

GONADOTROFINAS CORIONICAS EN LAS TOXEMIAS GRAVIDICAS

JOSE FERRAND C. *

INTRODUCCION

CONSIDERANDO que los cambios fisiológicos que normalmente ocurren en la gestación no han sido estudiados con precisión, en la amplísima gama de fenómenos que ocurren en su variada localización en el espacio orgánico o tisular funcionante o en el tiempo mediante entre la concepción y el parto, nos es más explicable que la fisiopatología de cualquier alteración del embarazo ofrezca comunmente pluralidad manifiesta de hipótesis cuando el esfuerzo de comprensión de la fisiología alterada trata de llevarnos al tratamiento más adecuado.

Los razonamientos precedentes subrayan la complejidad de opiniones expuestas alrededor de los síntomas de más amplias manifestaciones en los que la multiplicidad de los signos, síntomas y hallazgos anatómopatológicos alejan aún más la asequibilidad de la comprensión y conocimientos de la etiopatogenia; cuales son las toxemias gravídicas. Ello explica la diversidad de estudios que, desde los más variados ángulos del conocimiento y recursos clínicos registra la literatura señalando hechos de observación que van explicando segmentariamente aspectos parciales de la compleja fenomenología integral.

De lo expuesto se desprende lo aventurado de ensayar interpretaciones de las conclusiones derivadas del hecho comprobado en uno u otro aspecto de la investigación, única verdad indiscutible. En definitiva, todavía no estamos haciendo otra cosa que aportar material para la estructuración de nuevas hipótesis.

Por una de las amplias ventanas que nos pone al frente del, hasta ahora indescifrable, panorama de las toxemias; la de la Endocrinología, nos asomamos para desde ella restringirnos obligadamente a uno de los fenómenos endócrinos observables en la oscilante hormonología de la gestación. Nos concretamos a investigar si las toxemias se hallan ligadas a variaciones de actividad del tejido trofoblástico traducidas por las variaciones observables en la tasa de gonadotropinas coriónicas en el suero sanguíneo en comparación con los valores observables en los embarazos normales a igual edad de gestación.

SELECCION DEL METODO

La índole del tema abordado y el trabajo realizado traen a colación la fisiología de las pruebas biológicas para el diagnóstico precoz de la gesta-

* Ex-fellow en Endocrinología Ginecológica y Obstetricia del Jefferson Hospital de Filadelfia.

ción basadas en los fenómenos que en el animal de experimentación desencadenan las gonadotrofinas coriónicas inyectadas.

Aportando los investigadores esta primera fase del problema, el aspecto cualitativo, la necesidad de un conocimiento más fiel de la fisiopatología de la gestación hizo necesaria la determinación cuantitativa, lo que se hace particularmente evidente en la amenaza de aborto donde el dosaje hormonal es la única medida que puede asegurar el tratamiento endócrino adecuado, cuando es menester, y darnos la pauta de las probabilidades de éxito en cada caso particular. Sólo así sabemos si es el reposo y la sedación uterina la única medida aconsejable, si es necesaria la progesterona, si lo es el extracto tiroideo o si la hipoactividad trofoblástica hace necesaria la administración de estrógenos. Dada la gran frecuencia del hipogonadotropismo coriónico en la etiología del aborto, el dosaje de las g. c. cobra la mayor importancia, si se considera que la administración de estrógenos puede ser contraproducente de ser otra la etiología.

Puntualizada la importancia del dosaje de g. c. en el problema clínico más común de la gestación pasaremos a revisar brevemente las diferentes pruebas biológicas y el variado índice de precisión de las mismas.

Múltiples son las pruebas que hacen la historia de la detección biológica de la gestación y posteriormente de la determinación cuantitativa de las g. c. Citemos entre las más conocidas a las de Friedman, Aschheim-Zondek, la de la hembra de la rana sudafricana, la del sapo macho o de Galli-Mainini, la de la rata impúber macho, y la de la rata impúber hembra o test de Frank-Berman.

Las dos primeras han sido bastante relegadas por su elevado costo lo que hizo concebir pruebas más baratas como la de Galli-Mainini, tan generalizada entre nosotros. La imprecisión de esta última prueba ya para la determinación cualitativa se hace mucho más evidente cuando se trata de hacer determinaciones cuantitativas tan importantes en el diagnóstico de los decúomas y de la etiología de la amenaza de aborto como ya ha sido señalado.

Al respecto citemos entre otras experiencias las de Bodine (14) quien halla que el porcentaje de positividad pasado el primer trimestre es de sólo 80.5% "lo que lo hace inadecuado para determinar la muerte in útero, la retención del tejido coriónico viable y demás condiciones del final del embarazo". Encontró así mismo este autor que de 33 casos positivos así determinados, utilizando ratas, la utilización del test de Galli-Mainini resultó positiva en sólo 28 de ellos.

Con el test de Glli-Mainini, Herman L. Gardner y Nancy B. Harris (64) encontraron que de 256 orinas de gestantes de toda edad de embarazo sólo dieron resultado positivo el 56.3% y que de 60 casos de no gestantes hubo un caso falso positivo.

J. George Scharnof y Edward C. Zaino (63) encontraron un 98% de positividad para el Friedman y de sólo 84% para el Galli-Mainini en el primer trimestre.

Torres (30) utilizando el test de Galli-Mainini para establecer cifras de concentración gonadotrófica en el 1er. trimestre de la gestación fracasó en su objeto porque "los resultados fueron tan divergentes que no es posible presentar una curva standard de eliminación en la gestación normal"... "Los resultados variaron considerablemente no sólo en diferentes gestaciones sino en la misma gestante en sucesivas determinaciones"... "En 6 gestantes hubieron variaciones tan amplias como de 70,000 a 10,000 us. en el lapso de sólo 48 horas al comienzo de la gestación, cuando usualmente se adquiere la máxima concentración".

Karallos H. (62) en Suecia, usando el bufo vulgaris tuvo sobre 307 casos: 202 positivos, ningún falso positivo; y sobre 105 casos negativos 9 falsos positivos. Antes de cada test examinó cuidadosamente a cada animal para descartar la espermatorea espontánea.

Rabau (40) utilizando el Galli-Mainini coincide en encontrar un gran margen de variaciones que no le permitieron establecer un criterio pronóstico en la amenaza de aborto.

Por las anteriores consideraciones basadas en experiencias realizadas en los últimos años en diferentes partes del globo es que nosotros utilizamos rutinariamente en nuestro laboratorio, tanto para las determinaciones cualitativas como las cuantitativas el test de Frank-Berman que ofrece la ventaja de su relativo bajo costo y una seguridad muy superior al test de Galli-Mainini. La gran imprecisión de este último test la interpretamos por su fenomenología compuesta, ya que no es 100% hormonal como las otras pruebas como se desprende de la intervención del sistema nervioso del sapo en un fenómeno de umbral tan variable como es la eyaculación.

EXPOSICION Y RESULTADOS

Se hizo el dosaje de g. c. en el suero sanguíneo de 6 pacientes con pre-eclampsia, 4 con eclampsia convulsiva y 5 con hiperemesis gravídica, hospitalizados en la Maternidad de Lima, comparando los resultados obtenidos con los límites de normalidad y promedio para dicha edad de gestación tomados del texto de Clínica Endocrinológica de Paschkis, Rakoff y Cantarow. Como se ha indicado más arriba el test de Frank-Berman fué utilizado para las determinaciones.

Para mayor información presentamos un cuadro de los valores encontrados y una gráfica mostrando las variaciones que se encuentran en la concentración gonadotrófica a lo largo de la gestación normal.

Pte.	Síndrome	Tiempo de gestación o de puerperio	Us. H.O.R. por 100 cc. s. sanguíneo	Variaciones normales para igual edad de gestación
1)	C. A. Pre-ec.	Término	Pos. 2,000 Neg. 3,000	1,000- 3,300 Us. H.O.R.
2)	T. P. Pre-ec.	Término	Pos. 4,000 Neg. 4,500	1,000- 3,300 „ „
3)	D. M. Pre-ec.	8 meses	Pos. 3,500 Neg. 4,000	1,000- 3,300 „ „
4)	M. O. Pre-ec.	4 días puerperio	Pos. 500 Neg. 1,000
5)	B. T. Eclampsia convulsiva	Término	Pos. 3,000 Neg. 3,500	1,000- 3,300 Us. H.O.R.
6)	E. R. Pre-ec.	4 días puerperio	Pos. 3,500 Neg. 4,000
7)	C. Ch. Pre-ec.	3 hrs. 45's. puerperio	Pos. 3,500 Neg. 4,000	1,000- 3,300? Us. H.O.R.
8)	T. A. Eclampsia convulsiva (gemelar)	2do. día puerperio	Pos. 2,000 Neg. 3,000
9)	H. E. Eclampsia convulsiva	2do. día puerperio	Pos. 500 Neg. 1,000
10)	I. G. Eclampsia convulsiva	Término	Pos. 3,000 Neg. 3,500	1,000- 3,300 Us. H.O.R.
11)	C. C. Hiperemesis	2 meses	Pos. 20,000 Neg. 30,000	1,000-33,000 „ „
12)	F. V. Hiperemesis	2 ½ meses	Pos. 30,000 Neg. 35,000	10,000-33,000 „ „
13)	F. Ch. Hiperemesis e ictericia	2 meses	Pos. 20,000 Neg. 30,000	10,000-33,000 „ „
14)	N. N. Hiperemesis	4 meses	Pos. 5,000 Neg. 7,500	2,000- 5,000 „ „
15)	R. N. Hiperemesis	2 meses	Pos. 20,000 Neg. 30,000	10,000-33,000 „ „

Al número total de casos estudiados, por ser reducido, no podemos asignarle valor estadístico. Además para hacer deducciones de los casos estudiados debemos descartar aquellos 4 en los que la sangre fué extraída durante el puerperio. Lo hicimos así para estudiar la posibilidad de persistencia de las gonadotrofinas circulantes o, en su defecto, la desaparición de las mismas del suero sanguíneo con mayor o menor prontitud. No incluimos en este grupo el caso N° 7, a pesar de que la muestra fué obtenida después del parto, en mérito a lo breve del tiempo transcurrido (3 hrs. 45' s).

De los casos estudiados durante el puerperio llama la atención el de la paciente N° 6, en quien, a pesar de haber transcurrido 4 días del puerperio, se halló la concentración gonadotrófica en el suero sanguíneo por encima de los límites de la gestación normal a término. Se trataba de una gran múltipara en su undécimo embarazo que hacía en dicha gestación su primer síndrome pre-eclámpsico a pesar de tener ricos antecedentes de hiperemesis gravídica en gestaciones anteriores. No se consignó en la historia clínica retención placentaria, en este caso.

El caso N° 8 de gestación gemelar y eclampsia convulsiva, en el que la muestra fué extraída durante el segundo día del puerperio y después de 24 hrs. de haberse iniciado el tratamiento con SO_4 Mg, dio cifras acordes con los límites de la gestación normal a término.

Los casos 4 y 9 estudiados al cuarto y segundo día del puerperio respectivamente, demostraron que las gonadotrofinas eran todavía detectables aunque en un límite sumamente bajo. El primero de ellos correspondió a una pre-eclampsia y el segundo a una eclampsia convulsiva.

Si comparamos estos hallazgos, con los de otros autores (Johnson (12) entre otros, que han estudiado la brusca caída de la curva gonadotrófica que sigue al parto y su total desaparición en pocas horas, en la mayoría de los casos tenemos que concluir que ese ritmo de eliminación se halla retardado en las toxemias gravídicas.

De los casos estudiados antes de producido el parto tenemos 2 de eclampsia convulsiva cuya concentración gonadotrófica estuvo en los límites superiores de la normalidad. De los 4 casos de pre-eclampsia restantes, 3 excedieron los límites superiores de la normalidad (N° 2, 3 y 7) y el otro dió un valor dentro de los límites superiores de la normalidad.

De los casos de hiperemesis gravídica, uno, estudiado a los 4 meses de gestación (14) dió una cifra superior a lo normal, otro dió un valor dentro de los límites superiores de la normalidad (12) y otros (N° 11, 13 y 15) estuvieron dentro de las cifras normales habituales para la edad de gestación correspondiente.

Una revisión general de los hallazgos obtenidos nos permite observar *una manifiesta tendencia al incremento de la concentración gonadotrófica en el suero sanguíneo en las toxemias gravídicas* que en la mayoría de los casos excede el promedio normal mas no los límites superiores de la normalidad, lo que sólo sucede en algunos casos; en algunos otros las cifras se mantienen

dentro de la normalidad. Estos hechos nos parecen indicar el *concurso de una hiperactividad trofoblástica en las toxemias gravídicas*. La escasa casuística presentada no nos autoriza a expresarnos en términos porcentuales.

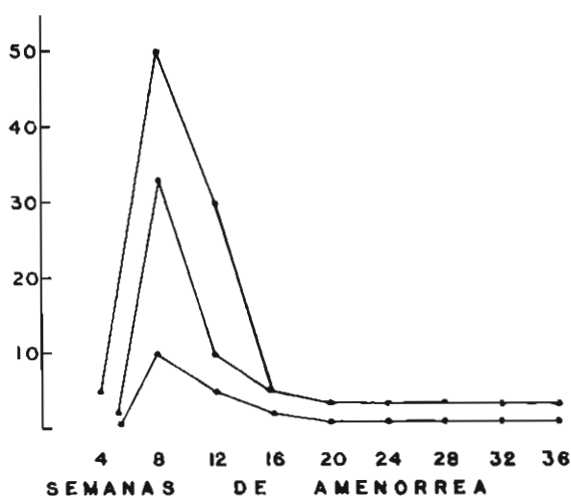
Revisando la bibliografía encontramos que Eichenberger y Käser (8) estudiando la excreción urinaria de g. c. en las toxemias de la gestación avanzada encontraron, más bien, valores normales o reducidos.

Smith y Smith (46) estudiando la concentración sérica de g. c. encontraron que esta sufre un alza 4 ó 6 semanas antes de la aparición de los síntomas. Taylor y Scadron (50) no han podido confirmar esta aseveración.

Rubin, Dorfman y Miller (47) en 5 casos de gestantes diabéticas encontraron gran incremento de las gonadotrofinas coriónicas en sólo uno de ellos y de 2 casos con signos clínicos de toxemia encontraron uno dentro de los límites normales y el otro con niveles gonadotróficos significativamente incrementados.

GONADOTROFINAS CORIONICAS

MILES DE UNIDADES H.O.R./100 cc SUERO



Hinglais (15), afirma haber detectado mayor concentración gonadotrófica "en la gestación gemelar y en toda gestante con alteraciones simpáticas, particularmente aquellas que adolecen de vómitos incoercibles". Smith y Evans confirman estas aseveraciones. Señala Hinglais que la hiperplacentosis compromete la vida del feto al igual que la hipoactividad gonadotrófica. La muerte fetal es segura cuando la concentración sérica de g. c. desciende a 500 U. I. El límite superior es más difícil de establecer, adquiriendo importancia los signos clínicos pues si éstos son inquietantes, aún con incremento gonadotrófico moderado debemos ponernos en guardia en lo referente a la vida fetal. Insiste en la importancia del dosaje de g. c. como detección oportuna.

tuna del aumento que antecede a la degeneración trofoblástica, sobre todo en los casos de corioepitelioma sin mola previa. Señala que la mola es segura cuando la concentración da más de 100,000 us. coneja, hay de 1 —2% de posibilidades de error si esta se encuentra entre 60,000— 100,000 y no hay seguridad de concluir por debajo de las 60,000 us. coneja. Insiste en la importancia de controles inmediatos y seriados después de la evacuación molar. La persistencia de una concentración de más de 3,000 us. coneja pasados los 3 meses implica una intervención inmediata.

Loraine (38) cita el aumento inconstante de las g. c. del suero en los casos de diabétes y un significativo aumento en casos de moderada o severa pre-eclampsia. En la pre-eclampsia ligera obtuvo valores semejantes a lo normal.

RESUMEN Y CONCLUSIONES

En 6 pacientes con pre-eclampsia, 4 con eclampsia convulsiva y 5 con hiperemesis gravídica se dosó las gonadotrofinas coriónicas en el suero sanguíneo utilizando ratas hembras prepúberes según el método de Frank-Berman. Los hallazgos obtenidos se comparan con los límites y promedios normales para igual edad de gestación.

En 4 casos la muestra fué obtenida en el post-partum desde el segundo hasta el cuarto día de puerperio como máximo. En todos ellos las gonadotrofinas fueron dosables; a) persistiendo aunque sumamente bajas en 2 (positiva a 500 us. r., negativa a 1,000 us. r.); b) dentro de los límites normales de la gestación a término (positivo a 2,000 us. r., negativo a 3,000) en el segundo día de puerperio en un caso de eclampsia convulsiva en una gestación gemelar y; c) sobre los límites normales en un caso de pre-eclampsia en el cuarto día del puerperio (3,500 a 4,000 us. r.) en una gran múltipara, 11ª gestación con reiterados antecedentes de hiperemesis en gestación anteriores.

En los casos restantes la muestra fué obtenida antes del parto con excepción de un caso que lo incluimos en este grupo dada la brevedad del tiempo transcurrido desde el parto al extraerse la muestra (3 hrs. 45' s.). En un caso de eclampsia convulsiva la cifra marginó los límites superiores de la normalidad y en otro estuvo dentro de los límites normales. Tres casos de pre-eclampsia dieron valores superiores a lo normal (incluyendo el que dió a luz 3 hrs. 45's. antes) y un cuarto marginó los límites superiores de la normalidad.

De los 5 casos de hiperemesis gravídica, uno de cuatro meses de gestación dió cifras superiores a lo normal (más de 5,000 rs. h.). Otros 5 estaban alrededor del segundo mes de gestación, de los cuales 1 dió una cifra dentro de los límites superiores de lo normal (positivo a 30,000, negativo a 35,000 us. r.) y los otros 3 estuvieron dentro de los límites normales (positivo a 20,000, negativo a 30,000 us. r.).

Se concluye que:

1. La casuística es muy reducida para hablar en términos estadísticos porcentuales.

2. Las gonadotrofinas han persistido en el suero sanguíneo durante el puerperio en variadas concentraciones, aún hasta el 4º día. Este hallazgo parece indicar la mayor persistencia y más lenta eliminación de las g. c. en la eclampsia y pre-eclampsia contrariamente a lo que ocurre en las gestaciones normales.

3. Se manifiesta una tendencia general en las eclampsias, pre-eclampsias e hiperemesis gravídica a una concentración gonadotrófica elevada en el suero sanguíneo la que en casi todos los casos sobrepasó el promedio normal excediendo los límites normales en algunos de ellos. Este fenómeno fué más notorio en los casos de eclampsia y pre-eclampsia que en los de hiperemesis gravídica. *Ello parece demostrar el curso de una hiper-actividad trofoblástica en las toxemias gravídicas.*

SUMMARY AND CONCLUSIONS

The female rat test was used to determine the corionic gonadotrophic concentration, in serum, according to the Frank-Berman technique in cases of toxemia gravidarum comprising 4 patients with eclampsia, 6 with pre-eclampsia and 5 with hiperemesis. The obtained findings are compared with those corresponding to similar age of gestation.

In 4 cases the was done during the puerperium up to the fourth day with the criteria of studying the elimination rhythm of corionic gonadotrophins, finding this hormone detectable in all of them, even though in two the values were as low as often found in normal puerperium. It is remarkable, however, that in one case as late as the fourth day the values were significantly high (3,500 to 4,000 H. O. R. us.) and in another the gonadotrophic concentration was within the normal values for late pregnancy. There was a fifth case in which the specimen was obtained after the partum had occurred but as only 3 hrs. and 45's had elapsed it was considered among the pre-partum cases.

The gonadotrophic determination before partum gave of the following findings: 2 cases of convulsive eclampsia, one within the normal values and the other one with a concentration related to the highest limits of normality.

3 cases out of 4 of pre-ecampsia had concentrations higher than normal and the other was at the highest limit of normality.

In 4 out of 6 cases with hiperemesis gravidarum the values were normal, one was at the normal hight margin and the remainder had a higher value than normal.

We may conclude, even though the total number of cases is low, that on cases of toxemia gravidarum there is a marked tendency to higher gonadotrophic concentration than normal which is more appreciable in cases of eclampsia and pre-eclampsia than in the hiperemesis syndrome.

A slight rhythm of gonadotrophic elimination after partum is established in relation to the normal pattern.

BIBLIOGRAFIA

1. Joel Ch.: "Hogbentes im Vergleich mit der gewichtsmässigen Choriongonadotropinbestimmung bei Früh — und gestörten Graviditäten". Gynaecology. 1946, 122/5 (301-302).
2. Brown W. E. and Bradbury J. T.: "A study of the physiologic action of human chorionic hormone. The production of pseudopregnancy in women by chorionic hormone". American Journal of Obstetrics and Gynaecology, St. Louis 1947, 53/5 (749-757) Graphs 3 Illus. 4. ,

3. Joel Ch.: Choriogonadotropin-Bestimmung bei normaler und gestörter Gravidität. Actes de la Société Helvétique des Sciences Naturelles, Aarau (Switzerland) 1946, (189).
4. Burrows H.: "Chorionic Gonadotrophin". The Lancet, London 1947, 2/23 (849-850).
5. Claesson L., Högberg B., Rosenberg Th. and Westman A. "Crystalline human chorionic gonadotrophin and its biological action" Acta Endocrinologica, Copenhagen 1948, 1/1 (1-18) Graphs 1 Illus. 8.
6. Hinglais H. and Hinglais M.: "Courbe statique du prolan B. sérique pendant la grossesse (Unité lapine) Applications pratiques. Comptes Rendus des Séances de la Société de Biologie et des ses Filiales, Paris 1949, 143/1-2 (55-59) Graphs 1 Tables 2.
7. Gastineau C. F., Albert A. and Randall L. M.: "The renal clearance of chorionic gonadotropic hormone in pregnancy, in neoplasm of the testis and in hydatiform mole." The Journal of Clinical Endocrinology, Springfield 1949, 9/7 (615-621).
8. Eichenberger E. and Käser O.: Hormonbestimmungen bei Spätgestosen" Gynaecologia, Basle 1949, 127/4 (255-263) Graphs 4 Tables 2.
9. Gordon I.: The origin of placental trophoblast and the function of placental gonadotrophin. The Lancet 1949, 1/20 (807-814) Illus. 4.
10. Wilson R. B., Albert A., and Randall L. M.: "Quantitative studies on the production, destruction, and elimination of chorionic gonadotropin in normal pregnancy". American Journal of Obstetrics and Gynaecology, St. Louis 1949, 58/5 (960-967) Graphs 3.
11. Loraine J. As. and Gaddum J. H.: "The estimation of chorionic gonadotrophin in the urine of pregnant women. With an addendum on errors". The Journal of Endocrinology, London 1950, 6/3 (319-331) Graphs 5, Tables 3.
12. Johnson C. E., Albert A., and Wilson R. B.: "Renal and extrarenal disposal of chorionic gonadotrophin in the immediate post-partum period". The Journal of Laboratory and Clinical Medicine, St. Louis, 1948, 34/11 (1613-1614).
13. Lloyd Ch. W., Morley M. Morrow K., Lobosky H. and Hughes E. C.: "Estimation of urinary gonadotropin of the nonpregnant human by the mouse uterine weight and ovarian hyperemia responses". The Journal of Clinical Endocrinology, Springfield 1949 9/7 (636-645) Graphs 2., Tables 2.
14. Bodine C. D. Kline R. F., Rogers R. A., Smith D. S. and Tinker F. X.: "The male frog (*Rana pipiens*) as a test animal for determining the level of urinary chorionic gonadotrophin during pregnancy" American Journal of Obstetrics and Gynaecology, St. Louis 1950, 59/3 (648-652) Graphs., Tables. 2.
15. Hinghaish., an Hinglais M.: Le dosage du Prolan B. chez la femme enceinte (méthode quantitative de H. et M. Hinglais). Technique, application et interpretation. La semaine de Hôpitaux de Paris, 1950, 26/2 (71-79) Graphs. Tab. 2.
16. Brody H. and Horowitz E. A.: Gonadotropin in spinal fluid in a case of twin pregnancy. Criticism of spinal fluid test for diagnosis of hydatiform mole". American Journal of Obstetrics and Gynaecology, St. Louis 1950, 59/3 (685-688).
17. Johnson C. E., Albert A. and Wilson R. B.: "Renal and extrarenal disposal of chorionic gonadotrophin in the immediate postpartum period." Journal of Clin. Endocrinol. 1950, 10/ 4 (371-380) Graphs 2, Tables 3.
18. Loraine J. A.: "The excretion of chorionic gonadotropin by pregnant diabetics". Brit. med. Jour. 1949, 46/43 (1496-1499) Graphs 5.
19. Bedoya J. M. and Himenez Tebar V.: "La godadotrofinuria en el aborto". Arch. Med. exp. Madrid 1950, 13/1 (49-62) Tables 4.
20. Lax H.: "The corpus luteum of pregnancy and chorionic gonadotrophin". Zbl. Gynaek 1950, 72/8 (468-472) Graphs 1. Tables. Illus. 3.
21. Loraine H. A. and Matthew G.: "Chorionic gonadotrophin in toxemias of pregnancy" J. Obst. Gynaec. Brit. Emp. 1950, 57/4 (542-551) Graphs 5., Tables 7.
22. Hughes E. C., Van Ness A. W. and Lloyd C. M.: "Relationship of the endometrium to the chorionplacental development and its gonadotrophin output". Amer. J. Obst. Gynec. 1950, 60/3 (575-585) Illus. 8.
23. Ishizuka N.: "Artificial corpora lutea in the human females". Med. J. Osaka Univ. 1950, 2/1 (103-108). Tables 2.
24. Lajos L.: "Die fetalen Beziehungen des Choriogonadotropins". Zbl. Gynaek. 1951, 73/4 (208-211) Tables 1., Illus. 1.
25. Bedoya J. M. and Plaza F.: "La eliminación urinaria de gonadotropinas en el embarazo normal". Acta Ginec. Madrid 1951, 2/2 (113-126) Graphs. 4. Tables 11.
26. Smith R. A., Albert A., and Randall L. M.: "Chorionic gonadotropin in the blood and urine during early pregnancy". Amer. J. Obstetrics and Gynaec. 1951, 61/3 (514-526) Graphs 4., Tab. 5.
27. Bedoya J. M. and Jiménez V.: "Le dosage des gonadotropines dans le menace d'avortement en tant qu' indice pronostique et therapeutique". Rev. franc. Gynaec. 1951, 46/7-8 (265-270) Graphs 1 Tables 3.

28. Brumer J. A.: "Distribution of chorionic gonadotrophin in mother and fetus at various stages of pregnancy". *J. Clin. endocrinol.* 1951, 11/4 (360-373) Tables 4. Illus. 5.
29. Bedoya J. F. and Plaza F.: "L'elimination urinaire de gonadotropines dans la grossesse normale". *Rev. franc. Gynae.* 1951, 46/7-8 (207-218) Graphs 4. Tables 11.
30. Torres Morera A.: "Gonadotrofinuria a comienzo de la gestación". *Acta Ginecol. (Madr.)* 1951, 2/5 (389-398) Graphs 9.
31. Gori R. M.: "Dosaje de las gonadotrofinas coriónicas en la mujer embarazada, por la Reacción de Galli-Mainini". *Obst. Ginec. lat. amer.* 1951, 9/7 (296-299).
32. Hobson E. M.: "Routine pregnancy diagnosis and quantitative estimation of chorionic gonadotrophin using female X enopues laevis". *J. Obstet. Gynae. Brit. Emp.* 1952 59/3 (352-363) Tables 3.
33. Bologna U.: "Chorionic gonadotrophin content of the urine in toxæmia of pregnancy". *Bol. soc. ital. Biol. sper.* 1952, 28/2 (261-263).
34. Bonilla F. and Torres Morera N.: "Gonadotrofinuria a final de la gestación". *Cirug. Ginec. Urol., Madrid* 1950, 1/3 (210-218) Graphs 4 Tables 4.
35. Loraine J. A.: "The renal clearance of chorionic gonadotrophin in normal and pathological pregnancy". *Quart. J. exp. Physiol* 1950, 36/1 (11-20) Tables 9.
36. Candido R.: "Tasso urinario degli ormoni de gestosi". *Arch. Ostet. Ginec.* 1952, 57/2 (141-152) Graphs 1. Tables 3.
37. Agadzhanoff N. S.: "Quantitative and qualitative determination of gonadotrophic and oestrogenic hormones in the blood and in the urine in toxæmia of pregnancy". *Akus, i Ginec.* 1953, 1 (35-41) Tables 5.
38. Loraine J. A. and Matthew G. D.: "The placental concentration of chorionic gonadotrophin in normal and abnormal pregnancy". *J. Obstet. Gynaec. Brit. Emp.* 1953, 60/5 (640-649) Graphs 4. Tables 7.
39. Hinglais H. and Hinglais M.: "The biological diagnosis of retention of a dead ovum. Application in 866 cases of the serum L. H. test. (Hinglais's quantitative methods) *Presse Medicale* 1954. 62/72 (1500-1502) Graphs 3.
40. Rabau E. and Szejnberg L.: "The value of quantitative human chorionic gonadotropin estimation by the frog test method in pathological pregnancies". *Gynaecologia (Basle)* 1955, 139/3 (158-164) Graphs 2. Tables 1.
41. Bonilla F. and Salvatierra V.: "Hormona corial y reacciones biológicas de embarazo en la gestación extrauterina". *Acta. Gynaec. Obst. Hisp. Lusit.* 1953, 3/6 (440-455) Graphs 3. Tab. 2.
42. Paschis, Rakoff and Cantarow: *Clinical Endocrinology.*
43. Loraine J. A.: "Sources of error in bioassays of serum gonadotropin". *J. of Clin. Endocrin. and Metab.*, 1955. Vol. 15 N° 4 (424-432).
44. Berman R. L.: "Comments on Rat Hyperemia Pregnancy Test". *J. of Clinical Endocrinology and Met.* 1956, Vol. 16, N° 2, (290-91).
45. Smith, G. V. S. and Smith, O. W. *Proc. Soc. Exper. Bio. Med.* 30:918, 1933.
46. Smith G V. S. and Smith O. W. *Physiol. Rev.* 28:1, 1948.
47. Rubin, B. L., Dorfman R. I. and Miller M. J.: *Clin. Endocrin.* 6. 347, 1946.
48. White, P. Titus, R. S. Joslin E. P. and Hunt H.: *Am. J. M. Sc.* 198:482, 1939.
49. White Priscilla: *Pennsylvania M J.* 50:705, 1947.
50. Taylor, H. C. Jr. and Scandian, E. N.: *Am. J. Obst. and Gyn.* 37:963, 1939.
51. Gey, G. O., Seegar G. E. and Hellman L. M.: *Science (n. s.)* 88:306, 1938.
52. Stewart, H. L. Jr. Machteld E. S. and Montgomery, T. L.: *J. Clin. End.*, 8:175, 1948.
53. Engle E. T.: *Anat. Rec.* 42:16, 1929.
54. Wislocki, G. B. Dempsey E. W. and Fawcett, D. W.: *Obst. and Gynec. Survey* 3:604, 1948.
55. Brown W. E. and Bradbury J. T.: *J. Clin. End.* 6, 475, 1946.
56. Brown W. E. and Bradbury J. T.: *Am. J. Obst. and Gyn.* 53, 749, 1947.
57. Defles Eleanor and Jones G. E. S.: *Obst. and Gyn. Survey* 3:680, 1948.
58. Gastineau C. F. Albert and Randall L. M.: *J. Clin. Endoc.* 8, 599, 1948.
59. Wislocki G. B. and Bennett H. S.: *Am. J. Anat.* 73:335, 1943.
60. Stewart H. L. Jr. Machtell E. and Montgomery T. L.: *J. Clin Endocrin.* 8:175, 1948.
61. Herman L. Gartner and Nancy B. Harris.: *R. N. Houston Texas. Am. J. of Obst. and Gyn.* 1950 (350-357).
62. Koralles H. Norrköping-Graviditests reaktion a pada; deu privata praktiken: Erfaren-treter frau 307, fall.
63. J. George Scharnof and Edward C. Zaino M. Vernon N. Y.: *Am. J. of Obst. and Gyn.* 1950 (653-655).