

7. Ultralydskanning ved tidlig graviditet

Tovtrækker: Gitte Glavind.

Referenter: Ulla Breth Knudsen, Lotte Clevin, Richard Farlie

Baggrund

Ultralydsskanning mhp verificering af tidlig levende intrauterin graviditet foretages bedst transvaginalt og oftest anvendes transducer frekvens mellem 5 – 7,5 mHz.

Ved skanning med transducer frekvenser op til 9 mHz er det ofte muligt at diskriminere mellem normal/unormal graviditet ca en uge tidligere end ved lavere frekvenser (25)

Fosteret og de ekstraembryonale strukturer følger et vækstmønster, der er parallelt, hvorfor det er muligt at opsætte retningslinier for tidligt at vurdere om graviditeten forløber planmæssigt (22).

I denne tekst angives fund og retningslinier ved transvaginal skanning ved 5 mHz.

Der rapporteres ofte mindre mål for graviditetsproduktet ved assisterede versus spontant gravide (12,8,10,27,5). således ses de tidlige milepæle - gestationssæk, blommesæk og fosterhjerteraktion ca to dage senere hos assisterede gravide. Forklaringen er muligvis anvendelse af SM til bestemmelse af GA, idet ovulations - tidspunktet kan variere fra -4 dage til +6 dage fra midt-cyklus (12). Derimod kendes ved assisteret fertilisation befrugtningstidspunktet, mens implantationstidspunktet og den initiale vækstfase kan være forlænget under de kunstige hormonelle forhold, der ofte fremkaldes hos denne i øvrigt ikke helt sammenlignelige population.

Ultralydsskanningsfund tidligt i graviditet

Gestationssæk (GS):

Ekkotom, sfærisk struktur omgivet af en tyk hyperekkotisk dobbelt ring repræsenterende decidua. Ligger ofte excentrisk i forhold til midtlinjen.

GS måles ved gennemsnit af minimum 2 diametre af det ekkotomme område vinkelret på hinanden og optimalt medtages diameteren i tværplanet vinkelret herpå.

- GS ses fra 33-37 dag (uge 4+5 – 5+2)
- Når GS er 10 mm ses blommesæk
- Når GS er 13 mm ses fosterekko
- Når GS er 19 mm ses fosterhjerterblink (5,4,21,13,25)

Blommesæk (BS):

BS ligger i GS i det ekstra-embryonale coelom og ses som en sfærisk tykvægget struktur med ekkotom opklaring.

Tilstedeværelse af BS i gestationssæk konfirmerer intrauterin graviditet

- BS konstateres fra 38-40 dag (uge 5+3 – 5+5)
- BS forsvinder efter 10. uge (5,8,25,24)

Embryo:

Fosteret ses først som en hyperekkoisk lineær struktur. I starten antager den en C form, men er fra 8. – 9. uge rettet mere ud og det er muligt at måle et egentligt crown - rump mål.

Fosteret vokser ca 1 mm/dag. Der er spredning mellem absolutte værdier for forskellige fostre, mens vækstkurverne er parallelle i normale fostre (22).

Gestationsalder bedømt ved ultralydsskanning af foster længde er afhængig af både vækstforhold, målenøjagtighed og den anvendte formel ved opsætning af software i scanneren

- Fosteret ses i 6-7. uge
- Fosteret ses når GS er 13 mm (13)

En simpel tommelfingerregel for relationen GA/CRL ved fosterstørrelse mellem 1-25 mm:

$$GA \text{ (dage)} = CRL \text{ (mm)} + 42 \text{ (16)}$$

Fosterets tilvækst er ikke helt lineær og formentlig specifik for den forskellige populationer. De sidste 20 år har der været mange bud på formler til beskrivelse af sammenhængen mellem GA og CRL (12,2,16,1,22,9,28, mfl.)

DSOG's Ultralydsgruppe har udgivet biometri-guidelines i 2001, hvor det anbefales at anvende følgende regler ved måling af CRL og estimering af GA:

CRL måles med foster i afslappet hvileposition, i sagittal plan, fra ydre kant af fosterets cephal pol og den ydre kant af fosteret caudale pol, rumpe

Ved brug af CRL, Crown Rump Length (2 - 60mm) beregnes gestationsalder (GA):

$$GA \text{ (dage)} = 35,72 + 1,082 \times CRL^{1/2} + 1,472 \times CRL - 0,09749 \times CRL^{3/2}$$

Kommentar: Formelen er udarbejdet af Wisser og valideret af Tunon (Norge,2000).

I perioden 10 til 14 uger er der god overensstemmelse med Nicolaides CRL reference som ved nakkefoldmålinger også kan bruges til gestationsalderbestemmelse

(www.dsog.dk/arkiv/biometriguidelines)

Tabel 1 og 2 viser GA beregnet ud fra CRL med denne formel

Tabel 1

CRL	Dag	CRL	dag	CRL	dag	CRL	dag
2	39,9	14	55,3	26	66,6	38	75,5
3	41,5	15	56,3	27	67,4	39	76,2
4	43,0	16	57,4	28	68,2	40	76,8
5	44,4	17	58,4	29	69,0	41	77,4
6	45,8	18	59,4	30	69,8	42	78,0
7	47,1	19	60,3	31	70,6	43	78,6
8	48,4	20	61,3	32	71,3	44	79,2
9	49,6	21	62,2	33	72,1	45	79,8
10	50,8	22	63,1	34	72,8	46	80,4
11	52,0	23	64,0	35	73,5	47	80,9
12	53,1	24	64,9	36	74,2	48	81,5
13	54,2	25	65,8	37	74,8	49	82,0

Tabel 2

CRL	UGE	CRL	UGE	CRL	UGE	CRL	UGE
2	5+5	14	7+6	26	9+4	38	10+5
3	6+0	15	8+0	27	9+4	39	10+6
4	6+1	16	8+1	28	9+5	40	11+0
5	6+2	17	8+2	29	9+6	41	11+0
6	6+4	18	8+3	30	10+0	42	11+1
7	6+5	19	8+4	31	10+1	43	11+2
8	6+6	20	8+5	32	10+1	44	11+2
9	7+0	21	8+6	33	10+2	45	11+3
10	7+2	22	9+0	34	10+3	46	11+3
11	7+3	23	9+1	35	10+3	47	11+4
12	7+4	24	9+2	36	10+4	48	11+4
13	7+5	25	9+3	37	10+5	49	11+5

Fosterhjerne aktivitet/blink (FHA):

FHA ses hos nogle fostre helt ned til CRL= 2 mm

FHA ses sikkert når CRL > 5 mm

FHA ses sikkert fra uge 7+0

FHR stiger til 9. uge

CRL~ 3 mm: FHA 108

CRL~ 23 mm: FHA 177

CRL~ 62 mm: FHA 156

(13)

Abnorm graviditet

Vitale fostre følger en ensartet vækstkurve jvf. formlen af Wisser (14).

7. uge er optimalt tidspunkt for tidlig skanning med henblik på forudsigelse af hvilke graviditeter der også senere er vitale.(17).

Der er større risiko for at fostret går til, hvis:

- størrelsen på CRL og GS ikke passer til GA
- tilvæksten er for langsom
- GS er deform eller lavt placeret i uterus (17,35,7,15).

GS forv – obs > 4 mm 82 % sensitivitet og 87 % specificitet for abort

CRL forv – obs > 3 mm 77 % sensitivitet og 95 % specificitet for abort

GS – CRL < 10 mm 56 % sensitivitet og 82 % specificitet for abort (7)

Visse kromosom abnormiteter resulterer i mindre CRL, således at fostre med trisomi 18 har mindre CRL, mens øvrige trisomier (21, 13, (47XXX), (47XXY), 45X) og triploidi ikke er mindre (18)

Abnorm graviditet der fører til abort i 1. trimester inddeles efter symptomer og ultralydsskanningsfund:

Spontan abort

Intrauterin graviditet ved ultralydsskanning + frisk vaginal blødning + evt smerter

komplet: Midtlinie ekko < 15 mm

inkomplet : Midtlinie ekko > 15 mm eller + gestationssæk med eller uden synligt foster

Missed abortion

Erkendes ved manglende frisk vaginal blødning + a, b eller c:

- GS > 19 mm med foster uden FHA
- CRL > 5 mm uden FHA
- Ingen FHA efter tidligere konstateret FHA

Blighted ovum

Erkendes ved manglende frisk vaginal blødning + a eller b :

- GS > 15 mm uden BS eller fosterekko
- GS > 12 mm uden BS eller fosterekko + ingen vækst i løbet af 1 uge

Retineret placentar væv (RPV) efter abort

Vurdering af fund ved ultralydsskanning af uterinkaviteten med henblik på RPV bygger på midtlinjeekkbredde og i høj grad på indholdets ekkogenesitet og heterogenesitet.

Den positive prædiktive værdi af disse skanningsfund efter abort og fødsel mhp påvisning af RPV/og eller forudsigelse af blødningsmængde og - varighed er begrænset. Derimod giver fundet af en tom kavitet med slankt midtlinjeekko god sikkerhed for at der ikke er retineret væv (16,11,30).

Efter induceret eller spontan abort kan midtlinjeekko beskrives med:

- a. normalt
- b. heterogent indhold overvejende tydende på blod og koagler
- c. hyperekkogene foci diskontinuert med uterinvæggen
- d. hyperekkogen masse

Ved b. c og/eller midtlinjeekko > 15 mm øges mistanken om RPV

Der kan gå op til 3 uger før kaviteten tømmes spontant uden at det giver symptomer (31,34)

Ekspekterende holdning de første uger efter induceret eller spontan abort er hos asymptomatiske patienter med tilladelig blødning velbegrunderet (23,33,20 m.fl.)

REFERENCELISTE

1975:

1. Robinson HP, Flemming JEE. A critical evaluation of sonar "crown-rump length" measurements. *Br J Obstet Gynaecol*, Sept 1975;82:702-10

1976:

2. Drum JE, Clinch J, MacKenzie G. The ultrasonic measurement of fetal crown-rump length as a method of assessing gestational age. *Br J Obstet Gynaecol*, 1976, Sept;83(6): 417-21

1988:

3. Nyberg DA, Mack LA, Laing FC, Jeffrey RB. Early pregnancy complications: endovaginal sonographic findings correlated with human chorionic gonadotropin levels. *Radiology* 1988 Jun;167(3):619-22

1990:

4. Bateman BG, Nunley WC Jr, Kolp LA, Kitchin JD 3rd, Felder R. Vaginal sonography findings and hCG dynamics of early intrauterine and tubal pregnancies. *Obstet Gynecol* 1990 Mar;75(3 Pt 1):421-7
5. Cacciatore B et al. Normal early pregnancy: serum hCG level and vaginal ultrasonography findings. *Br J Obstet Gynaecol*, 1990, 97, 899-903

1991:

6. Hertzberg BS, Bowie JD. Ultrasound of the postpartum uterus – Prediction of the postpartum uterus. *J Ultrasound Med* 1991;10:451-6
7. Nazari A, Check JH, Epstein RH, et al. Relationship of small-for-dates sac size to crown-rump length and spontaneous abortion in patients with a known date of ovulation. *Obstet Gynecol (United States)*, Sep 1991, 78(3 Pt 1), 369-73
8. Perks NF, Sherriff EA, Winston. Normal early pregnancy: serum hCG level and vaginal ultrasonography findings. *Br J Obstet Gynaecol*, 1991, March Vol 98, 330-331

1992:

9. Kustermann A, Zorzoli A, Spagnolo D, et al. Transvaginal sonography for fetal measurement in early pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol (England)*, Jan 1992, 99(1) p38-42

1993:

10. Guirgis RR, Alshawaf T, Dave R, et al. Transvaginal crown-rump length measurements of 224 successful pregnancies which resulted from gamete intra-Fallopian transfer or in-vitro fertilization. *Hum Reprod (England)*, Nov 1993, 8(11) p1933-7
11. Rulin MC, Bornstein SG, Campbell JD. The reliability of ultrasonography in the management of spontaneous abortion, clinically thought to be complete: a prospective study. *Am J Obstet Gynecol (United States)*, Jan 1993, 168(1 Pt 1), 12-15
12. Daya S. Accuracy of gestational age estimation by means of fetal crown-rump length measurement. *Am J Obstet Gynecol (United States)*, Mar 1993, 168(3 Pt 1) p903-8
13. Rotsztejn D, Rana N, Dmowski WP. Correlation between fetal heart rate, crown-rump length, and beta-human chorionic gonadotropin levels during first trimester of well-timed conceptions resulting from infertility treatment. *Fertil Steril (US)* Jun 1993, 59 (6), p.169-73

1994:

14. Wisser j, Dirschedl P, Krone S. Estimation of gestational age by transvaginal sonographic measurement of greatest embryonic length in dated human embryos. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1994, 4, 457-462.
15. Tongsong T, Wanapirak C, Srisomboon J, et al. Transvaginal ultrasound in threatened abortions with empty gestational sacs. *Int J Gynaecol Obstet (Ireland)*, Sep 1994, 46(3), 297-301.

16. Goldstein SR, Wolfson R. Endovaginal ultrasonographic measurement of early embryonic size as a means of assessing gestational age. *J Ultrasound Med (United States)*, Jan 1994, 13(1) 27-31

1995

17. Cunningham DS, Bledsoe LD, Tichenor JR, et al. Ultrasonographic characteristics of first-trimester gestations in recurrent spontaneous aborters. *J Reprod Med (United States)*, Aug 1995, 40(8), 565-70
18. Kuhn P, Brizot M, Pandaya PP, Snejdens RJ, Nicolaidis KH. Crown-rump length in chromosomally abnormally fetuses at 10 to 13 weeks of gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1995, 172, 32-35.
19. Alcazar JL, Baldonado C, Laparte C. The reliability of transvaginal ultrasonography to detect retained tissue after spontaneous first-trimester abortion, clinically thought to be complete. *Ultrasound Obstet Gynecol (England)*, Aug 1995, 6(2), 126-9
20. Nielsen S, Hahlin M. Expectant management of first-trimester spontaneous abortion. *Lancet* 1995; 345: 84-86.

1997:

21. Steinkampf MP, Guzick DS, Hammond KR, Blackwell RE. Identification of early pregnancy landmarks by transvaginal sonography: analysis by logistic regression. *Fertil Steril* 1997 Jul;68(1):168-70.

1998:

22. Blaas HG, Eik-Nes SH, Bremnes JB. The growth of the human embryo. A longitudinal biometric assessment from 7 to 12 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 12:346-54
23. Cetin A, Cetin M. Diagnostic and therapeutic decision-making with transvaginal sonography for first trimester spontaneous abortion, clinically thought to be incomplete or complete. *Contraception (United States)*, Jun 1998, 57(6), 393-7

1999:

24. Blaas Harm-Gerd. Transvaginal ultrasound in the first trimester. *Sonoembryology Kompendium for basalkursus i ultralydsdiagnostik-Herlev*, 1999
25. Rowling SE et al. Transducer frequency and early pregnancy. *Am J Reprod* 1999,172:983-988
26. Creinin MD, Spitz IM. Use of various ultrasonographic criteria to evaluate the efficacy of mifepristone and misoprostol for medical abortion. *Am J Obstet Gynecol* 1999 dec; 181(6):1419-24

2000:

27. Tunon K, Eik-Nes SH, Grøttum P, Von Düring V, Kahn JA. Gestational age in pregnancies conceived after in vitro fertilisation: a comparison between age assessed from oocyte retrieval, crown-rump length and biparietal diameter. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2000, 15, 41-46
28. Westerway SC, Davison A, Cowell S. Ultrasonic fetal measurements: new Australian standards for the new millennium. *Aust N Z J Obstet Gynaecol (Australia)*, Aug 2000, 40(3), 297-302
29. Paul M, Schaff E, Nichols M. The roles of clinical assessment, human chorionic gonadotropin assays, and ultrasonography in medical abortion practice. *Am J Obstet Gynecol (United States)*, Aug 2000, 183(2 Suppl), 34-43.
30. de Vries JIP et al. Predictive value of sonographic examination to visualize retained placenta directly after birth at 16 to 28 weeks. *J Ultrasound Med* 2000;19:7-12
31. Edwards A, Ellwood DA. Ultrasonographic evaluation of the postpartum uterus. *Ultrasound Obstet Gynecol*; 2000;16:640-43.

2001:

32. Degani S. Fetal biometry: clinical, pathological, and technical considerations. *Obstet Gynecol Surv (United States)*, Mar 2001, 56(3), 159-67.
33. Sairam S, Khare, M, Michailidis, G. et al. The role of ultrasound in the expectant management of early pregnancy loss *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;17:506-9
34. Harwood B, Meckstroth KR, Mishell DR, Jain JK. Serum beta-human chorionic gonadotropin levels and endometrial thickness after medical abortion. *Contraception* 2001 May;63(5):255-6
35. Reljic, M. The significance of crown-rump length measurement for predicting adverse pregnancy outcome of threatened abortion. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001 17:510-12
36. DSOG's ultralydsgruppe. Biometri guidelines. Gestasjonsalder bestemmelse 2001, aug, <http://www.dsog/arkiv/biometriguidelines.htm>

Human Chorion Gonadotropin = hCG

Baggrund:

HCG er et glycoprotein hormon bestående af en α og β kæde.

α - kæden er fælles med de øvrige glycoprotein hormoner (LH, FSH og TSH), β - kæden er unik, 145 aminosyrer danner en kæde forbundet seks steder med disulfid broer.

HCG dannes fra implantationstidspunktet af syncytiotrofoblaster i tæt relation til den ekstra embryonale coelom kavitet. Koncentrationen i serum stiger til peakniveau i ca 10 grav. uge og falder til et lavere plateau i resten af graviditeten.

Det intakte hormon og dets splitprodukter findes i forskellige koncentrationer og proportioner i serum og urin og har forskellig bioaktivitet i et graviditetsforløb.

hCG analyser benyttes udover ved diagnostik/monitorering af graviditet også ved kontrol efter invasiv mola og choriocarcinom, og som diagnostisk parameter ved visse lavt differentierede cancere.

HCG dannes fra implantationstidspunktet af syncytiotrofoblaster i tæt relation til den ekstra embryonale coelom kavitet. Koncentrationen i serum stiger til peakniveau i ca 10 grav. uge og falder til et lavere plateau i resten af graviditeten.

I urin og serum måles hCG og dets split produkter ved hjælp af >100 forskellige assays med forskellige kombinationer af specifikke antistoffer mod mindst 26 forskellige dele af β -hCG (α unit, β unit, nonnicked hCG, nicked hCG, nicked frit hCG, β -core fragment + div. isoformer), hvilket medfører forskel i absolutte måleværdier mellem forskellige kits op til 2 x ved gravide og op til 50 x ved trofoblast sygdom.

Lave falsk positive værdier kan f.eks forekomme ved patienter med antistoffer mod test-antistoffet (afh. af test kit), brug af cannabis mv (Cole, Sturgeon).

Resultater fra alle assays kalibreres og refererer til internationale standarder dannet på baggrund af forskellige indhold af hCG:

- a. First International Reference Preparation, WHO (ren intakt hCG)
- b. Second International Standard, WHO (Intakt hCG, hCG fragmenter og LH)
- c. Third International Standard, WHO (ren intakt hCG) - 1986

Måleværdier efter kalibrering med a. og c. resulterer i værdier ca 2 x værdierne for b., hvilket udover forskelle mellem forskellige analysemetoder kræver stor opmærksomhed ved sammenligning mellem forskellige laboratorier og resultater i litteraturen.

Det anbefales ved monitorering af patienter altid at foretage serielle målinger på samme laboratorium med samme type analysekit. (Cole)

Konklusiv viden ang. graviditet i pkt. form:

Normal graviditet

- Ved graviditet er urin-hCG og serum-hCG identisk, få dage efter implantationen, såfremt testen måler det samme hCG produkt
- Urin grav-test er følsomme ved 25 – 50 IU/L (\approx pos 7 dage efter implantationen)
Serum-hCG kan måles ned til 1-2 IU/L (\approx pos. 3 –4 dage efter implantation)
- Ved normal graviditet stiger s-hCG lineært de første 6 uger med fordoblingstid på ca. 1,3 – 2 dage.
- Maksimale koncentration måles efter 9-10 uger gns 50.000 IU/L (range 20.000-200.000IU/L intakt hCG, 3. Int. Std), herefter falder værdierne til plateau 10-20 % af peakniveau og holder gennem II og III trimester.
- Lave falsk positive værdier kan f.eks forekomme ved patienter med antistoffer mod test-antistoffet (afh. af test kit), brug af cannabis mv

Nedennævnte hCG værdier er kun vejledende. Der ses betydelig spredning mellem individer, mellem graviditet opnået spontant og assisteret, mellem referencer baseret på forskellige typer hCG tests og internationale standarder. Endelig er ultralyddskanningsfund afhængige af udstyr og bruger kvalifikationer.

- 14 efter ovulation, vital graviditet s-hCG > 55 IU/L
- GS ses
hos nogle gravide ved s-hCG > 500 IU/L
hos alle spontant gravide ved s-hCG > 2000
hos alle ivf- gravide s-hCG > 2500
- Fosterekko visualiseres når s-hCG på 2500 - 25000 IU/L
- FHA erkendes ved s-hCG på 5000 til 27000 IU/L

Patologisk graviditeter

- Ved *spontan abort* er der sjældent stigning i s-hCG (35 %)
Udgangsværdien kan være høj afh. af GA ved graviditetens tilgrundegåen.
Efterfølgende elimineres s-hCG med fald > 50 % dagligt i løbet af gns 19 dg
(Steier, Paul)
- Ved *extrauterin graviditet* stiger s-hCG hos 80 %, men med langsom stigningstakst med fordoblingstider gns 7-8 dage.
Ved serielle målinger konstateres plateau med < 15 % udsving eller for langsom elimination af s-hCG < 50 % efter 2 døgn
(Paul)

Elimination af hCG

Varighed til hCG clearance efter graviditet afhænger af udgangsværdier og af om der resterer aktivt placentar væv.

- Injektion af 10.000 IU/L hCG elimineres på 12 dage. (Daya)
- Postpartum (á terme):
intakt hCG hurtigt (3 uger)
initial fase til ca 1000IE i løbet af 4 døgn efterfulgt af en langsom fase (8 uger)
(ref Steier)
- Post spontan abort (< 12 uger):
Op til 35 dage
< 10 IE/L efter gns 19 dage (Steier)
- Post kir abort (< 12 uger):
Op til 60 dage
initialt fald $T \frac{1}{2}$ - 5-9 timer efterfulgt af langsomt fald $T \frac{1}{2}$ - 22-35 t ,
< 10 IE/L efter gns 30 dage
< 2 IE/L efter gns 37 dage (Lahteenmaki, Marrs, Steier)
- Post medicinsk abort mifegyne (< 8 uger):
Initialt stigning i hCG til 3. dag, derefter skarpt fald til nær basal værdi 7. dag
(Somell)
- Post medicinsk abort metotrexat/mifegyne + cytotec (< 8 uger):
1 døgn >50 % reduktion
1 uge, > 90% reduktion
< 25 IE/L gns 20 dage
< 10 IE/L efter gns 36 dage (21-51dg) (Creinin, Mitchel, Shaffs, Harwood)

Prediktion af vitale graviditer

- HCG er signifikant højere og stigningen stejlere ved vitale graviditeter end ved de patologiske graviditer, der ender med spontan abort
(Ho, Bjercke)
- HCG > 55 mIE/ml 12 dage post-transferering ved IVF \Rightarrow 90 % vitale graviditeter
(Bjercke)
- Ved måling af hCG biologisk aktivitet ses tidligere stigning til højere niveau
(Ho)

Referencer

1974:

Marrs RP, Kletzky OA, Howard WF, Mishell DR Jr
Disappearance of human chorionic gonadotropin and resumption of ovulation following abortion. Am J Obstet Gynecol 1979 Nov 15;135(6):731-6

1978:

Lahteenmaki P. **The disappearance of HCG and return of pituitary function after abortion.** Clin Endocrinol (Oxf) 1978 Aug;9(2):101-12

1979:

Marrs RP, Kletzky OA, Howard WF, Mishell DR Jr. **Disappearance of human chorionic gonadotropin and resumption of ovulation following abortion.** Am J Obstet Gynecol 1979 Nov 15;135(6):731-6

1984:

Steier JA, Bergsjö P, Myking OL. **Human chorionic gonadotropin in maternal plasma after induced abortion, spontaneous abortion, and removed ectopic pregnancy.** Obstet Gynecol 1984 Sep;64(3):391-4

1987:

Daya S. **Human chorionic gonadotropin increase in normal early pregnancy.** Am J Obstet Gynecol (United States), Feb 1987, 156(2) p286-90

1988:

Nyberg DA, Mack LA, Laing FC, Jeffrey RB. **Early pregnancy complications: endovaginal sonographic findings correlated with human chorionic gonadotropin levels.** Radiology 1988 Jun;167(3):619-22

Seeger H, Zwirner M, Voelter W, Lippert T.H. **Relaxin and human chorionic gonadotropin concentrations in blood serum during the first trimester of normal and pathological pregnancy.** Gynecologic and Obstetric Investigation. 1988, 25, 209-212

1990:

Garcia,A, Skurnick,J, Goldsmith,L Emmi,A&Weiaa,G
Human chorionic gonadotropin and relaxin concentrations in early ectopic and normal pregnancies. Obstetrics and Gynecology, 1990, 75,779 - 783

Bateman BG, Nunley WC Jr, Kolp LA, Kitchin JD 3rd, Felder R
Vaginal sonography findings and hCG dynamics of early intrauterine and tubal pregnancies. Obstet Gynecol 1990 Mar;75(3 Pt 1):421-7

Somell C, Ölund A, Carlström K, Kindahl H
Reproductive hormones during termination of early pregnancy with mifepristone Gynecol Obstet Invest 1990: 30:224-227

1993:

Stewart DR, Overstreet JW, Celniker AC, et al.
The relationship between hCG and relaxin secretion in normal pregnancies vs peri-implantation spontaneous abortions. Clin Endocrinol (Oxf) (England), Apr 1993, 38(4) p379-85

Rotsztein D, Rana N, Dmowski WP

Correlation between fetal heart rate, crown-rump length, and beta-human chorionic gonadotropin levels during the first trimester of well-timed conceptions resulting from infertility treatment. Fertil Steril (United States), Jun 1993, 59(6) p1169-73

1995:

Chard T, Iles R, Wathen N. **Why is there a peak of human chorionic gonadotrophin (HCG) in early pregnancy?** Hum Reprod (England), Jul 1995, 10(7) p1837-40

Creinin MD, Vittinghoff E, Galbraith S, Klaisle C. **A randomized trial comparing misoprostol three and seven days after methotrexate for early abortion.** Am J Obstet Gynecol. 1995 Nov;173(5):1578-84.

Schaff EA, Eisinger SH, Franks P, Kim SS

Combined methotrexate and misoprostol for early induced abortion. Arch Fam Med 1995 Sep;4(9):774-9

1996:

Creinin MD. **Change in serum beta-human chorionic gonadotropin after abortion with methotrexate and misoprostol.** Am J Obstet Gynecol. 1996 Feb;174(2):776-8

1997:

Ho HH, O'Connor JF, Nakajima ST, et al. **Characterization of human chorionic gonadotropin in normal and abnormal pregnancies.** Early Pregnancy (United States), Sep 1997, 3(3) p213-24

Cole LA. *Immunoassay of human chorionic gonadotropin, its free subunits, and metabolites* Clinical Chemistry 1997, 43:12, 2233-2243

1998:

Sturgeon CM, McAllister EJ. **Analysis of hCG: clinical applications and assay requirements** Ann Clin Biochem, 1998, 35,460-491

1999:

Bjercke S, Tanbo T, Dale PO, Mørkrid L, Åbyholm T. **Human chorionic gonadotrophin concentrations in early pregnancy after in-vitro fertilization** Human Reproduction, 1999, 14 (6) 1642-1646

2000:

Statens Serum Institut, Håndbogen 2000. **hCG** , s 346 og 376

2001:

Roche – Elecsys ® Systeme 1010/2010 hCG + β produktbeskrivelse 2001