

Zeitschrift für Ernährungswissenschaft

Journal of Nutritional Sciences · Journal des Sciences de la Nutrition

Band 17

Heft 1

März 1978

Z. Ernährungswiss. 17, 1–18 (1978)
© 1978 Dr. Dietrich Steinkopff Verlag, Darmstadt
ISSN 0044-284 X

Originalarbeiten

*Institut für Physiologische Chemie, Lehrstuhl II der Universität
Erlangen-Nürnberg*

Stoffwechseluntersuchungen unter Einnahme oraler Kontrazeptiva Eine Übersicht

S. Hauschildt

Mit 2 Abbildungen und 3 Tabellen

(Eingegangen am 8. September 1977)

Die orale Verabreichung von Steroidhormonen zur Verhütung von Schwangerschaften hat in den letzten Jahren eine rasche, alle Kontinente umfassende Verbreitung erlangt. Die Zahl der Frauen, die sich dieser kontrazeptiven Methode bedienen, wird auf 20–25 Millionen geschätzt. Trotz des ständigen Bemühens, die Wirkungsweise der Steroidhormone auf einzelne Stoffwechselparameter zu erforschen, konnte mit dieser stürmischen Entwicklung nicht Schritt gehalten werden. Man sah sich vor Probleme gestellt, als klinische Symptome (Bluthochdruck, Thrombosen, Diabetes mellitus, Depressionen) auftraten, die auf Veränderungen im Stoffwechselgeschehen deuteten. Aber auch ohne daß es zu klinischen Symptomen kam, konnte man einen Einfluß der Steroidhormone auf die Stoffwechselabläufe beobachten. Dies traf hauptsächlich für den Vitamin- und Mineralstoffhaushalt zu, deren Erforschung unter diesem Aspekt noch in den Anfängen steckt.

Es handelt sich bei den oralen Kontrazeptiva vor allem um Präparate vom Kombinations- oder Sequentialtyp. Die Kombinationstherapie beruht auf der Einnahme von Tabletten, die alle sowohl Gestagene als auch Östrogene enthalten, während unter der Sequentialtherapie in der ersten Zyklushälfte Östrogene allein und in der zweiten Zyklushälfte eine Kombination von Gestagenen und Östrogenen verabreicht werden.

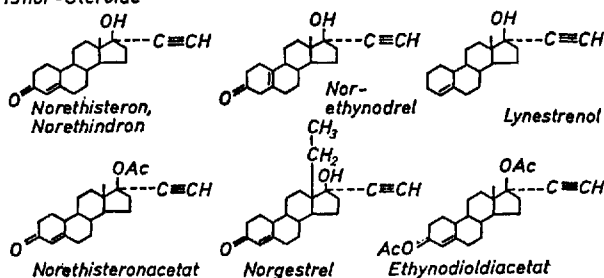
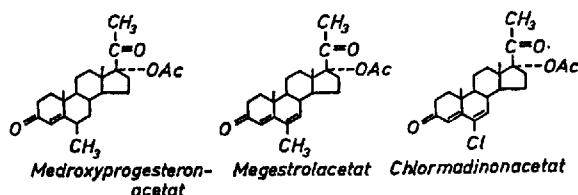
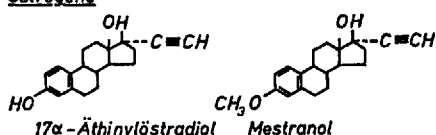
Gestagene19nor-SteroideProgesteronderivateÖstrogene

Abb. 1. Strukturformeln der wichtigsten in der hormonalen Kontrazeption verwendeten Gestagene und Östrogene.

Zur Herstellung der Präparate steht eine Vielzahl von synthetischen Gestagenen zur Verfügung, die sich in Struktur und Wirkungsweise unterscheiden. Die am häufigsten angewandten Gestagene lassen sich in zwei Gruppen unterteilen (1): die 19-nor-Steroide = Testosteronabkömmlinge (z. B. Norethisteron, Norethynodrel, Lynestrol, Norethisteronacetat, Norgestrel, Ethynodioldiacetat) und die Progesteronderivate (z. B. Medroxyprogesteronacetat, Megestrolacetat, Chlormadinonacetat).

Die Östrogenkomponente besteht vorwiegend aus Äthinylöstradiol oder Mestranol (Abb. 1): In der folgenden Übersicht soll über die Studien berichtet werden, die sich mit der Wirkung oraler Kontrazeptiva auf den Kohlenhydrat-, Eiweiß-, Fett-, Vitamin- und Mineralstoffhaushalt beschäftigen.

Kohlenhydrate

Zahlreiche Autoren haben sich mit der Frage befaßt, ob orale Kontrazeptiva eine diabetische Stoffwechsellaage hervorrufen können. Die zu diesem Thema durchgeführten Untersuchungen lieferten recht uneinheitliche Ergebnisse, da zum Teil mit unterschiedlichsten Gruppen, Präparaten, Zeiträumen und Bestimmungsmethoden gearbeitet wurde.

Zur Prüfung des Kohlenhydratstoffwechsels wurden neben der Nüchternblutzucker- und Insulinbestimmung hauptsächlich der orale oder in-

travenöse Glukosetoleranztest angewandt. Nur in seltenen Fällen führten bei Stoffwechselgesunden orale Kontrazeptiva zu einem Anstieg des Nüchternblutzuckers (2, 3), orale Glukosetoleranztests wiesen häufiger auf eine verminderte Glukosetoleranz hin (4, 5, 6). Wurde der intravenöse Glukosetoleranztest zur Beurteilung des Kohlenhydratstoffwechsels durchgeführt, war der Prozentsatz der abnormen Werte geringer als bei Anwendung des oralen Glukosetoleranztestes. Dies mag die relative Ungenauigkeit bei der Auswertung des i.v. Tests widerspiegeln.

Vermehrt ließen sich bei unveränderten Glukosewerten erhöhte Insulinwerte messen (7, 8, 9, 10, 11).

Unter den vielen Faktoren, die in Zusammenhang mit oralen Kontrazeptiva den Kohlenhydratstoffwechsel beeinflussen können, spielt neben Alter und Gewicht das Vorkommen eines subklinischen oder potentiellen Diabetes eine große Rolle.

Subklinischer Diabetes

Tabelle 1 zeigt die Ergebnisse vier verschiedener Untersuchungsreihen, in denen man Frauen mit schwangerschaftsbedingtem, jedoch nach der Geburt rückläufigem Diabetes mellitus, Kombinationen von Mestranol und einer variierenden Gestagenkomponente verabreichte (12). Innerhalb kurzer Zeit entwickelte sich bei 14 von 32 Frauen ein Diabetes.

Auch Javier et al. (5) fanden einen Zusammenhang zwischen einer verminderten schwangerschaftsbedingten Glukosetoleranz und abnormen Glukosewerten nach späterer Einnahme von oralen Kontrazeptiva. Spelacy et al. (8) machten ähnliche Beobachtungen. Goldman und Eckerling (16) konnten bei jungen Frauen mit subklinischem Diabetes eine Diabetes begünstigende Wirkung eines Präparates, zusammengesetzt aus Mestranol und Norethynodrel, feststellen.

Manifester Diabetes

Verschiedene Studien zeigten (Tab. 2), daß bei manifesten, insulinunabhängigen Diabetikerinnen nach Einnahme oraler Kontrazeptiva der Kohlenhydratstoffwechsel weiter beeinträchtigt wird (12).

Es gibt jedoch auch Untersuchungen, in denen eine Besserung der Glukosetoleranz bei Altersdiabetikerinnen festgestellt wird (21). Moses

Tab. 1. Subklinischer Diabetes¹⁾.

| Erster Autor | Zahl der unter-suchten Fälle | | Versuchs-dauer (Monate) | Zahl der Diabetikerinnen |
|----------------|------------------------------|------------------------------------|-------------------------|--------------------------|
| 1. Beck (6) | 12 | M ²⁾ + Ethynodiolacetat | 1/2 | 2 |
| 2. Szabo (13) | 5 | M + Norethindron | 4-6 | 5 |
| 3. Lunell (14) | 5 | M + Norethisteronacetat | 2-3 | 5 |
| 4. Beck (15) | 10 | M + Chlormadinonacetat | 2 | 2 |
| Summe | 32 | | 1/2-6 | 14 (44%) |

¹⁾ Subklinischer Diabetes: Diabetische Glukosetoleranz während der Schwangerschaft, normale Werte post partum.

²⁾ M = Mestranol.

Tab. 2. Altersdiabetes.

| Erster Autor | Zahl der untersuchten Fälle | Unter- suchungsdauer (Monate) | Zahl der Verschlech- terungen | Ver- besserungen |
|------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|---------------------|
| 1. <i>Goldman</i> (16) | 12 | 3 | 12 | 0 |
| 2. <i>Gold</i> (17) | 10 | 1 | 10 | 0 |
| 3. <i>Reder</i> (18) | 1 | 1/2 | 1 | 0 |
| 4. <i>Lebherz</i> (19) | 1 | ? | 1 | 0 |
| 5. <i>Wynn</i> (20) | 7 | ? | 1 | 0 |
| 6. <i>Javier</i> (5) | 2 | 3-6 | 0 | 1 |
| Summe | 33 | 1/2-6 | 24 (73%) | 1 |

¹⁾ M = Mestranol.

und Goldzieher (22) zeigten eine deutliche Abnahme einer 2 h postprandial durchgeführten Glukosebestimmung bei Diabetikerinnen, die eine Kombination von Mestranol und Chlormadinonacetat erhielten.

Worauf dieser positive Effekt beruht, ist noch ungeklärt. Keine Verbesserung hingegen konnte bei manifesten, insulinabhängigen Diabetikerinnen nach Einnahme von oralen Kontrazeptiva beobachtet werden (12).

Bis jetzt ist noch ungeklärt, ob die Wirkung der oralen Kontrazeptiva auf den Kohlenhydratstoffwechsel durch die Östrogen- oder Gestagenkomponente bedingt ist oder ob die Kombination beider Steroide additiv oder synergistisch wirkt.

Äthinylöstradiol, ein häufig verwendetes synthetisches Östrogen, führt zu unterschiedlichen Befunden. Di-Paola et al. (23) sowie Yen und Vela (24, 25) beobachteten keine Veränderung im Glukosetoleranztest, während Pyrörälä et al. (26) eine Abnahme der K-Werte (unter 1 = Zeichen für Diabetes) im i.v. Glukosetoleranztest feststellen konnten.

Mestranol scheint nach Javier et al. (5) und Di-Paola et al. (23) zu einer verminderten Glukosetoleranz zu führen. Latente Diabetikerinnen zeigten abnorme Glukosewerte nach Einnahme von Mestranol enthaltenden oralen Kontrazeptiva. Auffallend war eine verzögerte Insulinausschüttung (6). Buchler und Warren (27) diagnostizierten bei 11 von 14 mit Diäthylstilböstrol und Mestranol behandelten Frauen eine Verschlechterung der Glukosetoleranz im intravenösen Glukosetoleranztest. Ähnliche Beobachtungen machten Gow und MacGillivray (28) bei mit Mestranol behandelten Frauen nach der Menopause.

Wie aus diesen Befunden ersichtlich, scheint die Östrogenkomponente einen wesentlichen Einfluß auf den Kohlenhydratstoffwechsel zu haben. Es gibt aber auch Untersuchungen, die darauf hinweisen, daß der Progesteronanteil zu Veränderungen im Glukosestoffwechsel führt.

Spellacy et al. (29, 30) beobachteten, daß die Kombination Mestranol-Ethynodioldiacetat zu einem höheren Prozentsatz die Glukosetoleranz vermindert als die Kombination Mestranol-Chlormadinonacetat. Ethynodioldiacetat ist ein Nortestosteron-Derivat, und Chlormadinonacetat gehört zu den Progesteron-Derivaten. Diese und andere Befunde (31) lassen vermuten, daß orale Kontrazeptiva, die Nortestosteron-Abkömmlinge enthalten, eher eine diabetische Stoffwechsellage herbeiführen als solche, die aus Progesteron-Derivaten bestehen. Nicht so sehr der Typ der oralen Kontrazeptiva, sondern die verwendeten Östrogen-Gestagen-Abkömmlinge scheinen den Glukosestoffwechsel zu beeinflussen. Tabelle 3 faßt verschiedene Ergebnisse zusammen, die den Einfluß einiger Progesterone auf die Glukosetoleranz demonstrieren.

Mit Ausnahme des Depot-Medroxyprogesteronacetats waren die Veränderungen nur minimal. Aus einer Anzahl von Untersuchungen geht hervor, daß sich Progesteron-Derivate weniger ungünstig auf den Kohlenhydratstoffwechsel auswirken als Östrogen-Derivate (9, 37, 15, 26, 23, 42). Alleinige Gaben von Progesteron haben sich als Antikonzeptiva jedoch nicht allzu sehr bewährt, da häufig Nebenwirkungen wie Mensesunregelmäßigkeiten, ektopische Schwangerschaften und Brustknötchen (43) auftraten.

Tab. 3. Einfluß von Progesteron auf die Glukosetoleranz¹⁾ (12).

| Progesteron | Zahl der Studien | Zahl der Patientinnen | Ver- schlechterung | Ver- besserung | Keine Änderung |
|---|------------------|-----------------------|--------------------|----------------|----------------|
| 1. Progesteron (32, 33) | 2 | 39 | 18 | 13 | 8 |
| 2. 17-alpha-OH-Progesteron (34) | 1 | 18 | 3 | 10 | 5 |
| 3. Depot MPA ²⁾ (35, 36) | 2 | 41 | 30 | 0 | 11 |
| 4. Orale Progesteron-Derivate (9, 15, 37, 38) | 4 | 69 | 14 | 12 | 43 |
| 5. Orale Nortestosteron-Derivate (16, 37, 39, 40, 41) | 7 | 285 | 56 | 16 | 213 |
| Summe | 16 | 452 | 121 (27%) | 51 (11%) | 280 (62%) |

¹⁾ Zeitdauer der Einnahme: 5 Tage bis 12 Monate.²⁾ MPA = Medroxyprogesteronacetat.

Bis jetzt ist noch ungewiß, auf welchen Mechanismus die durch orale Kontrazeptiva hervorgerufenen Änderungen im Kohlenhydratstoffwechsel basieren. Auffallend war der von vielen Autoren beobachtete Anstieg des Seruminsulinspiegels bei normaler oder verminderter Glukosetoleranz. Man vermutet, daß durch die Steroide ein „Anti-Insulin-Faktor“ wirksam wird (44), der eine vermehrte Insulinausschüttung hervorruft.

Übertrifft die Wirkung des Anti-Insulin-Faktors die Wirkung der vermehrten kompensatorischen Insulinausschüttung, kann es zu einer Glukoseintoleranz kommen (7).

Es wäre zu diskutieren, ob das Wachstumshormon, das durch Östrogengaben vermehrt gebildet wird und insulinantagonistisch wirkt, in Verbindung mit dem Anti-Insulin-Faktor gebracht werden kann. In diesem Zusammenhang sei das Cortisol erwähnt, das durch Östrogengaben ebenfalls vermehrt produziert wird und durch Stimulierung der Glukoneogenese insulinantagonistisch wirkt.

Die Annahme, daß Ovulationshemmer die Empfindlichkeit des peripheren Gewebes gegen die Insulinwirkung herabsetzen, konnte durch Tierversuche erhärtet werden (45).

Ob die Resistenz des peripheren Gewebes gegen Insulin auf eine direkte Wirkung der Steroide zurückzuführen ist und somit zu einer gesteigerten Insulinsekretion führt oder ob die Steroide eine vermehrte Insulinausschüttung der *Langerhansschen* Inseln auslösen, wäre noch zu klären. Im letzteren Fall würde der Organismus mit einer peripheren Insulinresistenz reagieren, um keine Hypoglykämie aufkommen zu lassen (7).

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß das Auftreten eines klinisch manifesten Diabetes bei stoffwechselgesunden Frauen durch Einnahme oraler Kontrazeptiva recht unwahrscheinlich ist. Bei Patientinnen jedoch, deren Anamnese (latenter Diabetes, Schwangerschaftsdiabetes, Übergewicht, familiäre Diabetesbelastung) auf mögliche Störungen im Kohlenhydratstoffwechsel hinweist, ist eine Entwicklung zur diabetischen Stoffwechsellage nicht ausgeschlossen. Deshalb sollte man bei dieser Gruppe von Frauen mit der Verordnung oraler Kontrazeptiva möglichst zurückhaltend sein. Falls orale Kontrazeptiva eingenommen werden, ist eine regelmäßige Glukosetoleranzprüfung angebracht.

Die Folgen oraler Kontrazeptiva auf den Altersdiabetes werden unterschiedlich beurteilt.

Proteine

Aus zahlreichen Befunden geht hervor, daß die Einnahme von Östrogen-Gestagen-Präparaten den Aminosäurestoffwechsel beeinflusst (46, 47, 48, 49).

Der oft beobachtete Abfall der Plasmaamino­säuren könnte auf eine vermehrte Utilisation der Aminosäuren zurückzuführen sein und im Zusammenhang mit der bei einigen Frauen auftretenden Gewichtszunahme betrachtet werden (49). Möglicherweise könnte es sich bei der Gewichtszunahme aber auch um eine Ödembildung handeln, hervorgerufen durch eine veränderte Zusammensetzung der Serumproteine (46).

Änderungen in der Zusammensetzung und im Gehalt einiger Serumproteine machen sich – ähnlich wie in der Schwangerschaft – in einem

Abfall des Albumin- und γ -Globulin-Gehaltes sowie in einem Anstieg der β -Glukuronidase-Aktivität und der α_1 , α_2 - und β -Globuline bemerkbar (50, 51, 52, 53, 54, 55). Hier sei besonders der Anstieg einiger Carrier-Proteine wie z. B. Transcortin (55), Thyroxin-bindendes Globulin (56), Caeruloplasmin und Transferrin (57, 58) erwähnt.

Änderungen der Plasmaproteinkonzentration können Störungen im Blutgerinnungssystem (plasmatische Vorgänge) und bei der Blutdruckregulation (Zusammenwirken von Renin, Angiotensin, Aldosteron) zur Folge haben.

Man beobachtete nach Einnahme von Kombinationspräparaten einen Anstieg der Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X und stellte eine verkürzte Prothrombinzeit (Thrombinbildungszeit) fest. Nur selten waren der Faktor VIII und das Fibrinogen erhöht. Die Konzentrationen der Faktoren III, V, XI, XII und XIII änderten sich nicht wesentlich (59, 60, 61). Die Änderungen scheinen östrogenbedingt zu sein (59). Mit Hilfe eines Thromboelastogramms konnte eine verkürzte Gerinnungszeit und eine zunehmende Festigkeit des Gerinnsels festgestellt werden (62). Die Wirkung oraler Kontrazeptiva auf die Fibrinolyse ist wenig geklärt. Nach *Dugdale* und *Marr* (63) scheinen die Steroidhormone die Fibrinolyse stimulierend zu beeinflussen. Obwohl bei vielen Frauen unter Steroidhormoneinnahme eine Neigung zur Thrombosebildung gegeben scheint, kommt es nur in ganz wenigen Fällen zum wirklichen Auftreten dieses Krankheitsbildes (55). Wenn jedoch eine Venenthrombose diagnostiziert wird, wäre ein Gerinnungs- und Fibrinolyse-Test angebracht und gegebenenfalls das Präparat abzusetzen.

Ob ein ursächlicher Zusammenhang zwischen der Einnahme oraler Kontrazeptiva und einer Blutdrucksteigerung besteht, ist ungewiß. Man weiß, daß Östrogene, allein verabreicht (Mestranol und Äthinylöstradiol), den Blutdruck steigern können, während Progesterone ihn eher erniedrigen, da sie einen Erschlaffungseffekt auf die glatte Muskulatur ausüben (64).

Die Östrogenkomponente scheint die Leber zur gesteigerten Synthese von Angiotensinogen (Reninsubstrat) anzuregen. Das Angiotensinogen wird durch das Renin (ein proteolytisches Enzym) zu Angiotensin I abgebaut, woraus durch Abspalten zweier Aminosäuren das aktive Hormon Angiotensin II entsteht. Dieses Octopeptid wirkt durch seinen vasokonstriktorischen Effekt blutdrucksteigernd und stellt den stärksten Stimulus der Biosynthese und Sekretion des Aldosterons dar.

Normalerweise wird durch einen Feedback-Mechanismus in der Niere die Reninproduktion gehemmt (65). Vermutlich ist bei Frauen mit Bluthochdruck dieser Rückkoppelungsmechanismus nicht mehr voll funktionsfähig.

Lipide

Zu den am häufigsten diagnostizierten Veränderungen im Lipidstoffwechsel nach Einnahme oraler Kontrazeptiva zählt der Anstieg der Triglyzeridkonzentration im Serum (64, 66). Sehr wahrscheinlich ist die Östrogenkomponente verantwortlich für die erhöhten Triglyzeridwerte, die je nach Dosierung des Östrogens variieren (64, 67). Obwohl die Werte

signifikant erhöht sind, liegen sie in den meisten Fällen noch im Normbereich. Der Mechanismus, der diesen Befunden zugrunde liegt, ist noch unbekannt.

Einige Arbeiten deuten darauf hin (68, 69), daß nach Einnahme von Östrogenderivaten allein oder in Kombination mit Nortestosteronderivaten der Triglyzeridumsatz gesteigert ist, wobei die Syntheserate die Abbaurate übersteigt. Die Triglyzeridzunahme wird hauptsächlich in der „very low density lipoprotein“-Fraktion beobachtet, d. h. in der Lipoproteinfraction, die vorwiegend in der Leber synthetisiert wird (70, 71, 4).

Es wäre zu diskutieren, ob das Östrogen primär die Lipidstoffwechselstörungen auslöst oder ob es sekundär durch Konzentrationsänderungen anderer Hormone wie z. B. Insulin, Thyroxin, Wachstumshormon und Glukagon zu den Störungen kommt.

Insulin stimuliert die Triglyzeridsynthese in der Leber. Die dazu notwendigen freien Fettsäuren können aus dem Fettgewebsabbau stammen. Der Abbau des Fettgewebes und damit die Zunahme der freien Fettsäuren wird wiederum vom Wachstumshormon begünstigt (72).

Da Insulin- und Wachstumshormonspiegel nach Einnahme von oralen Kontrazeptiva (Äthinylöstradiol + Nortestosteron) bei einigen Frauen ansteigt (75, 73, 30), könnte sich daraus eine Beziehung zu den erhöhten Triglyzeridwerten ergeben. Azizi et al. (75) beobachteten nach Verabreichung von Wachstumshormon einen Anstieg der Triglyzeride, der besonders hoch bei Frauen war, die orale Kontrazeptiva einnahmen.

Eine wichtige Rolle scheint das Glukagon bei den Änderungen im Triglyzeridstoffwechsel zu spielen. Glukagon stimuliert den oxidativen Abbau von intrahepatischen freien Fettsäuren, die somit für die Triglyzeridsynthese nicht mehr verfügbar sind (77, 78). Sollte es zu einer verminderten Glukagonsekretion kommen, hervorgerufen durch orale Kontrazeptiva (Mestranol + Norethindron) würde eine intrahepatische Triglyzeridsynthese begünstigt sein.

Über den Einfluß oraler Kontrazeptiva auf den Serumcholesterinspiegel liegen recht unterschiedliche Ergebnisse vor. Während viele Autoren (79, 80, 4) einen Anstieg beobachteten, ließen sich in vielen Fällen keine Veränderungen nachweisen (81, 82).

Es ist bekannt, daß Östrogene zu einer Abnahme des Serumcholesterinspiegels führen können (83, 84). Einige Arbeitsgruppen beobachteten eine Abnahme in der Cholesterinkonzentration der „very low density lipoprotein“-Fraktion (85) sowie einen Anstieg im Lebercholesteringehalt bei Ratten, die Östrogene erhielten (86, 87, 88). Aufgrund dieser Befunde kamen Davis und Kern (89) zu der Hypothese, daß Östrogene den Transport von neu synthetisiertem Cholesterin von der Leber ins Blut beeinträchtigen.

Möglicherweise kommt es zu einer Übersättigung der Galle mit Cholesterin, was eine Gallensteinbildung begünstigen würde.

Vitamine

Zur Bestimmung des Vitaminhaushaltes unter Einfluß von Steroidhormonen wurden relativ wenig Untersuchungen durchgeführt. Die daraus resultierenden Ergebnisse lassen keine einheitlichen Aussagen zu, da

Versuchsanordnung und -durchführung der verschiedenen Studien oft nicht miteinander vergleichbar sind. Wie aus folgendem ersichtlich, können orale Kontrazeptiva zu biochemischen Veränderungen im Vitaminhaushalt führen – ausgeprägte Mangelzustände mit Mangelsymptomen konnten jedoch nicht beobachtet werden.

Es wäre wichtig, einen Überblick über die Vitaminversorgung der Frauen, die orale Kontrazeptiva einnehmen, zu gewinnen; möglicherweise müßte man danach für diese Bevölkerungsgruppe die Empfehlungen für die wünschenswerte Höhe der Vitaminzufuhr neu ausrichten.

Vitamin A

Orale Kontrazeptiva bewirken häufig einen Anstieg des Serum-Vitamin-A-Gehaltes (90, 91, 92, 93, 94). Die Ursache hierfür ist noch unbekannt. Tierversuche deuten darauf hin (92), daß vermehrt Vitamin A von der Leber an das Blut abgegeben wird, so daß trotz des erhöhten Gehaltes an Vitamin A im Serum eine unzureichende Versorgung mit dem Vitamin nicht ausgeschlossen werden kann.

Da das Vitamin im Blut gebunden an ein α_2 -Globulin (Retinol-binding protein – RBP) zirkuliert und es während der Einnahme von oralen Kontrazeptiva zu einem Anstieg dieses Proteins kommt, könnten die erhöhten Vitamin-A-Werte auf den Anstieg des Globulins zurückzuführen sein (95, 96).

Riboflavin

Zur Bestimmung des Riboflavin-Status hat in den letzten Jahren die Messung der Glutathion-Reduktase in Erythrozyten Bedeutung erlangt. Beim Riboflavinmangel reagiert die Glutathion-Reduktase mit einem Aktivitätsabfall und einer gesteigerten Aktivierbarkeit nach In-vitro-Inkubation mit Flavinadenindinukleotid. Mit Hilfe dieses Testes konnten *Santipak et al.* (97) und *Ahmed et al.* (98) bei Frauen, die orale Kontrazeptiva nahmen, einen biochemischen Riboflavinmangel nachweisen, klinische Anzeichen eines Mangels traten nicht auf.

Möglicherweise ist die Resorption des Riboflavins beeinträchtigt, oder die oralen Kontrazeptiva interferieren mit dem Flavinadenindinukleotid (Wirkform des Riboflavins) um die Bindung an die Glutathion-Reduktase (99).

Pyridoxin

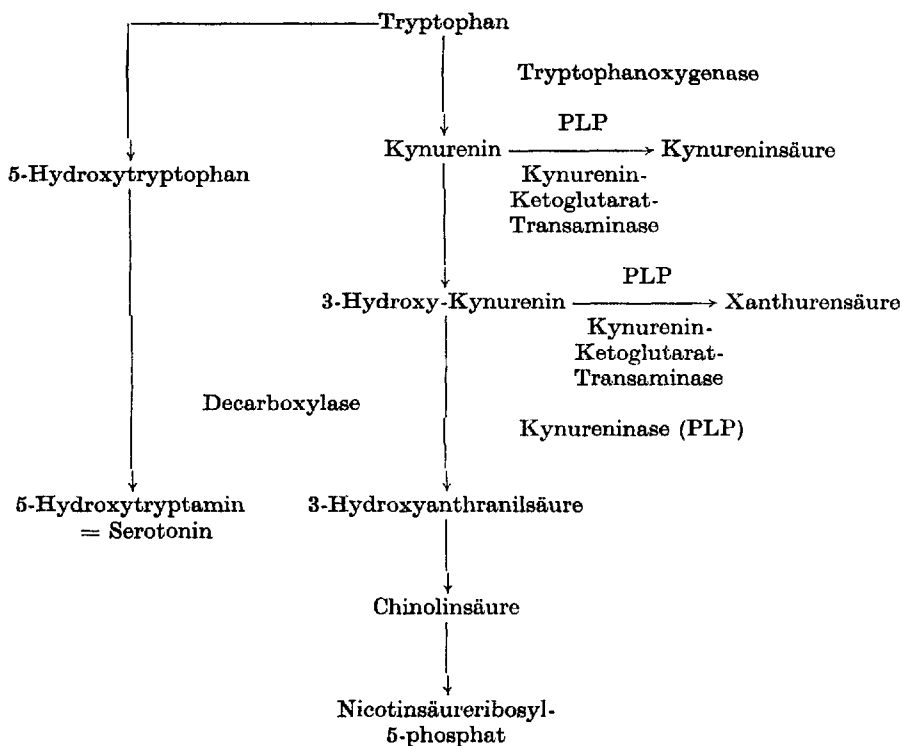
Unter der Einnahme oraler Kontrazeptiva wurden biochemische Veränderungen beobachtet, die auf einen erhöhten Pyridoxinbedarf hinweisen. Zu den Veränderungen zählt die vermehrte Xanthuren- bzw. Kynurensäureausscheidung nach einem Tryptophanbelastungstest (100, 101, 102, 103) (Abb. 2). Zu einer vermehrten Bildung dieser Säuren kommt es dann, wenn die Kynureninase wie auch die Kynurenin-Ketoglutarat-Transaminase, beides pyridoxalphosphatabhängige Enzyme, gehemmt werden, wie dies beim Pyridoxinmangel der Fall ist. Die Kynureninase wird stärker und schneller gehemmt als die Kynurenin-Ketoglutarat-Transaminase.

Eine mögliche Erklärung für das Auftreten einer Pyridoxinverarmung liefert die Beobachtung, daß Östrogensteroido die Aktivität der hepatischen Tryptophanoxygenase erhöhen, so daß die Tryptophandurchflußrate über den normalen Tryptophan-Nicotinsäuremononukleotidabbauweg gesteigert wird (104, 105).

Damit die für diesen Abbauweg notwendige Kynureninase-Reaktion quantitativ ablaufen kann, wird vermehrt Pyridoxalphosphat gebraucht. Reicht das vorhandene Pyridoxalphosphat nicht aus, kommt es zu einem Anstieg der Xanthuren- bzw. Kynureninsäure. Möglicherweise konkurrieren auch Östrogensulfatester mit Pyridoxalphosphat um Bindungsstellen am Apoprotein, so daß eine Hemmung der Kynureninase eintreten kann (119, 120).

Der erhöhte Tryptophanabbau über den Nicotinsäureamidweg kann mit eingeschränkter Abbaurrate des Tryptophans zu 5-Hydroxytryptamin (Serotonin) einhergehen. Sinkt der Serotoninspiegel im Gehirn unter eine bestimmte Grenze, können Depressionen auftreten (106, 107). Ein Absinken des Serotoninspiegels wäre auch dadurch zu erklären, daß durch den erhöhten Bedarf an Pyridoxin die Hydroxytryptophandecarboxylase, ein

Abb. 2.
Abbauewege des Tryptophans



PLP = Pyridoxalphosphatabhängige Enzyme.

pyridoxalphosphatabhängiges Enzym, ihre volle Aktivität nicht entfalten und somit 5-Hydroxytryptophan nicht quantitativ zu Serotonin umsetzen kann (108). Außerdem hat sich gezeigt, daß Kynurenin und 3-Hydroxykynurenin den Tryptophantransport vom Blut ins Gehirn hemmen (109, 110). All diese Befunde liefern Hinweise darauf, daß die unter Einnahme oraler Kontrazeptiva häufig beobachteten Depressionen u. a. auf Störungen im Tryptophanstoffwechsel beruhen könnten (121).

Unter den Bestimmungsmethoden, die zur Beurteilung der Pyridoxinversorgung angewandt wurden (111, 112), lieferte der enzymatische Test (Aktivitätsmessung der erythrozytären Glutamat-Oxalacetat-Transaminase) recht unterschiedliche Ergebnisse und wurde als Indikator eines Pyridoxinmangels in Frage gestellt (100, 113, 114, 115, 116, 117, 118).

Folsäure

Messungen des Serumfolatspiegels unter Einnahme von Steroidhormonen lieferten ein recht uneinheitliches Bild (122, 123, 124, 125). Die Mehrzahl der Untersuchungen deuteten jedoch auf einen Abfall der Serumwerte hin. In einigen Fällen wurden sogar megaloblastische Anämien als Folge eines Folsäuremangels diagnostiziert (126, 127, 128). Bei einem von *Lushby et al.* (123) durchgeführten Histidin-Belastungstest ergaben sich Hinweise auf eine unzureichende Folsäureversorgung.

Folsäure enthält einen Pteridinring, p-Aminobenzoesäure und Glutaminsäure. In der Natur kommt Folsäure häufig in Form von Konjugaten vor, in denen mehrere Glutaminsäurereste durch Peptidbindungen miteinander verknüpft sind. Die intestinale Konjugase spaltet bei der Verdauung die Konjugate bis zur Folsäure, die schnell resorbiert wird. Es können auch Folatpolyglutamate, wenn auch in geringerem Maße, zur Resorption gelangen.

Als mögliche Ursache des Folsäuremangels wurde eine verminderte Resorption diskutiert, wobei nach *Streiff* (129) hauptsächlich das Folatpolyglutamat, aber nicht das Monoglutamat, betroffen ist. In-vitro-Versuche, in denen *Streiff* und *Greene* (130) eine Hemmung der intestinalen Konjugase demonstrierten, konnten von *Stephens et al.* (131) nicht bestätigt werden. *Stephens et al.* (131) sowie *Shojania et al.* (132) konnten keine Hinweise darauf finden, daß die Resorption des Vitamins in Form von Polyglutamat vermindert ist, jedoch auch sie fanden Veränderungen im Folsäurestoffwechsel.

Die erniedrigten Folsäurewerte, die auch nach vorheriger Sättigung der Körpervorräte mit Folsäure auftraten, erklärten sie mit einer erhöhten Plasmaclearance, möglicherweise hervorgerufen durch eine steroidbedingte Folsäureverarmung des Gewebes. Nach *Shojania* und *Hornaday* (132) ist bei einigen Frauen unabhängig von der Einnahme oraler Kontrazeptiva die Folsäureresorption leicht gestört. Kommt zu der verminderten Resorption ein gewebesverarmender Effekt von Steroidhormonen hinzu, können die Serumfolatwerte unter den Normbereich sinken.

Eine andere Arbeitsgruppe (133) konnte ein Protein im Leukozytenhydrolysat und Serum von Frauen, die orale Kontrazeptiva einnahmen, isolieren, welches nicht reduziertes Folat und Dihydrofolat (FH₂) bindet.

Durch eine hormonell bedingte Induktion des Proteins wird vermutlich vermehrt FH_2 gebunden und aus dem aktiven Pool der Folatcoenzyme entfernt. Dies könnte bei schon vorher bestehender unzureichender Folsäureversorgung einer Megaloblastose Vorschub leisten.

Vitamin B_{12}

Erniedrigte Serum-Vitamin- B_{12} -Werte fanden *Wertalik et al.* (134) bei jungen, gesunden Frauen nach Einnahme oraler Kontrazeptiva. Weder der Gewebsgehalt an Vitamin B_{12} war verändert, noch wurden Anzeichen einer Anämie entdeckt. Niedrige Serum-Werte wurden ebenso von *Davis und Smith* (135) beobachtet. Über die Ursache und die klinische Bedeutung dieser Veränderungen herrscht noch Unklarheit.

Ascorbinsäure

Einige Autoren beobachteten, daß unter oralen Kontrazeptiva Thrombozyten, Leukozyten und Blutplasma einen verminderten Gehalt an Ascorbinsäure aufwiesen (136, 137, 138). Da orale Kontrazeptiva auch einen Anstieg an Kupfer und Caeruloplasmin – ein kupferhaltiges Transportprotein – im Serum hervorrufen können, und Caeruloplasmin die Oxidation von Ascorbinsäure *in vitro* katalysiert, liegt die Vermutung nahe, daß das Caeruloplasmin beim Auftreten von erniedrigten Ascorbinsäurewerten im Gewebe und Plasma mitwirkt (139).

Bei Tieren läßt sich durch Östrogengaben eine adrenale Hypertrophie mit verringertem Ascorbinsäuregehalt im Plasma und in den Nebennieren erzeugen, die durch Gaben von Ascorbinsäure rückläufig wird (140). Ein durch Steroidhormone bedingter Abfall der Ascorbinsäure könnte die Resistenz gegen Infektionen vermindern.

Mineralstoffe

Die Untersuchungen, die sich mit dem Einfluß oraler Kontrazeptiva auf den Mineralstoffwechsel beschäftigen, beschränken sich hauptsächlich auf die Elemente Eisen, Kupfer und Zink. Es wird von Konzentrationsänderungen im Blut berichtet, die im allgemeinen auf Konzentrationsänderungen des spezifischen „Transportproteins“ beruhen. Einige Arbeitsgruppen versuchten zu klären, welche Komponente der oralen Kontrazeptiva für die Veränderungen verantwortlich gemacht werden kann. Die Bedeutung der Befunde für den Gesamtorganismus ist noch ungewiß.

Zink

O'Leary und Spellacy (144) berichten von einem Anstieg der Zinkplasmawerte, während andere Autoren eine Abnahme beobachteten (141, 142, 143). *Prasad et al.* (146) beschreiben neben erniedrigten Serumwerten erhöhte Zinkspiegel in Erythrozyten.

Resorbiertes Zink wird im Blut an Plasmaproteine gebunden – es macht 22 % des Zinks im Blut aus. 75 % finden sich in den Erythrozyten – hauptsächlich gebunden an die Carboanhydrase. Sollte es durch den Einfluß oraler Kontrazeptiva zu einem gesteigerten Umsatz oder zu einer ver-

mehrten Synthese dieses Proteins kommen, wäre ein Anstieg des Zinkgehaltes in den Erythrozyten erklärbar. Die erniedrigten Serumzinkwerte könnten auf eine verminderte Resorption oder gesteigerte Ausscheidung zurückzuführen sein. Möglicherweise beruhen sie auf dem oft unter Einnahme oraler Kontrazeptiva beobachteten erniedrigten Gehalt an Serumalbumin, welches als Carrier-Protein für Zink dient (145).

Kupfer

Änderungen im Kupferstoffwechsel machen sich hauptsächlich in einem Anstieg des Plasmakupferspiegels sowie des Caeruloplasmins (ein kupferhaltiges Transportprotein) bemerkbar (147, 148, 149, 151), wobei vermutlich die Östrogenkomponente der oralen Kontrazeptiva für den Anstieg verantwortlich ist (150, 148, 142).

Eisen

Der Eisentransport im Blut erfolgt durch Bindung an ein Protein, das Transferrin. Normalerweise ist das Transferrin nur zu 30–40 % mit Eisen beladen – der Rest steht als Reserve für weitere zu transportierende Eisensubstrate zur Verfügung (latente Eisenbindungskapazität).

Ein häufig auftretender Befund nach Einnahme oraler Kontrazeptiva ist ein Anstieg der Transferrinkonzentration sowie des Serumeisengehaltes (152, 153, 154, 155). Es herrscht noch Unklarheit darüber, welches der beiden Steroidhormone – ob das Progesteron oder das Östrogen – dafür verantwortlich gemacht werden kann (156, 157, 158). Die biologische Bedeutung dieser Befunde ist noch unbekannt. Sollten erhöhte Transferrinwerte eine wirkungsvollere Eisenresorption bewerkstelligen, so wäre dies im Falle einer Schwangerschaft oder bei Eisenmangelanämien, wo erhöhte Werte beobachtet wurden, erklärbar – aber warum sollten orale Kontrazeptiva den Bedarf an Eisen steigern? Möglicherweise sind die erhöhten Transferrinwerte auch nur Ausdruck einer allgemein erhöhten Synthese biologisch aktiver Proteine. Es wäre interessant zu wissen, ob die erhöhten Serumeisenwerte auf eine gesteigerte Eisenresorption oder auf eine gesteigerte Abgabe aus Eisendepots, wie z. B. Leberparenchym, retikuloendotheliale Zellen von Knochenmark, Milz und Leber zurückzuführen sind.

Wie auch die Erklärung sein mag, so sprechen die erhöhten Serumeisenwerte, der geringe Blutverlust während der Menstruation und die seltener auftretenden Schwangerschaften für einen positiven Effekt der oralen Kontrazeptiva auf den Eisenhaushalt.

Zusammenfassung

Verabreichung oraler Kontrazeptiva kann zu Störungen im Kohlenhydrat-Fett-Protein-Vitamin- und Mineralstoffhaushalt führen. Dabei ist nicht so sehr der Typ der Kontrazeptiva sondern die verwendeten Östrogen- und Gestagen-abkömmlinge für die Veränderungen ausschlaggebend. Zu den am häufigsten diagnostizierten Befunden gehören erhöhte Serumglucose-, Insulin- und Triglyceridwerte; beobachtete Störungen im Proteinstoffwechsel weisen auf eine gesteigerte Bereitschaft zur Ausbildung von Hypertonien und Thrombosen hin.

Über die Bedeutung oraler Kontrazeptiva auf den Vitamin- und Mineralstoffhaushalt ist wenig bekannt – ausgeprägte Mangelzustände wurden jedoch noch nicht beobachtet. Bei schon vorhandenen Stoffwechselstörungen werden orale Kontrazeptiva zu einem extra Risikofaktor.

Summary

The use of oral contraceptives can produce changes in the metabolism of carbohydrates, lipids, proteins, vitamins, and minerals.

Responsible for the alterations seems to be the used oestrogen- and gestagen derivative and not so much the type of the contraceptive.

The most frequent findings are raised serum-glucose-, insulin-, and triglyceride levels; disturbances in protein-metabolism increase the risk of developing thrombosis and hypertonia.

Little is known about the significance of oral contraceptives on the vitamin- and mineral metabolism – yet extreme deficiencies have not been observed so far.

Oral contraceptives can become an extra riskfactor when given to women with metabolic disturbances.

Literatur

1. Hammersten, J., Med. Klin. 65, 1279 (1970).
2. Gershberg, H., M. Hulse, Z. Javier, Amer. J. Obstet. Gynaec. 101, 186 (1968).
3. Di-Paola, G., F. Puchulu, R. Nicholson, M. Marti, Amer. J. Obstet. Gynaec. 101, 206 (1968).
4. Wynn, V., J. W. H. Doar, J. L. Mills, Lancet 1966/II, 720.
5. Javier, Z., H. Gershberg, M. Hulse, Metabolism 17, 443 (1968).
6. Beck, P., S. A. Wells, J. Clin. Endocr. Metab. 29, 807 (1969).
7. Hausmann, L., H. Kaffarnik, Dtsch. med. Wschr. 100, 1703 (1975).
8. Spellacy, W. N., K. L. Carlson, S. A. Birk, S. L. Schade, Metabolism 17, 496 (1968).
9. Vermeulen, A., R. Daneels, M. Thiery, Diabetologia 6, 519 (1970).
10. Gerhards, E., U. Lachnit, R. Gaude, E. Schillinger, Arzneimittelforsch. 23, 779 (1973).
11. Hausmann, L., J. Groll, H. Kaffarnik, Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 80, 1269 (München 1974).
12. Kalkhoff, R. K., J. Steroid Biochem. 6, 949 (1975).
13. Szabo, A. J., H. S. Cole, R. D. Grimaldi, New Engl. J. Med. 282, 646 (1970).
14. Lunell, N. O., B. Persson, Current Problems in Fertility (edited by A. Ingelman-Sundberg and N. O. Lunell) 170–180, 244 (New York 1971).
15. Beck, P., J. Clin. Endocr. Metab. 30, 785 (1970).
16. Goldman, J. A., B. Eckerling, Amer. J. Obstet. Gynaec. 107, 325 (1970).
17. Gold, E. M., J. Carvaial, P. A. Rudnick, K. E. Gerszi, zit. nach R. K. Kalkhoff, H. J. Kim, J. M. Stoddard, Metabolic effects of gonadal hormones and contraceptive steroids (edited by H. A. Sahlihanick, D. M. Kipnis and R. L. Vande Wiele) 193–203, 144–156 (New York 1969).
18. Reder, J. A., H. Tulgan, N.Y. State J. Med. 67, 1073 (1967).
19. Lebherz, T. B., C. D. Fobes, Amer. J. Obstet. Gynaec. 81, 102 (1961).
20. Wynn, K., J. W. H. Doar, Lancet 1969/II, 761.
21. Gershberg, H., Z. Javier, M. Hulse, J. Cohane, Diabetes 16, suppl. 1, 30 (1967).
22. Moses, L. E., J. W. Goldzieher, Adv. Planned Parenthood 6, 101 (1970).
23. Di-Paola, G., Ann. J. Obstet. and Gynaec. 107, 124 (1970).
24. Yen, S. S. C., P. Vela, J. Clin. Endocr. Metab. 28, 1564 (1968).
25. Yen, S. S. C., P. Vela, J. Repr. Med. 3, 25 (1969).
26. Pyörälä, K., T. Pyörälä, V. Lampinen, Lancet 1967/II, 776.
27. Buchler, D., J. Warren, Amer. J. Obstet. Gynaec. 95, 479 (1966).
28. Gow, S., J. MacGillivray, Brit. med. J. 1971/II, 73.
29. Spellacy, W. N., W. C. Buhi, S. A. Birk, S. A. McCreary, Fertil. Steril. 22, 224 (1971).
30. Spellacy, W. N., W. C. Buhi, S. A. Birk, S. A. McCreary, Contraception 3, 185 (1971).
31. Beck, P., Metabolism 22, 841 (1973).
32. Goldman, J. A., J. L. Ovadia, B. Eckerling, Israel J. Med. Sci. 4, 878 (1968).
33. Kalkhoff, R. K., M. Jacobson, D. Lemper, J. Clin. Endocr. Metab. 31, 24 (1970).
34. Benjamin, F., D. J. Casper, Amer. J. Obstet.

- Gynaec. 94, 991 (1966). – 35. Gershsberg, H., E. Zorrilla, A. Hernandez, M. Hulse, Obstet. Gynaec. 33, 383 (1969). – 36. Spellacy, W. N., A. G. W. McLeod, W. C. Buhi, S. A. Birk, Fertil. Steril. 23, 239 (1972). – 37. Larsson-Cohn, U., B. Trengström, L. Wide, Acta endocr. Copenh. 62, 242 (1969). – 38. Adams, P. W., V. J. Wynn, Obstet. Gynaec. Brit. Commwth. 79, 744 (1972). – 39. Goldman, J. A., B. Eckerling, Israel J. Med. Sci. 6, 703 (1970). – 40. Spellacy, W. N., W. C. Buhi, S. A. Birk, Acta endocr. Copenh. 70, 373 (1972). – 41. Spellacy, W. N., W. L. Buhi, S. A. Birk, S. A. McCreary, Fertil. Steril. 24, 419 (1973). – 42. Gilfrich, H. J. et al., Dtsch. med. Wschr. 94, 2473 (1969). – 43. Adams, P., N. W. Oakley, Clinics in Endocr. Metabolism 1, 697 (1972). – 44. Plotz, G. J., Geburtsh. und Frauenheilk. 3, 193 (1970). – 45. Lei, K. Y., M. G. Yang, Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 141, 130 (1972). – 46. Oepen, H., J. Oepen, G. Fuchs, Arch. Gynäk. 208, 33 (1969). – 47. Craft, J. L., J. Wise, Nature 222, 487 (1969). – 48. Zinneman, H. H., U. S. Seal, R. P. Doe, J. Clin. Endocr. and Metabol. 27, 397 (1967). – 49. Craft, J., T. Peters, Clin. Sci. 41, 301 (1971). – 50. Gleichman, W., Inaugural-Dissertation (Gießen 1972). – 51. Editorial, Plasma-proteins and oral contraceptives, Lancet 1970/I, 72-73. – 52. Robertson, G. S., Lancet 1967/I, 232. – 53. Dohrmann, R. E., G. Giffels, Med. Klin. 60, 1844 (1965). – 54. Haller, J., Ovulationshemmung durch Hormone, 2. Auflage (Stuttgart 1968). – 55. Doar, J. W., Clinics in Endocr. Metabolism 2, 503 (1973). – 56. Medau, H. J., R. Rauskolb, Klin. Wschr. 53, 727 (1975). – 57. Barbosa, J., U. S. Seal, R. P. Doe, J. Clin. Endocr. Metabol. 33, 388 (1971). – 58. Bingel, A. S., P. S. Benoit, J. Pharm. Sci. 62, 349 (1973). – 59. Carey, H. M., Med. J. Aust. 2, 1242 (1971). – 60. Haller, J., Contraception 1, 233 (1970). – 61. McQueen, E., Drugs 2, 20 (1971). – 62. Fisch, I., S. Freedman, F. Pellegrin, Clin. Pharmacol. Ther. 14, 238 (1973). – 63. Dugdale, M., A. T. Masi, Effects of the oral contraceptives on blood clotting: Second report on the oral contraceptives by the Advisory Committee On Obstetrics And Gynaecology, Food and Drugs Administration (Washington, D.C. 1969). – 64. Spellacy, W. N., W. C. Buhi, S. A. Birk, R. Cabal, Fertil. Steril. 24, 178 (1973). – 65. Tapia, H. R., C. E. Johnson, C. G. Strong, Obstet. Gynaecol. 41, 643 (1973). – 66. Doar, J. W., V. Wynn, J. of Clinical Pathology 23, Supplement 3, 55 (1969). – 67. Stokes, T., V. Wynn, Lancet 1971/II, 677. – 68. Kekki, M., E. A. Nekkila, Metabolism 20, 878 (1971). – 69. Kissebah, A. H., P. Harrigan, V. Wynn, Horm. Metab. Res. 5, 184 (1973). – 70. Rossner, S., U. Larsson-Cohn, L. A. Carlson, Acta med. scand. 190, 301 (1971). – 71. Gustafson, A., A. Svanborg, J. clin. Endocr. Metab. 35, 203 (1972). – 72. Raben, M. S., C. H. Hollenberg, J. clin. Invest. 38, 484 (1959). – 73. Spellacy, W. N., W. C. Buhi, S. A. Birk, Amer. J. Obstet. Gynaec. 114, 37 (1972). – 74. Davidson, M. B., G. B. Holzmann, J. clin. Endocr. Metab. 36 (1973). – 75. Spellacy, W. N., K. L. Carlson, S. L. Schade, J. Amer. med. Ass. 202, 451 (1967). – 76. Azizi, F., W. P. Castelli, M. S. Raben, M. L. Mitchell, Proc. Soc. exp. Biol. Med. 143, 1187 (1967). – 77. Heimberg, M., I. Weinstein, M. Kohout, J. biol. Chem. 244, 5131 (1969). – 78. Poledne, R., P. A. Mayes, Biochem. J. 119, 47 (1970). – 79. Aurell, M., K. Cramer, Lancet 1966/II, 1314. – 80. Zorrilla, E., M. Hulse, A. Hernandez, H. Gershsberg, J. clin. Endocr. 28, 1793 (1968). – 81. Brody, S., A. M. Hogdahl, L. Nilsson, A. Svanborg, O. Vikrot, Acta Med. Scand. 179, 501 (1966). – 82. Corredor, D. G., L. V. Mendelsohn, G. Sabeh, J. H. Sunder, T. S. Danowski, Clin. Pharmacol. Ther. 11, 188 (1970). – 83. Weindling, H., J. B. Henry, J. Amer. med. Ass. 229, 1729 (1974). – 84. Nestel, P. J., E. Z. Hirsch, E. A. Conzens, J. clin. Invest. 44, 891 (1965). – 85. Hill, P., D. Dvornik, Can. J. Biochem. 47, 1043 (1969). – 86. Fewster, M. E., R. E. Pirrie, D. A. Turner, Endocrinology 80, 263 (1967). – 87. Morin, R. J., Experientia 22, 163 (1969). – 88. Aftergood, L., R. B. Alfin-Slater, Metabolic effects of gonadal hormones and contraceptive steroids (edited by H. A. Salahanick, D. M. Kipnis, R. L. Vande Wiehle) pp. 265 (New York-London 1969). – 89. Davis, R. A., F. Kern Jr., zit. nach P. Beck: J. Steroid Biochem. 6, 957 (1975). – 90. Gal, J., C. Parkinson, Contraception 8, 13

- (1973). – 91. Gal, J., C. Parkinson, J. Craft, Brit. Med. J. 1971/II, 436. – 92. Yeung, D. L., Amer. J. Clin. Nutr. 27, 125 (1974). – 93. Ahmed, F., M. S. Bamji, L. Jyengar, Amer. J. Clin. Nutr. 28, 606 (1975). – 94. Wild, J., C. J. Schorah, R. W. Smithells, Brit. Med. J. 1974/I, 57. – 95. Laurell, C. B., S. Kullander, J. Thorell, Scand. J. clin. Lab. Invest. 21, 337 (1968). – 96. Kanai, M., A. Raz, D. S. Goodman, J. clin. Invest. 47, 2025 (1968). – 97. Sanpitak, N., L. Chayutimonkul, Lancet 1974/I, 836. – 98. Ahmed, F., M. Banji, L. Jyengar, Amer. J. Clin. Nutr. 28, 606 (1975). – 99. CMA Journal 3, Vol. III, 211 (1974). – 100. Aly, H. E., E. A. Donald, M. H. W. Simpson, Amer. J. Clin. Nutr. 24 (1971). – 101. Rose, D. P., P. W. Adams, J. Clin. Pathol. 25, 252 (1972). – 102. Rose, D. P., Nature 210, 196 (1966). – 103. Luhby, A. L., M. Brin, M. Gordon, P. Davis, M. Murphy, H. Spiegel, Amer. J. Clin. Nutr. 24, 684 (1971). – 104. Green, A. R., M. H. Joseph, G. Curzon, Lancet 1970/I, 1288. – 105. Brin, M., Amer. J. Clin. Nutr. 24, 699 (1971). – 106. Lapin, I., G. F. Oxenkrug, Lancet 1969/I, 132. – 107. Ashcraft, G. W., T. B. Crawford, D. Eccleston, D. F. Sharman, E. J. MacDougall, J. B. Stanton, J. K. Binar, Lancet 1966/II, 1049. – 108. Robins, E., J. M. Robins, A. B. Croninger, S. G. Moses, S. A. Spencer, R. W. Hudgens, Biochem. Med. 1, 240 (1967). – 109. Green, A. R., G. Curzon, Biochem. Pharmac. 19, 2061 (1970). – 110. Curzon, G., Amer. J. Clin. Nutr. 24, 830 (1971). – 111. Doberenz, A. R., J. P. Van Miller, J. R. Green, J. R. Beaton, Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 137, 1100 (1971). – 112. Lumeng, L., R. E. Cleary, T. L. Li, Amer. J. Clin. Nutr. 27, 326 (1974). – 113. Reiniken, L., O. Dapunt, Geburtsh. Frauenheilk. 33, 503 (1973). – 114. Salkeld, R. M., K. Knörr, W. F. Körner, Clin. Chim. Acta 49, 195 (1973). – 115. Feltkamp, H., V. Patt, F. Zilliken, Clin. Chim. Acta 53, 305 (1974). – 116. Miller, L. T., A. Johnson, E. M. Benson, M. J. Woodring, Amer. Clin. Nutr. 28, 846 (1975). – 117. Ahmed, F., M. S. Bamji, L. Jyengar, Amer. J. Clin. Nutr. 28, 606 (1975). – 118. Shane, B., S. F. Contractor, Amer. J. Clin. Nutr. 28, 739 (1975). – 119. Mason, M., B. Manning, Amer. J. Clin. Nutr. 24, 786 (1971). – 120. Mason, M., J. Ford, H. L. C. Wu, Ann. N.Y. Acad. Med. Sci. 166, 170 (1969). – 121. Herzberg, B. N., A. L. Johnson, S. Brown, Brit. med. J. 1970/IV, 152. – 122. Shojania, A. M., G. J. Hornaday, P. H. Barnes, Amer. J. Obstet. Gynaec. III, 782 (1971). – 123. Luhby, A. L., N. Shimizu, P. Davis, J. M. Cooperman, Federation Proc. 30, 239 (1971). – 124. Castren, O. M., R. R. Rossi, J. Obstet. Gynaec. Brit. Commwth. 77, 548 (1970). – 125. McLean, F. W., M. W. Heine, B. Held, R. R. Streiff, Amer. J. Obstet. Gynaec. 104, 745 (1969). – 126. Johnson, G. K., J. E. Greene, G. T. Hensley, K. H. Soergel, Amer. J. Digest. Diseases 18, 253 (1973). – 127. Ryser, J. E., J. J. Farquet, J. Petite, Acta Haematol. 45, 319 (1971). – 128. Salter, W. M., Minn. Med. 55, 554 (1972). – 129. Streiff, R. R., J. Amer. med. Ass. 214, 105 (1970). – 130. Streiff, R. R., B. Greene, Clin. Res. 18, 418 (1970). – 131. Stephens, M. E. M., I. Craft, T. J. Peters, A. V. Hoffbrand, Clin. Sci. 42, 405 (1972). – 132. Shojania, A. M., G. J. Hornaday, J. Lab. Clin. Med. 82, 869 (1973). – 133. Da Costa, M., S. P. Rothenberg, J. Lab. Clin. Med. 83, 207 (1974). – 134. Wertalik, L. F., E. N. Metz, A. F. Lobuglio, S. P. Balcerzak, J. Amer. med. Ass. 221, 1371 (1972). – 135. Davis, R. E., B. K. Smith, S. Afr. Med. J. 48, 1937 (1974). – 136. Briggs, M., M. Briggs, Nature 238, 277 (1972). – 137. Kalesh, D. G., V. R. Mallikarjuneswara, C. A. B. Clemetson, Contraception 4, 183 (1971). – 138. Rivers, F. L., M. M. Devine, Amer. J. Clin. Nutr. 25, 684 (1972). – 139. Humoller, F. L., M. P. Mockler, J. M. Holthaus, D. J. Mahler, J. Lab. Clin. Med. 56, 222 (1960). – 140. Chatterjee, A., N. R. Bardhan, Naturwissenschaften 53, 110 (1966). – 141. Halsted, J. A., B. M. Hackley, J. C. Smith Jr., Lancet 1968/II, 278. – 142. Briggs, M. H., M. Briggs, Brit. Med. J. 1970/III, 521. – 143. Schenker, J. G., S. Hellerstein, E. Jungreis, W. Z. Polishnik, Fertil. Steril. 22, 229 (1971). – 144. O'Leary, J. A., W. N. Spellacy, Amer. J. Obstet. Gynaecol. 102, 131 (1969). – 145. Prasad, A. S., D. Oberleas, J. Lab. Clin. Med. 76, 416 (1970). – 146. Prasad, A. S., D. Oberleas, K. Lei, K. Moghissi, J. Stryker, Amer. J. Clin. Nutr. 28, 377 (1975). – 147. Carruthers, M. E.,

C. B. Hobbs, R. L. Warren, *J. Clin. Pathol.* **19**, 498 (1966). – 148. Briggs, M., J. Austin, M. Stanford, *Nature* **225**, 81 (1970). – 149. Schenker, J. C., E. Jungreis, W. Z. Palishuk, *Obstet. Gynaecol.* **37**, 233 (1971). – 150. Daunter, B., M. Elstein, *J. Obstet. Gynaecol. Brit. Commwth.* **80**, 644 (1973). – 151. Schenker, J. G., E. Jungreis, W. Z. Palishuk, *Intern. J. Fertility* **17**, 28 (1972). – 152. Zadeh, J. A., C. D. Karabus, J. Fielding, *Brit. Med. J.* **1967/IV**, 708. – 153. Jacobi, J. M., L. W. Powell, T. J. Gaffney, *Brit. J. Haematol.* **17**, 503 (1969). – 154. Burton, J. L., *Lancet* **1967/I**, 978. – 155. Mardell, M., J. F. Zilva, *Lancet* **1967/II**, 1323. – 156. Briggs, M., M. Staniford, *Lancet* **1962/II**, 742. – 157. Mardell, M., C. Symmons, J. F. Zilva, *J. Clin. Endocrinol.* **29**, 1489 (1969). – 158. Powell, L. W., J. M. Jacobi, T. J. Gaffney, R. Adam, *Brit. Med. J.* **1970/III**, 194.

Anschrift des Verfassers:

Dr. Sunna Hauschildt, Institut für Physiologische Chemie, Lehrstuhl II, der Universität Erlangen-Nürnberg, Egerlandstraße 7, D-8520 Erlangen