

Tilburg University

Prenatale blootstelling aan DES en zelfgerapporteerde ziekten

Vingerhoets, A.J.J.M.; Bekker, M.H.J.; Assies, J.; Goodkin, K.; van Heck, G.L.

Published in:
Gedrag & Gezondheid

Publication date:
1996

[Link to publication in Tilburg University Research Portal](#)

Citation for published version (APA):
Vingerhoets, A. J. J. M., Bekker, M. H. J., Assies, J., Goodkin, K., & van Heck, G. L. (1996). Prenatale blootstelling aan DES en zelfgerapporteerde ziekten. *Gedrag & Gezondheid*, 24, 192-198.

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Prenatale blootstelling aan DES en zelfgerapporteerde ziekten

A.J.J.M. Vingerhoets, J. Assies, M.H.J. Bekker, K. Goodkin en G.L. van Heck*

Summary

Prenatal DES exposure and self-reported immune-related diseases

Prenatal exposure to diethylstilbestrol (DES) has been associated with several malformations in the lower genital tract, a higher prevalence of adenosis, an increased risk of clear cell adenocarcinoma, and oestrogen-dependent tumours. Lately, reports have been published indicating a link between DES exposure and alterations in the immune system. The present study focuses on self-reports of immune related diseases by DES daughters and control women. As expected, DES daughters reported significantly more illness conditions than the controls. Additional analyses, separately for every disease category (allergies, auto-immune disorders, infectious disease) demonstrated statistical significance only for infectious disease. Within this category, two specific infectious diseases yielded significant differences: bladder infection and measles (after applying the Bonferroni correction only measles remained significant). Although the increased susceptibility to bladder infections may at least partly be attributed to the well known malformations, (local) immune factors also may be hypothesized to play a role in this increased susceptibility. From a psychoneuroimmunological perspective, it should be emphasized that these women deserve careful attention, given the combination of a compromised immune system and sometimes high levels of distress, possibly caused by DES-related health problems, like infertility.

Inleiding

Diethylstilbestrol (DES) is een synthetisch oestrogeen-preparaat dat tussen 1940 en begin jaren zeventig veelvuldig werd voorgeschreven aan zwangere vrouwen om miskramen en vroeggeboorten te voorkomen. Niet alleen is achteraf gebleken dat het middel niet effectief was, maar ook kwamen er steeds meer aanwijzingen dat de kinderen die geboren zijn uit deze vrouwen, een verhoogd risico hebben op allerlei lichamelijke aandoeningen. In dit artikel beogen wij een korte samenvatting te geven van de literatuur en voorts rapporteren wij nieuwe data, verkregen uit eigen onderzoek.

* A.J.J.M. Vingerhoets, M.H.J. Bekker en G.L. van Heck zijn verbonden aan de Katholieke Universiteit Brabant; J. Assies is werkzaam op de Afdeling Psychiatrie & Inwendige Ziekten, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam en K. Goodkin is verbonden aan de Vakgroep Psychiatrie, Faculteit der Geneeskunde, Universiteit van Miami, Florida, USA. Correspondentieadres: Dr. Ad Vingerhoets, Vakgroep Psychologie, Katholieke Universiteit Brabant, Postbus 90.153, 5000 LE Tilburg.

Prenatale blootstelling aan DES is, met name bij vrouwen, in verband gebracht met verschillende misvormingen van de primaire geslachtsorganen; de bekendste voorbeelden hiervan zijn de zogenaamde 'hoedjes', 'kragen', pseudopoliepen en hancammen van de baarmoedermond (cervix) (Emens, 1994; Giusti, Iwamoto & Hatch, 1995; Herbst, 1992; Kaufman, Binder, Gray & Adam, 1977; Mittendorf, 1995). Blootstelling aan hoge DES-doses bleek voorts samen te hangen met een verhoogde kans op adenosis (zuilvormige epitheelbekleding op abnormale plaatsen) en verschillende vormen van kanker aan de geslachtsorganen (o.a. plaveiselcellige metaplasie en het 'clear cell'-adenocarcinoom). In recent onderzoek bleken DES-dochters voorts een verhoogd risico op oestrogeen-afhankelijke kankers zoals borst-, vaginale en baarmoederhalskanker te hebben, terwijl bij DES-zonen een verhoogd risico op prostaat- en testiskanker werd geconstateerd (Marselos & Tomatis, 1992; Verheijen, Schijf, Van Dongen, Van der Zanden & Bakker, 1991). Onlangs zijn ook de endocrinologische en immunologische afwijkingen in DES-groepen nader onderzocht. Voorlopige onderzoeksresultaten van Assies, Vonk, Bleker en Lumey (1995) lijken erop te wijzen dat DES-dochters een grotere kans hebben op een verstoorde hormoonhuishouding, onder andere gepaard gaande met menstruatiestoornissen en onvruchtbaarheid (Assies, 1991; Wingard & Turiel, 1988). Omdat inmiddels bekend is dat hormonen, zoals oestrogenen en prolactine, de werking van het immuunsysteem beïnvloeden, is de veronderstelling gerechtvaardigd dat het functioneren van het immuunsysteem van deze vrouwen aangetast is. Uit zowel experimenteel als klinisch onderzoek komen aanwijzingen voor een dergelijk verband tussen blootstelling aan DES en veranderingen in het functioneren van het immuunsysteem (Blair, 1981, 1992). In dier-experimenteel onderzoek bleek perinatale behandeling met DES zelfs een irreversibele beschadiging van het immuunsysteem te veroorzaken. Het beeld verkregen in dergelijk onderzoek, werd in klinisch onderzoek bij kleine groepen DES-dochters bevestigd. Hieruit bleek eveneens een verandering in de activiteit van *natural killer*-cellen en hyperresponsiviteit van het immuunsysteem (Ford, Johnson & Smith, 1983; Ways, Mortola, Zvaifler, Weiss & Yen, 1987).

Naast hun vergrote kans op allerlei somatische problemen, zijn DES-dochters ook in psychologische zin kwetsbaar. Zo bleek zelfs dat ook DES-dochters die niet van zichzelf wisten dat zij aan DES blootgesteld waren geweest, tweemaal zo vaak te lijden aan angst en depressie (Vessey, Fairweather, Norman-Smith & Buckley, 1983). Andere onderzoeken hebben een verhoogde kans op depressie, een verminderd welbevinden en meer problemen op het gebied van relaties en seksualiteit bij DES-dochters in vergelijking met controlevrouwen aangetoond. Het feit dat men blootgesteld is geweest aan DES, blijkt voor de betrokkenen een continue bron van zorg te zijn over de eigen gezondheid, over het verloop van de eigen zwangerschap en over mogelijke effecten voor hun kinderen (Verheijen et al., 1991). Voorts is aangetoond dat er onder DES-dochters een groter percentage linkshandigen voorkomt, wat kan betekenen dat DES invloed heeft op de ontwikkeling van het zenuwstelsel (Schachter, 1994; Scheirs & Vingerhoets, 1995).

De prevalentie van ziekten waarbij het immuunsysteem een rol speelt, zoals allergieën, hypergevoeligheden, auto-immuniteitsziekten en infectieziekten bij DES-dochters en -zonen, is tot nu toe onderbelicht gebleven. Er zijn gegevens dat auto-immuunziekten vaker (ongeveer tweemaal zo vaak) bij prenataal blootgestelde vrouwen voorkomen dan bij een controlegroep (Noller et al., 1988). Wingard en Turiel (1988) vergeleken de resultaten van een vragenlijst over de algemene gezondheidstoestand bij DES-moeders, -dochters en -zonen met die van de *National Health Interview Survey* en van andere op algemene populaties gebaseerde studies. Asthma, artritis, lupus en diabetes mellitus bleken bij de DES-groepen vaker voor te komen. Ook was het aantal gerapporteerde verkoudheden, gevallen van

griep en ademhalingsaandoeningen drie keer zo groot als bij de controlegroepen. Ook Blair (1981, 1992) meldde een hogere prevalentie van autoimmuunziekten bij DES-dochters. Reuma, een later optredende immunreactie op een voorafgaande infectie met streptococci, bleek significant vaker bij aan DES blootgestelde vrouwen voor te komen dan bij controlepersonen. Hoewel bij dit soort studies rekening gehouden moet worden met steekproefbias, zijn dit intrigerende gegevens die om verder onderzoek vragen.

Het huidige onderzoek is eveneens gericht op de zelf-rapportage van ziekten, waarbij het immuunsysteem een rol speelt. Aan DES-dochters en een controlegroep werd gevraagd om aan te geven in hoeverre zij leden aan of geleden hadden aan ziekten waarbij een belangrijke rol van het immuunsysteem mag worden verondersteld. Wij verwachtten bij de DES-groep een hogere prevalentie van deze ziekten. Het belang van dit onderzoek voor psychologen is vooral gelegen in het feit dat het hier gaat om een in psychologisch opzicht kwetsbare groep met een gecompromitteerd immuunsysteem. Gegeven de recente inzichten verkregen met behulp van psychoneuroimmunologisch onderzoek, lijkt het aannemelijk dat stress en hevige emoties juist bij deze groep de kans op negatieve gezondheidseffecten kunnen doen toenemen.

Methodie

Respondenten

Aan het onderzoek namen 170 vrouwen deel die prenataal aan DES blootgesteld waren geweest en die geregistreerd waren bij het DES Actie-Centrum in Utrecht. De leeftijd varieerde van 19 tot 46 jaar ($M = 30.0$; $SD = 6.1$). De controlegroep respondenten bestond uit 123 vrouwen van vergelijkbare leeftijd ($M = 32.0$; $SD = 6.0$), opleiding en burgerlijke staat, vooral bestaande uit kennissen van de DES-dochters.

Oorspronkelijk waren 500 leden van het DES Actie-Centrum geselecteerd en uitgenodigd om aan het onderzoek deel te nemen. Afgezien van personen die niet aan de criteria voldeden (bijvoorbeeld DES-moeders of -zonen, mensen met een mentale handicap) en van weigeringen, werden 208 vragenlijsten per post verzonden.

Meetinstrumenten en analyses

Een lijst met ziekten was samengesteld, bestaande uit 3 algemene categorieën: 1 allergieën (bijvoorbeeld hooikoorts, netelroos, contactallergieën), 2 auto-immuunziekten (zoals diabetes, multiple sclerose, reumatoïde artritis), en 3 infectieziekten (bijvoorbeeld mazelen, ziekte van Pfeiffer, blaasontsteking). Tussengroep-vergelijkingen werden gemaakt per afzonderlijke ziekte en gemiddeld per categorie.

Resultaten

Tabel 1 Gemiddeld aantal ziekten gerapporteerd per categorie

	Controles	DES	<i>t</i>	<i>p</i>
Totaal aantal ziekten	8.23	9.74	2.96	<.01
Allergieën	1.66	2.03	1.44	ns
Autoimmuunziekten	0.10	0.19	1.22	ns
Infectieziekten	6.52	7.52	2.95	<.01

Tabel 1 vermeldt het totaal aantal zelf-gerapporteerde aandoeningen alsmede de aantallen per algemene ziekte-categorie. Het totale aantal gerapporteerde ziekten was significant hoger bij de DES-groep. Uitsplitsing naar afzonderlijke categorieën laat zien dat de verschillen alleen statistisch significant zijn voor de infectieziekten. In Tabel 2 staan vervolgens de prevalenties van de afzonderlijke ziekten weergegeven voor de DES-dochters en de controlegroep. Met uitzondering van dauw-worm en kinkhoest rapporteerden de DES-dochters voor een aantal ziekten een even hoge, maar voor de meeste een (niet significante) hogere prevalentie van ziekten dan de controlegroep. De verschillen waren alleen statistisch significant (chi-

Tabel 2 *Zelf-gerapporteerde prevalenties (percentages) van aandoeningen door DES-dochters en een controlegroep. Chi-kwadragen met Yates correctie staan eveneens vermeld*

A	Allergieën	Controles	DES	Chi ²	p
1	hooikoorts	16	20	0.77	ns
2	chronische neusverkoudheid	12	16	0.78	ns
3	asthma	9	11	0.01	ns
4	netelroos	7	12	1.37	ns
5	eczeem	24	25	0.00	ns
6	contact-allergie (voor rubber, cosmetica, etc.)	22	32	2.74	.09
7	overgevoeligheid voor voedsel of medicijnen	20	23	0.01	ns
8	andere overgevoeligheden (bijv. kattenharen, bijensteken, etc.)	20	29	2.60	.11
9	dauwworm	9	5	1.77	ns
B Autoimmuunziekten					
1	schildklierproblemen	3	8	1.07	ns
2	rheumatoïde aandoeningen	4	4	0.00	ns
3	multiple sclerose	0	6	2.66	ns
4	diabetes	1	3	0.63	ns
5	psoriasis	4	4	0.00	ns
C Infectieziekten					
1	griep (afgelopen 2 jaar)	57	62	0.54	ns
2	bof	42	46	0.45	ns
3	rode hond	38	43	0.62	ns
4	kinkhoest	11	8	0.54	ns
5	mazelen	49	69	11.90	<.001
6	geelzucht	7	8	0.00	ns
7	waterpokken	60	63	0.27	ns
8	gordelroos	5	8	0.42	ns
9	herpes simplex - 1	27	27	0.00	ns
10	herpes simplex - 2	4	5	0.00	ns
11	mononucleosis infectiosa	9	9	0.00	ns
12	(chronische) bronchitis	14	21	2.61	ns
13	longontsteking	10	15	1.27	ns
14	blaasontsteking	35	50	5.54	<.05
15	(midden)oorontsteking	28	34	1.08	ns
16	schimmelinfecties	49	51	0.09	ns
17	seksueel overdraagbare aandoeningen	5	6	0.07	ns
18	verkoudheid (algemene vatbaarheid)				

kwadraat met Yates-correctie) bij mazelen en blaasontsteking. Toepassing van de Bonferroni-correctie resulteerde in nog slechts één significant verschil, te weten de mazelen.

Discussie

Het hier beschreven onderzoek was een eerste, exploratieve studie naar mogelijke effecten van prenatale blootstelling aan DES op het vóórkomen van aan het immuunsysteem gerelateerde ziekten. Zoals verwacht, rapporteerden de DES-dochters significant meer ziekte-condities dan de controlegroep. Nadere analyse wees uit dat het hier vooral infectieziekten betreft, en meer specifiek om mazelen en, mogelijk, om blaasontsteking. Hoewel de verhoogde ontvankelijkheid voor blaasontstekingen waarschijnlijk gedeeltelijk toegeschreven kan worden aan de bekende vervormingen en ontwikkelingsafwijkingen in het urogenitale systeem, kan niet worden uitgesloten dat ook (lokale) immuniteitsfactoren hierin een rol spelen. Zoals aangegeven in de inleiding, is immers ook van geslachtshormonen bekend dat zij het menselijk afweersysteem beïnvloeden, reden waarom chronische candida-infecties regelmatig bij vrouwen voorkomen, met name tijdens de zwangerschap.

Veel moeilijker is het echter om de mechanismen aan te wijzen die verantwoordelijk zouden kunnen zijn voor de dramatische verschillen in de percentages mazelen. Omdat mazelen vaker bij jongens voorkomt dan bij meisjes, is het verleidelijk om te veronderstellen dat het door sommigen geopperde masculiniserende effect van DES een rol speelt. (Overigens ondersteunen resultaten van recent onderzoek onder dezelfde populatie naar geslachtsidentiteit op belevingsniveau het bestaan van een dergelijke masculinisering niet (Bekker, Van Heck & Vingerhoets, 1996)). Een ander interessant aspect van de verhoogde prevalentie van mazelen in de DES-groep hangt samen met de recent beschikbaar gekomen aanwijzingen voor een relatie tussen mazel-infectie en virale autoimmuunziekten zoals multipale sclerose. Hoewel in ons onderzoek geen sprake is van statistisch significante verschillen, blijkt er wel degelijk een hogere prevalentie van multiple sclerose en diabetes in de DES-groep, vooral wanneer deze wordt uitgedrukt als odd-ratio. In het onderzoek van Noller et al. (1988) bleken auto-immuunziekten vaker voor te komen bij DES-dochters. Dit gold voor één auto-immuunziekte in het bijzonder, namelijk Hashimoto's thyroiditis. De aanwezigheid van veranderingen in de vaginale celbekleding (adenosis, metaplasie) vormt in het algemeen een aanwijzing voor het blootgesteld zijn aan hogere doses. Vrouwen bij wie van dergelijke veranderingen sprake was, hadden bijna 50% meer auto-immuunziekten dan vrouwen zonder dergelijke veranderingen. Deze gegevens ondersteunen dus opnieuw de hypothese dat blootstelling aan DES het risico vergroot op de ontwikkeling van aan immuniteit gerelateerde ziekten. Terwijl vorige studies vooral gericht waren op allergische condities en autoimmuunstoornissen, is het nieuwe aspect van het huidige onderzoek de uitbreiding met gegevens betreffende infectieziekten.

Terwijl prenataal aan DES blootgestelde personen biomedisch gezien (zie inleiding) al een grotere kans lopen op ziekten, waarbij het immuunsysteem een rol speelt, worden hun kansen op deze ziekten wellicht nog extra vergroot door psychoneuro-immunologische factoren. Bij deze vrouwen zijn verhoogde stress-niveaus aangetoond, bijvoorbeeld blijkend uit hun scores op diverse klachtenlijsten (zie ook Van Heck, Assies & Rompa, 1994). De combinatie van verhoogde stress-niveaus met een reeds aangetast immuunsysteem kan de ontwikkeling van klinische symptomen faciliteren (Vingerhoets & Jabaaij, 1992). Een intrigerende

vraag is in hoeverre dit ontwikkelingsproces bij DES-dochters door psychosociale interventies voorkomen, uitgesteld of gestopt zou kunnen worden. Artsen en psychologen die benaderd worden door deze vrouwen dienen zich derhalve goed te informeren en zich te realiseren wat er bij deze vrouwen aan de hand kan zijn. DES-dochters kunnen zich met recht zorgen maken om hun (toekomstige) lichamelijke gezondheid, hetgeen zijn weerslag kan hebben op hun psychisch welbevinden. Dit kan vervolgens weer de kans op het ontwikkelen van lichamelijke ziekten doen toenemen.

De hier gepresenteerde studie kent enkele belangrijke beperkingen. De steekproef is mogelijk gebiased, omdat alleen DES-dochters die zich hebben georganiseerd, aan het onderzoek deelnamen. Wij willen ook wijzen op de beperkingen van onze en andere studies in termen van de beperkte informatie die beschikbaar is over de DES-dosis en duur van de blootstelling. Daar staat tegenover dat de resultaten in lijn zijn met de verwachtingen op grond van de – weliswaar nog schaarse – eerder gerapporteerde bevindingen. Ook zijn deze uitkomsten in overeenstemming met wat theoretisch verwacht mag worden gezien de huidige kennis over de effecten van DES op het immuunsysteem.

Met deze gegevens willen wij het belang van verder immunologisch en endocrinologisch onderzoek bij DES-dochters onderstrepen, opdat meer inzicht kan worden verkregen in de mechanismen die verantwoordelijk zijn voor de grotere vatbaarheid voor aan het immuunsysteem gerelateerde ziekten. Wij hechten eraan te benadrukken dat DES-dochters, die kampen met veel spanningen en zorgen over de eigen gezondheid en die van hun kinderen, – ook uit preventief oogpunt – het recht hebben serieus genomen te worden door degenen die werkzaam zijn in de gezondheidszorg en extra aandacht en steun te krijgen als zij dat nodig hebben. Hier ligt niet alleen een taak voor de DES-Actie Centra, maar zeer zeker ook voor huisartsen, gynaecologen, psychologen en andere hulpverleners.

Literatuur

- Assies, J. (1991). Hyperprolactinaemia in diethylstilbestrol-exposed women. Letter to the editor. *Lancet*, 337, 983.
- Assies, J., Vonk, J., Bleker, O. & Lumey, L. (1995). Diethylstilbestrol (DES) related endocrine disturbances in women. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 761, 369-372.
- Bekker, M.H.J., Van Heck, G.L. & Vingerhoets A.J.J.M. (1996). Gender identity, body experience, sexuality, and the wish for getting children in DES-daughters. *Women and Health* (in druk).
- Blair, B.P. (1981). Immunological consequences of early exposure of experimental rodents to diethylstilbestrol and steroid hormones. In H.A. Bern & A.L. Herbst (Eds.), *Developmental effects of Diethylstilbestrol (DES) in pregnancy* (pp. 167-178). New York: Thieme Stratton.
- Blair, P.B. (1992). Immunologic consequences of prenatal exposure to hormones. In R.M. Giusti (Ed.), *Report of the NIH workshop on long-term effects of exposure to diethylstilbestrol (DES)* (pp. 30-31). Washington, DC: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, NIH.
- Emens, J.M. (1994). Continuing problems with diethylstilbestrol. *British Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 101, 748-750.
- Ford, C.D., Johnson, G.H. & Smith, W.G. (1983). Natural killer cells in utero diethylstilbestrol-exposed patients. *Gynecological Oncology*, 16, 400-404.
- Giusti, R.M., Iwamoto, K. & Hatch, E.E. (1995). Diethylstilbestrol revisited: A review of the long-term health effects. *Annals of Internal Medicine*, 122, 778-788.
- Heck, G.L. van, Assies, J. & Rompa, C. (1994). De hormonale en psychologische gevolgen van blootstelling aan diethylstilbestrol (DES) tijdens de zwangerschap. In A.J.J.M. Vingerhoets & M. Remie (Eds.), *Vrouw zijn - wel zijn. Gedragwetenschappelijke facetten van de gynaecologie en verloskunde* (pp. 192-208). Tilburg: Tilburg University Press.
- Herbst, A.L. (1992). Problems of prenatal DES exposure. In A.L. Herbst, D.R. Mishell, M.A. Stenchever & W. Drö-

DES en zelfgerapporteerde ziekten

- gemüller (Eds.), *Comprehensive gynecology* (pp. 409-423). St. Louis, MO: Mosby Year Book.
- Kaufman, R.H., Binder, G.L., Gray, P.M. & Adam, E. (1977). Upper genital tract changes associated with exposure in utero to diethylstilbestrol. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 128, 51-59.
- Marselos, M. & Tomatis, L. (1992). Diethylstilbestrol I: Pharmacology, toxicology and carcinogenicity in humans. *European Journal of Cancer*, 28A, 1182-1189.
- Mittendorf, R. (1995). Teratogen update: Carcinogenesis and teratogenesis associated with exposure to diethylstilbestrol (DES) in utero. *Teratology*, 51, 435-445.
- Noller, K.I., Blair, P.B., O'Brien, P.C., Melton, L.J., Olford, J.R., Kaufman, R.H. & Colton, T. (1988). Increased occurrence of autoimmune disease among women exposed in utero to diethylstilbestrol. *Fertility & Sterility*, 49, 1080-1082.
- Schachter, S.C. (1994). Handedness in women with intrauterine exposure to diethylstilbestrol. *Neuropsychologia*, 32, 25-34.
- Scheirs, J.G.M. & Vingerhoets, A.J.J.M. (1995). Handedness and other laterality indices in women prenatally exposed to DES. *Journal of Clinical and Experimental Psychology*, 17, 725-730.
- Verheijen, R.H.M., Schijf, C.P.T., Van Dongen, P.W.J., Van der Zanden, P.H.T. & Bakker, E.H.M. (1991). Gynaecologische en obstetrische consequenties van blootstelling aan diethylstilbestrol (DES) in utero herbelicht. *Nederlands Tijdschrift voor de Geneeskunde*, 135, 89-93.
- Vessey, M.P., Fairweather, D.V.I., Norman-Smith, B. & Buckley, J. (1983). A randomized double-blind trial of the value of stilboestrol therapy in pregnancy: Long-term follow-up of mothers and their offspring. *British Journal of Obstetrics and Gynecology*, 90, 1007-1017.
- Vingerhoets, A.J.J.M. & Jabaaij, L. (1992). Psychoimmunologie. In G.M. van der Molen & A.J.M. Schmidt (Eds.), *Psychologie voor de arts* (pp. 145-165). Houten: Bohn Stafleu Van Loghum.
- Ways, S.C., Mortola, J.F., Zvaifler, N.J., Weiss, R.J. & Yen, S.S. (1987). Alterations in immune responsiveness in women exposed to diethylstilbestrol in utero. *Fertility & Sterility*, 48, 193-197.
- Wingard, D.L. & Turiel, J. (1988). Long-term effects of exposure to Diethylstilbestrol. *Western Journal of Medicine*, 149, 551-554.