

# huisarts en wetenschap

maandblad van het  
nederlands huisartsen  
genootschap



18de JAARGANG No. 4 — APRIL 1974

Inhoud:	blz.	Berichten	179
W. L. A. Stroobants: Rubella in de graviditeit	149	Doorlopende agenda	181
J. M. G. Persoon, F. J. A. Huygen en P. H. J. M. Heydendaal: Onderzoekingen rond een pseudo-groepspraktijk (VIII)	155	N.H.I.-rubriek	182
H. Herschel en P. J. van Meel: Wie de schoen past, trekke hem aan	159	Jaarverslag 1974 van het N.H.G.	184
M. Vos: De bruikbaarheid van de paradox? Een ongerijmdheid door juiste redenering voortvloeiend uit geldige premissen	163	Referatendag	184
H. Lamberts: De „International Classification of Health Problems in Primary Care” en een nieuwe patiëntenkaart voor de huisarts-geneeskunde	165	Enquête O.A.C.-kaart	187
Referaten	174	Evaluatie methodologische hulp in de C.W.O.	188
Boekbesprekingen	174	Aanvullende ledenlijst	188
Nota bene	177		
Literatuurinformatie	178		

**Redactiecommissie:** A. Hofmans, voorzitter, Rotterdam; Dr. K. Gill, Zwammerdam; S. van der Kooij, Voorschoten; Dr. H. Lamberts, Rotterdam en Dr. H. G. M. van der Velden, Nijmegen.

**Secretariaat:** Burgemeester Reigerstraat 87, Utrecht telefoon 030-516741.

**Nederlands Huisartsen Genootschap:** Burgemeester Reigerstraat 87, Utrecht, telefoon 030-516741.

**Nederlands Huisartsen-Instituut:** Mariahoek 4, Utrecht, tel. 030-319946.

**Uitgever:** Uitgeverij. Kruyt B.V., Groot Hertoginnelaan 28, Bussum, telefoon 02159-16241\*; postgiro 142554.

**Advertenties:** In te zenden — ook brieven op advertenties onder nummer — uitsluitend aan de uitgever. Advertenties behoeven de goedkeuring van de redactiecommissie en kunnen zonder opgaaf van reden worden geweigerd.

**Abonnementen:** f 40,— + f 1,60 btw = f 41,60 per jaar; voor studenten f 20,— + f 0,80 btw = f 20,80; voor het buitenland f 45,—; losse nummers f 4,— + f 0,16 btw = f 4,16.

**Adreswijziging:** Leden van het N.H.G. uitsluitend aan Burgemeester Reigerstraat 87, Utrecht. Niet-leden aan Uitg. mij. Kruyt B.V., Bussum.

**Druk:** Verweij, Mijdrecht, telefoon 02979-1251\*.

## Rubella in de graviditeit

DOOR W. L. A. STROOBANTS\*

### SYMPTOMEN EN KLINISCHE DIAGNOSE VAN RUBELLA

Rubella is een exantheemziekte. Het exantheem duurt gemiddeld twee dagen, verplaatst zich snel van het gelaat naar beneden en bestaat uit kleine roze vlekjes. Vrij typisch is een retro-auriculaire klierzwellig aanwezig. Vooral bij volwassenen treedt

vaak arthralgie op. Daar enerzijds vele aandoeningen (mazelen, exanthema subitum, allergische reacties enzovoort, sterk op een rubella-infectie gelijken en anderzijds rubella subklinisch of atypisch kan verlopen, is de diagnose op klinische gronden niet met zekerheid te stellen (*Rubella Working Party, 1967*).

### VERLOOP VAN EEN RUBELLA- INFECTIE EN EPIDEMIOLOGIE

De incubatieperiode bij rubella be-

draagt 12 tot 21 dagen. Zeven dagen vóór het uitbreken van het exantheem is een viremie aanwezig; het virus blijft in keelsecreet, neussecreet, faeces en urine aantoonbaar tot drie weken erna. De aanwezigheid van het virus alleen is echter niet voldoende voor overdracht van de infectie: de hoeveelheid virus is belangrijk. Het virus is hoogst besmettelijk. Besmetting vindt plaats door direct contact en druppeloverdracht.

Tijdens de periode van viremie, vóór het uitbreken van het ex-

\* Uit de Kliniek voor Obstetrie en Gynaecologie, Academisch Ziekenhuis, Groningen. Auteur is thans werkzaam in het R.K. Ziekenhuis te Sittard.

antheem, is de besmettingskans het grootst. Over de besmettingskans in de periode na het exantheem is men het niet eens. Sommigen nemen aan dat geen overdracht van virus meer plaatsvindt zodra de antilichamen ontstaan. Anderen nemen nog een periode van één week besmettingskans na het exantheem aan.

Het is belangrijk te weten dat de infectie van een contactpersoon naar een gravida meestal geschiedt vóór de symptomen zich bij de contactpersoon manifesteren. De grootste besmettingskans bestaat twee tot drie dagen vóór het uitbreken van het exantheem (figuur 1).

Het rubella-virus is endemisch aanwezig met toename in de lente. Om de zes tot zeven jaar treedt er een voorjaarsepidemie op. Wie eens rubella heeft doorgemaakt is levenslang immuun. Reïnfectie kan optreden, maar hierbij heeft men geen viremie kunnen vaststellen. Reïnfectie geeft een versterking van de immuniteit door aanmaak van nieuwe antilichamen. Na vaccinatie zou reïnfectie frequenter voorkomen. Ongeveer 85 procent van de geslachtsrijpe vrouwen in Nederland is immuun voor rubella. Uit de literatuur blijkt dat men niet mag vertrouwen op de vóorgeschiedenis, noch bij negatieve, noch bij positieve anamnese (*Rubella Working Party, 1967; Skinner*).

Alleen de aanwezigheid van rubella-antilichamen in een titer van 1:64 of hoger (1:32 is dubieus) is een bewijs van immuniteit. Door het

grote aantal patiënten dat immuun is — ongeveer 85 procent — en het niet altijd aanslaan van de infectie, ontwikkelt zich slechts bij ongeveer één zwangere op tien bij wie een rubella-contact wordt gemeld een klinische of subklinische rubella.

#### GEVOLGEN VAN EEN RUBELLA-CONTACT IN DE GRAVIDITEIT

Het teratogene effect van het rubella-virus wordt algemeen erkend. De gepubliceerde getallen variëren van 30 tot 60 procent congenitale afwijkingen bij infectie in de eerste weken, geleidelijk afnemend tot 0-5 procent bij infectie in de 12e tot 16e week (*Lundström 1952 en 1962, Bradford Hill en anderen, Manson en anderen, Pitt en Keir, Dudgeon*).

De laatste tijd raakt men ervan overtuigd dat ook een intra-uteriene rubella-infectie die later in de graviditeit optreedt, schadelijke gevolgen kan hebben voor de foetus (*Hardy en anderen*).

De symptomen van dit congenitale rubella-syndroom zijn:

1. doofheid, vaak volledig; naast aantasting van het orgaan van Corti is er soms een cerebrale doofheid;
2. cataract;
3. cardiaal: klepafwijkingen en open ductus Botalli;
4. mentale en motorische achterstand en microcefalie;
5. chorioretinitis en microftalmie;
6. vertraagde tandvorming.

**Samenvatting.** Het is bewezen dat rubella-infecties tijdens het eerste trimester van de zwangerschap de oorzaak kunnen zijn van ernstige congenitale afwijkingen en een congenitaal rubella-syndroom bij de foetus.

Alvorens abortus provocatus te adviseren is het noodzakelijk de diagnose met zekerheid te stellen door middel van de hemagglutinatie-inhibitie (H.I.) reactie. De betekenis van een positieve en negatieve H.I. wordt besproken. In uitzonderlijke gevallen is een rubella specifieke IgM-bepaling nodig. Het nut van toediening van gamma-globulinen wordt sterk betwijfeld. Abortus arte provocatus wordt besproken. De vaccinatie zal op lange termijn een adequate oplossing bieden.

Een snelle actie van de huisarts, met name een bloedafname voor serologische bepaling, kan veel onrust bij de patiënte en de noodzaak van omslachtige diagnostiek voorkomen.

Voorts: onderontwikkeling, encefalitis, hepatosplenomegalie, hepatitis, trombocytopenie, interstitiële pneumonie, stoornis in de beenopbouw, hemolytische en hypoplastische anemie, lymfocytopenie, myocardnecrose, glaucoma, irishypoplasie en spastische quadriparese.

Na de geboorte kan het virus nog lange tijd aantoonbaar blijven in de urine van het kind. De diagnose congenitale rubella-infectie wordt gesteld door aantonen van rubella specifiek immunoglobuline M (IgM) bij de pasgeborene.

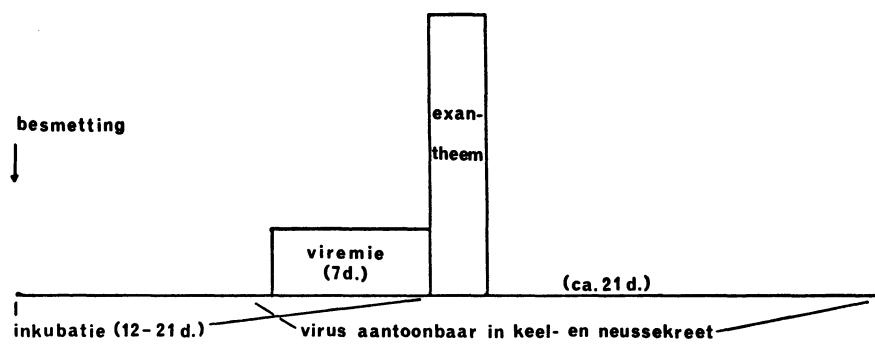
#### DIAGNOSE VAN RUBELLA

De diagnose kan met zekerheid worden gesteld door isolering van het virus en door het aantonen van rubella-antistoffen.

1. *Virusisolatie.* Het isoleren van het virus direct uit de pharynx is een vrij omslachtige methode, die pas na enkele weken de uitslag geeft. Vals-negatieve resultaten zijn niet zeldzaam. De methode is ongeschikt voor routine-toepassing.

2. *Antilichamen.* a. Hemagglutinatie-inhibitie (H.I.): dit is de meest gebruikte routinetechniek. De H.I.-

Figuur 1. Rubella: incubatieperiode, periode van viremie, exantheemperiode en periode, waarin het virus in keel- en neussecreet aantoonbaar is.



reactie wordt positief op zijn vroegst 24 uur na het uitbreken van het exantheem (minimaal 12 en maximaal 25 dagen na de besmetting). De titer is positief indien gelijk aan of groter dan 1:64 (1:32 is dubieus).

b. Complement fixatie (CBR): deze reactie is nuttig in bepaalde gevallen, omdat zij positief wordt 1 tot 2 weken na de H.I.-reactie. De titer is positief indien gelijk aan of groter dan 1:8.

c. Neutraliserende antilichamen: deze zijn niet van belang voor de diagnostiek.

3. *Rubella specifiek IgM*. Rubella-specifieke antilichamen kunnen voorkomen in de drie groepen immunoglobulinen IgM, IgG en IgA.

Immunoglobuline M wordt alleen gevormd bij een primo-infectie (*Banatvala en anderen*). De aanwezigheid van IgM is een bewijs van een recent doorgemaakte infectie. IgM is aanwezig vanaf enkele dagen tot drie à zes weken, bij uitzondering tot twaalf weken na het exantheem en het ontstaan van de H.I.-titer. Zo bij aantoonbaarheid van IgM een primo-infectie al bewezen is, uit het niet aantoonbaar zijn kan men geen conclusies trekken. In de periode van drie tot zes weken na het uitbreken van het exantheem is het niet aantoonbaar zijn van IgM echter wel een sterke aanwijzing dat er geen rubella-infectie is geweest.

Immunoglobuline G wordt later gevormd en gaat geleidelijk IgM vervangen. Het blijft levenslang aanwezig. Bij reïnfectie vindt men een toename van IgG alleen (*Davis en anderen*).

Immunoglobuline A zou ook alleen na een primo-infectie aanwezig zijn. Het zou langer aanwezig blijven dan IgM; men weet nog niet precies hoe lang. Verder onderzoek is nodig om de plaats van IgA in de diagnostiek te kennen (*Banatvala, Cradock-Watson en anderen*).

Bij een positieve H.I.-titer weet men niet of deze veroorzaakt wordt door IgM of IgG (en in mindere mate IgA). Indien men erin slaagt rubella-

specifiek IgM aan te tonen, heeft men het bewijs van een recente infectie.

De differentiatie tussen rubella specifiek IgM/IgG kan op twee manieren gebeuren:

1. door immuno-fluorescentietechniek (*Baublis en Brown, Cradock-Watson en anderen*);
2. door het toepassen van de H.I.-reactie op serum gefractionneerd (IgM is zwaarder dan IgG) door bijvoorbeeld kolomchromatografie of ultracentrifuge (*Vesikari en Vaheri, Best en medewerkers*).

#### BEHANDELING

1. *Preventief: vaccinatie en gamma-globuline*. Er zijn verscheidene goede rubellavaccins verkrijgbaar. De immuniteit is waarschijnlijk levenslang. De volgende twee vaccinatieprogramma's zijn in gebruik: In Groot-Brittannië gebeurt de vaccinatie bij alle meisjes van 14-15 jaar, bij wie de H.I.-reactie negatief is bevonden. Hierdoor wordt het aantal te vaccineren personen tot een minimum beperkt. In de Verenigde Staten propageert men de vaccinatie van jongens en meisjes op één- tot tweejarige leeftijd, daarmee hopen de reservoir van het virus te ledigen en te voorkomen dat kinderen hun eventueel zwangere moeder besmetten. (*Chang*).

De vaccinatie van vrouwen mag alleen gebeuren als zij de drie daarop volgende maanden niet zwanger zullen worden. Een probleem op zich vormen de vrouwen die per ongeluk tijdens de zwangerschap worden gevaccineerd. Sommigen adviseren therapeutische abortus (onder meer *Banatvala, 1972*), anderen beweren dat met het afgezwakte virus nog nooit congenitale afwijkingen werden geconstateerd en dat in deze gevallen uit het abortusmateriaal slechts zelden virus kon worden geïsoleerd (onder meer *Thompson en Tobin; Bolognese en medewerkers*). Bij de huidige stand van zaken kan geen conclusie getrokken worden ten aanzien van de embryopathische moge-

lijkheden van het rubellavaccin (*Ebbin en medewerkers*).

Door een rubella-antilichaamtiterbepaling te verrichten, alvorens tot vaccinatie van volwassenen over te gaan, wordt vaccinatie in negen van de tien gevallen overbodig, zodat de risico's tot een minimum worden beperkt.

Een rubella-antilichaambepaling kost 44 gulden, een vaccinatie slechts 15 gulden. Het is dus goedkoper te vaccineren zonder voorafgaande antilichaambepaling. Tegen vaccinatie in het kraambed of tijdens een menstruatie en op voorwaarde dat er voor een sluitende anticonceptie wordt gezorgd gedurende drie maanden, is geen ernstig bezwaar. Medisch gezien is een voorafgaande antilichaambepaling rationeler.

Aan het nut van toediening van gamma-globulinen wordt sterk getwijfeld (*Rubella Working Party 1970*). De toediening van gamma-globulinen zou alleen zinvol zijn binnen 24 uur na het contact en als een hoge dosering van menselijke (reconvalescenten-) gamma-globulinen wordt gebruikt. Het moment van besmetting is bij de meeste contacten niet te bepalen. Er bestaan vermoedens dat gamma-globulinen wel de symptomen, voornamelijk het exantheem, kunnen maskeren zonder preventie van de congenitale afwijkingen. Niets is tot nu toe bewezen; gamma-globulinen dienen maar al te vaak om het geweten van de arts en de onrust van de zwangere te stillen, terwijl hun werking dubieus is. Van belang voor de diagnostiek is dat het toegediend gamma-globuline (ook van reconvalescenten-serum) alleen IgG bevat. Het is mogelijk dat het in hoge dosering intraveneus toedienen meer soelaas zal bieden dan de tot nu toe meestal gebruikte intramusculaire toediening.

2. *Curatief*. Gezien de ernst en de frequentie van de congenitale afwijkingen moet abortus lege artis provocatus worden overwogen en aan de patiënte ter overweging worden gegeven. De zwangerschapsduur op het

moment dat patiënte de viremie doormaakte is hiervoor bepalend. De diagnose moet, indien aan abortus wordt gedacht, zo scherp mogelijk worden gesteld. De zekerheidsdiagnose krijgt men bij een titeromslag van de rubella H.I.-antilichamen. Indien patiënte te laat het contact meldt, is het meestal mogelijk met een rubella specifieke IgM-bepaling toch nog een zekerheidsdiagnose te stellen.

In de tabellen I en II is een overzicht gegeven van de mogelijke situaties. Dit schema wil slechts een richtlijn zijn. Gezien de wisselende incubatieperiode (12 tot 21 dagen) evenals de variabele periode waarin IgM aantoonbaar is (3 tot 12 weken), is het moeilijk elk individueel geval in een tabel te vatten.

#### WAT KAN EEN HUISARTS DOEN INDIEN EEN PATIËNTE CONTACT MELDT OF EEN EXANTHEEM-ZIEKTE DOORMAAKT IN DE EERSTE MAANDEN VAN DE GRAVIDITEIT?

De graviditeitsduur kan de huisarts door anamnese en onderzoek zo exact mogelijk bepalen. De datum van contact of exantheem dient te worden vastgelegd. Aan de hand hiervan kan men de periode van viremie, waarin de foetus eveneens de infectie kan doormaken, bepalen. Deze periode begint vijf tot veertien dagen na het contact of zeven dagen vóór het uitbreken van het exantheem.

Het risico van congenitale afwijkingen daalt van 30 tot 60 procent bij viremie in de eerste weken van de

graviditeit tot 0-5 procent bij viremie in de 12e tot 16e week.

Aangezien een concrete diagnostiek van rubella tijdens de graviditeit bijzonder grote consequenties kan hebben en de diagnostiek na verloop van tijd moeilijker, zo niet onmogelijk wordt, is de belangrijkste maatregel het afnemen van serum voor rubella H.I.-bepaling zodra een mogelijk contact wordt gemeld of een exantheem zich voordoet. De diagnose staat of valt met het tijdsverloop tussen het contact en het serologisch onderzoek.

De H.I.-bepaling wordt verricht in de streeklaboratoria; de rubella specifieke IgM-bepaling geschiedt door het Rijksinstituut van de Volksgezondheid te Bilthoven en het Streeklaboratorium te Groningen.

Tabel I Serologische diagnostiek bij het optreden van een op rubella gelijkend exantheem in de zwangerschap.

	Uitslag hemagglutinatie-inhibitie reactie	Uitslag herhalingen	Uitslag immunoglobuline M	Uitslag herhalingen	Conclusie
Tijdens exantheem	positief	.....	positief	.....	primair rubella
		.....	negatief	na één week: H.I. gelijk, IgM negatief	geen primair rubella
	negatief	na één en na twee weken: negatief positief	.....	H.I. gestegen, IgM positief	primair rubella
			.....	H.I. gestegen IgM negatief	primair rubella onwaarschijnlijk
Tot zes weken na exantheem	positief	.....	positief negatief	.....	primair rubella primair rubella onwaarschijnlijk
	negatief (2x)	.....	.....	.....	nooit rubella gehad
Zes tot twaalf weken na exantheem	positief	.....	positief negatief	.....	primair rubella geen conclusie
	negatief	.....	.....	.....	nooit rubella gehad

Uitgebreide gegevens om de bepaling te motiveren dienen te worden bijgevoegd, indien men een rubella-specifieke IgM-bepaling wenst. Een titer kleiner dan 1:16 is als negatief te beschouwen, 1:32 is dubieus.

Indien de H.I.-reactie binnen vijf dagen na het exantheem van de contactpersoon positief is, heeft patiënte vroeger rubella doorgemaakt en zijn geen verdere maatregelen nodig. Ongeveer negen op tien zwangeren

kunnen op deze manier gerustgesteld worden!

Indien men een H.I.-titer-omslag van 1:16 of 1:8 naar een positieve titer vindt, dan is een recent primair

Tabel II Serologische diagnostiek bij rubellacontact in de graviditeit.

	Uitslag hemagglutinatie-inhibitie	Uitslag herhalingen reactie	Uitslag immunoglobuline M	Uitslag herhalingen	Conclusie	
A. Bekende datum binnen tien dagen	positief	.....			geen primair rubella	
	negatief	viermaal herhaling wekelijks:				
		negatief	.....			nooit rubella gehad
		positief	.....			primair rubella
Tien dagen tot zes weken	positief	.....	positief	.....	primair rubella	
	negatief	viermaal wekelijks		1 x herhaling	primair rubella onwaarschijnlijk	
		negatief	.....			nooit rubella gehad
		positief	.....			primair rubella
Meer dan zes weken geleden	positief	.....	positief	.....	primair rubella	
	negatief	.....	negatief	.....	geen conclusie mogelijk nooit rubella gehad	
B. Continue besmettingskans (huishoudcontact): tot vijf dagen na begin exantheem contactpersoon	positief	.....			geen rubella	
	negatief	wekelijks: herhaling tot zes weken na exantheem contact persoon				
		negatief	.....			nooit rubella gehad
		positief	.....			primair rubella
Vijf dagen tot zes weken na exantheem contactpersoon	positief	.....	positief	.....	primair rubella	
	negatief	wekelijks herhaling tot zes weken na exantheem contact persoon	negatief	(eenmaal herhaling na één week)	rubella onwaarschijnlijk	
		negatief	.....			nooit rubella gehad
		positief	.....			primair rubella
Meer dan zes weken na exantheem contactpersoon	positief	.....	positief	.....	primair rubella	
	negatief	.....	negatief	.....	geen conclusie mogelijk nooit rubella gehad	

rubella-infect bewezen. In geval van twijfel of wanneer wordt gemeend dat een rubella-specifieke IgM-bepaling noodzakelijk is om tot een diagnose te komen, is goede informatie van de laboratorium-arts noodzakelijk.

#### PATHOGENESE VAN CONGENITALE AFWIJINGEN

Het rubellavirus is in sommige weefsels niet cytolytisch. Enerzijds vernietigt het de cellen niet, waarin het zich vermenigvuldigt. Deze eigenschap laat de overleving toe van de geïnfecteerde foetus, doch resulteert in een gestoorde functie van de cellen. Anderzijds kan selectieve celdestructie voorkomen. In pathologisch-anatomische studies van therapeutisch geaborteerde foetus, waarbij de abortus plaatsvond wegens rubella-infect, werden verspreide haardjes van cellulaire necrose zonder ontstekingsinfiltraat gevonden in de endotheliale cellen van de bloedvaten en in myocardcellen (*Overall*).

Deze door rubella geïnduceerde defecten zouden leiden tot een gestoorde vorm en/of functie van het zich ontwikkelende weefsel door directe beïnvloeding van de cellen of door hypoxische beschadiging ten gevolge van obliteratie van bloedvaten. Verandering in de elastische- of spiervezels in de ductus arteriosus bij voorbeeld zou de oorzaak kunnen zijn van het niet sluiten van de ductus na de geboorte.

Het rubella-virus geeft in vitro een

vertraagde celgroei en verkorte levensduur van de cellen. Tevens werd vastgesteld dat de groeiachterstand bij kinderen die leden aan het congenitaal rubella syndroom, het gevolg was van een verminderd aantal cellen in de organen. Indien deze gestoorde cellulaire groei zou optreden tijdens een cruciale fase in de ontwikkeling van het hart, zou dit kunnen leiden tot septumdefecten in het hart. Ook stelde men een gestoorde DNA-duplicatie met chromosomale afwijkingen vast in verscheidene cellen. Het verlies aan cellen dat hierdoor optreedt tijdens snelle ontwikkeling van de organen zou deels verantwoordelijk kunnen zijn voor congenitale afwijkingen.

*Summary. Rubella during pregnancy. It is an established fact that rubella infections during the first three months of pregnancy can be the cause of serious congenital anomalies and a congenital rubella syndrome in the neonate. Before advising artificial abortion, the diagnosis should be established with certainty by means of the haemagglutination inhibition test (HIT). The significance of a positive and a negative HIT is discussed. Rubella-specific IgM determination is required in some exceptional cases. The value of  $\gamma$ -globulin administration is seriously doubted. Artificial abortion is discussed. On the longer term, vaccination will offer an adequate solution. Rapid intervention by the family doctor, specifically blood sampling for serological tests, can avoid much unrest in the patient and the necessity of laborious diagnostic studies.*

Banatvala, J. E., J. M. Best, E. A. Kennedy, E. E. Amith & M. E. Spence. (1967). *Brit. med. J.* III, 285.  
Banatvala, J. E. (1972). *Postgrad. med. J.* July supplement 11-16.  
Baublis, J. V. & G. C. Brown. (1968). *Proc. Exp. Biol. Med.* 128, 206.  
Best, J. M., J. E. Banatvala & D. Watson. (1969). *Lancet* II, 65.  
Bolognese, R. J., L. S. Corson, J. L. Sever, D. A. Fuccillo, K. M. Lakoff & J. Klein. (1972). *Amer. J. Obstet. Gynec.* 112, 903.  
Bradford Hill, A., R. Doll, T. M. L. Galloway & J. P. W. Hughes. (1958). *Brit. J. prev. soc. Med.* 12, 1.  
Chang, T. W. (1971). *J. infect. Dis.*, 123, 224.  
Cradock-Watson, J. E., M. S. Bourne & E. M. Vandervelde. (1972). *J. Hyg. (Lond.)* 70, 473.  
Davis, W. J., H. E. Larson, J. P. Simsarian, P. D. Parkman & H. M. Meyer. (1971). *J. Amer. med. Ass.* 215, 600.  
Dudgeon, J. A. (1967). *Arch. Dis. Childh.* 42, 100.  
Ebbin, A. J., M. G. Wilson, S. B. Chandor & P. F. Wehrle. (1973). *Amer. J. Obstet. Gynec.* 117, 505.  
Hardy, J. B., G. H. McCracken, M. R. Gilkeson & J. L. Sever. (1969). *J. Amer. med. Ass.* 207, 2414.  
Lundström, R. (1952). *Acta paediat. (Uppsala)*, 41, 583.  
Lundström, R. (1962). *Acta paediat. (Uppsala)*, supplement 133.  
Manson, M. M., W. P. D. Logan & R. M. Lov. *Reports on Public Health Medical Subjects*, no. 101, 1960.  
Overall, J. C. (1972). *Amer. Heart J.* 84, 823.  
Pitt, D. & E. W. Keir. (1965). *Med. J. Aust.* 2, 647, 691 & 737.  
Rubella Working Party (1967) and (1968). *Brit. med. J.* III 203, 638.  
Rubella Working Party (1970). *Brit. med. J.* II, 497.  
Skinner, W. E. (1969). *J. Obstet. Gynaec. Brit. Emp.* 33, 301.  
Thompson, K. M. & J. O'H. Tobin. (1970). *Brit. med. J.* II, 264-268.  
Vesikari, T. and A. Vaheri. (1968). *Brit. med. J.* I, 221.