke rol spelen bij de ontwikkeling van de immuuntolerantie. Al vanaf een amenorroeduur van 10 weken zagen we syncytiële fragmenten in de maternale longen. Omdat pre-eclampsie zich zelden presenteert vóór 20 weken zwangerschap⁷, kon de aanwezigheid van syncytiële fragmenten vroeg in de zwangerschap niet worden onderzocht in de longen van vrouwen met pre-eclampsie. Echter, we vonden syncytiële fragmenten in de longen van vrouwen met pre-eclampsie vanaf een amenorroeduur van 32 weken en andere groepen hebben laten zien dat trofoblastfragmenten al tijdens eerdere stadia van pre-eclampsie in het maternale bloed te vinden zijn.¹⁰ Samenvattend zijn syncytiële fragmenten vroeg tijdens de zwangerschap aanwezig, en hebben wij en anderen¹¹ een sterke associatie gevonden tussen de verhoogde afgifte van syncytiële fragmenten en pre-eclampsie. We kunnen dus vermoeden dat afgifte van syncytiële fragmenten in de maternale circulatie een vroege gebeurtenis is in de pathogenese van pre-eclampsie. De relatieve bijdrage van de sFlt-1-productie in deze fragmenten in vroege zwangerschap is echter nog onduidelijk.

De aanwezigheid en persistentie van foetale cellen in maternale organen kan ook zowel de korte- als langetermijngezondheid van de moeder na de bevalling beïnvloeden. Syncytiële fragmenten die achterblijven in de maternale longen kunnen verder uiteenvallen. Deze sFlt-1-geladen deeltjes zouden via de circulatie wellicht kunnen bijdragen aan de systemische endotheeldisfunctie. Tot 13 dagen postpartum vonden we hCG-positieve syncytiële fragmenten in de maternale longen. Deze bevinding suggereert dat de syncytiële fragmenten betrokken zouden kunnen zijn bij de postpartumcomplicaties die geassocieerd zijn met pre-eclampsie. De symptomen van pre-eclampsie verdwijnen meestal snel na de bevalling, tegelijk met daling van sFlt-1-niveaus.¹² Echter, in een subgroep van vrouwen, kunnen de symptomen en complicaties van pre-eclampsie aanhouden of aanwezig blijven tot enkele dagen na de bevalling. Syncytiële fragmenten blijven minstens tot 48 uur na de bevalling transcriptioneel actief, en uit schattingen blijkt dat tijdens de zwangerschap 25% van het circulerende sFlt-1 afkomstig is van circulerende syncytiële fragmenten.⁴ Dit suggereert dat deze fragmenten een belangrijke rol zouden kunnen spelen bij de postpartum complicaties van pre-eclampsie.

Op de lange termijn, kan het vrijkomen van vitale cellen uit de placenta leiden tot chimerisme. Foetale cellen kunnen tot decennia na een bevalling in het bloed en de organen van de moeder worden teruggevonden.^{13,14} Omdat achtergebleven foetale cellen stamcelachtige eigenschappen hebben¹⁵, kan worden vermoed dat deze cellen de gezondheid van de moeder kunnen beïnvloeden tot tientallen jaren na de zwangerschap.

In onze studie zijn de placenta's en het longweefsel niet van dezelfde vrouwen verkregen. Het zou daarom kunnen dat de vrouwen van wie de longen werden onderzocht een ernstigere vorm van pre-eclampsie doormaakten dan de vrouwen van wie de placenta is onderzocht. Hierdoor konden we de placenta-sFlt-1-productie niet correleren aan de sFlt-1-expressie in de syncytiële fragmenten in de maternale longen. In de toekomst zou een diermodel kunnen worden gebruikt om te onderzoeken wat de associatie is tussen placenta-sFlt-1-productie en syncytiële fragmenten in de longen.

Concluderend hebben we aangetoond dat meerkernige fragmenten in de maternale longen afkomstig zijn van de syncytiotrofoblast, dat hun aanwezigheid significant geassocieerd is met pre-eclampsie en dat deze fragmenten nog steeds het anti-angiogene eiwit sFlt-1 tot expressie brengen. Verdere studies zijn nodig om de relevantie en de relatieve bijdrage van trofoblastcellen aan de gezondheid van de moeder te bepalen.

Referenties

1. Steegers, E.A.P., P. von Dadelszen, J.J. Duvekot, R. Pijnenborg, *Pre-eclampsia*. *Lancet* 2010;376:631-44.
2. Levine, R.J., S.E. Maynard, C. Qian et al. *Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia*. *The New England journal of medicine* 2004;350:672-83.
3. Maynard, S.E., J.Y. Min, J. Merchan et al. *Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia*. 2003;111:649-58.
4. Rajakumar, A., A.S. Cerdeira, S. Rana et al. *Transcriptionally active syncytial aggregates in the maternal circulation may contribute to circulating soluble fms-like tyrosine kinase 1 in preeclampsia*. *Hypertension* 2012;59:256-64.
5. G.S. *Pathologisch-anatomische untersuchungen über puerperal-eklampsie*. 1893.
6. Redman, C.W.G. & I.L. Sargent, *Circulating microparticles in normal pregnancy and pre-eclampsia*. *Placenta* 2008;29 Suppl A:S73-7.
7. Brown, M.A., M.D. Lindheimer, M. de Swiet, A. van Assche & J.M. Moutquin, *The classification and diagnosis of the hypertensive disorders of pregnancy: statement from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP)*. *Hypertension in pregnancy : official journal of the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy* 2001;20:IX-XIV.
8. Casparie, M., A.T. Tiebosch, G. Burger et al. *Pathology databanking and biobanking in The Netherlands, a central role for PALGA, the nationwide histopathology and cytopathology data network and archive*. *Cellular oncology : the official journal of the International Society for Cellular Oncology* 2007;29:19-24.
9. Nevo, O., N. Soleymanlou, Y. Wu et al. *Increased expression of sFlt-1 in in vivo and in vitro models of human placental hypoxia is mediated by HIF-1*. *American journal of physiology Regulatory, integrative and comparative physiology* 2006;291:R1085-93.
10. Johansen, M., C.W. Redman, T. Wilkins & I.L. Sargent, *Trophoblast deportation in human pregnancy--its relevance for pre-eclampsia*. *Placenta* 1999;20:531-9.

11. Askelund, K.J. & L.W. Chamley, *Trophoblast deportation part I: review of the evidence demonstrating trophoblast shedding and deportation during human pregnancy*. *Placenta* 2011;32:716-23.
12. Reddy, A., S. Suri, I.L. Sargent, C.W. Redman & S. Muttukrishna, *Maternal circulating levels of activin A, inhibin A, sFlt-1 and endoglin at parturition in normal pregnancy and pre-eclampsia*. *PLoS One* 2009;4:e4453.
13. Bianchi, D.W., G.K. Zickwolf, G.J. Weil, S. Sylvester & M.A. DeMaria, *Male fetal progenitor cells persist in maternal blood for as long as 27 years postpartum*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1996;93:705-8.
14. O'Donoghue, K., J. Chan, J. de la Fuente et al. *Microchimerism in female bone marrow and bone decades after fetal mesenchymal stem-cell trafficking in pregnancy*. *Lancet* 2004;364:179-82.
15. Khosrotehrani, K., K.L. Johnson, D.H. Cha, R.N. Salomon & D.W. Bianchi, *Transfer of fetal cells with multilineage potential to maternal tissue*. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2004;292:75-80.

Samenvatting

Pre-eclampsie wordt gekenmerkt door grote hoeveelheden van de anti-angiogene factor sFlt-1 in serum, beschouwd als een belangrijke mediator van de systemische verschijnselen van pre-eclampsie, en door toegenomen afgifte van multinucleaire placentafragmenten in de maternale circulatie. Het is echter nog onduidelijk of deze placentafragmenten transcriptioneel actief blijven in de organen van de zwangere en op deze manier bijdragen aan de systemische manifestaties van pre-eclampsie. In placenta's van vrouwen met pre-eclampsie vonden we dat in de syncytiotrofoblast, en specifiek ter plaatse van de vorming van de multinucleaire fragmenten, de expressie van de anti-angiogene factor sFlt-1 significant verhoogd was. Daarna bestudeerden we de aanwezigheid van placentaweefsel in de longen van pre-eclampsiepatiënten en zwangere patiënten ter controle. Hiervoor werd obductiemateriaal verzameld via de landelijke database van het Nederlandse Pathologie Register (PALGA) van 11 vrouwen met pre-eclampsie en 26 normotensieve zwangeren ter controle. Klinische gegevens van deze vrouwen werden achterhaald via de Auditcommissie Maternale Sterfte van de NVOG. In de longen van vrouwen met pre-eclampsie vonden we significant meer multinucleaire syncytiotrofoblastfragmenten in vergelijking met de zwangeren in de controlegroep. Tevens bevatten deze fragmenten, na vastlopen in de maternale long, nog steeds de anti-angiogene factor sFlt-1. Deze bevindingen suggereren dat deze placentafragmenten - via sFlt-1-expressie - in de moeder zouden kunnen bijdragen aan de systemische endotheeldisfunctie die kenmerkend is voor pre-eclampsie.

Trefwoorden

Pre-eclampsie, placenta, long, sFlt-1, endotheel schade

Summary

Preeclampsia is associated with an excessive shedding of placenta-derived multinucleated syncytial aggregates into the maternal circulation. However, it remains unclear whether these aggregates are transcriptionally active in the maternal organs and

can therefore contribute to the systemic manifestations of preeclampsia. Using human placental tissue, we found that these syncytial aggregates are the principal site of expression of the anti-angiogenic factor sFlt-1 that has been pathogenically linked to the disease's signs and symptoms. In addition, in autopsy material obtained from women with preeclampsia (n=9), we observed significantly more placenta-derived syncytial aggregates in the lungs than in control subjects (n=26). Importantly, these placental aggregates still contained anti-angiogenic factors following their entrapment in the maternal lungs, suggesting that the transfer of syncytial aggregates to the maternal compartment may contribute to the systemic endothelial dysfunction that characterizes preeclampsia.

Keywords

Preeclampsia, placenta, lung, sFlt-1, endothelial damage

Auteurs

Het oorspronkelijke artikel is verschenen in *Hypertension*.

Aletta Buurma, Marlies Penning, Frans Prins, Joke Schutte, Jan Anthonie Bruijn, Suzanne Wilhelmus, Augustine Rajakumar, Kitty Bloemenkamp, S. Ananth Karumanchi, Hans Baelde. *Pre-eclampsia is associated with the presence of transcriptionally active placental fragments in the maternal lung*. *Hypertension* 2013; 62(3): 609-613.

Contactgegevens

drs. M. Penning
LUMC, afdeling Pathologie, L1 Q
Postbus 9600, P0-107, 2300 RC Leiden, Nederland
e m.e.penning@lumc.nl
t +31-71-5266574
f +31-71- 5248158

Belangenvertrengeling

De auteurs verklaren dat er geen sprake is van (financiële) belangenverstrengeling.