

Stefan Schwarz

Dr. med.

Untersuchung zu Auffälligkeiten zwischen Nitromoschusverbindungen und ausgewählten Parametern des Endokriniums und Immunsystems bei Frauen einer endokrinologischen Sprechstunde

Geboren am 27.07.1972 in Heilbronn

Reifeprüfung am 21.05.1992 in Weinsberg

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1993/94 bis WS 1999/2000

Physikum am 25.08.1995 an der Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr in Heidelberg

Staatsexamen am 07.04.2000 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Frauenheilkunde

Doktormutter: Frau Prof. Dr. med. I. Gerhard

Nitromoschusverbindungen (NMV), bei denen es sich um synthetische Duftstoffe handelt, haben aufgrund ihrer niedrigen Produktionskosten eine weite Verbreitung in Kosmetika und Waschmitteln gefunden. Sie wurden wiederholt in Fisch, humanen Fettgewebeproben und Muttermilch nachgewiesen und haben dadurch das öffentliche Interesse geweckt. Chemisch-strukturell handelt es sich um Nitroaromaten, die eine hohe Stabilität gegenüber chemischem und biologischem Abbau und eine hohe Lipophilie besitzen.

Da bei einer tierexperimentellen Studie zur chronischen Toxizität dieser Verbindungen eine reproduktionstoxische Wirkung beobachtet wurde, sollte in der vorliegenden retrospektiven Querschnittuntersuchung erstmals überprüft werden, ob bei Frauen einer endokrinologischen Sprechstunde meßbare Nitromoschuskonzentrationen im Blut vorliegen. Sollte dies der Fall sein, so sollte der Zusammenhang mit endokrinologischen und immunologischen Daten überprüft werden.

Von 1994 bis 1996 wurde bei 152 Frauen im Vollblut die Konzentration fünf verschiedener NMV (Moschus-Xylol, Moschus-Keton, Moschus-Ambrette, Moschus-Mosken und Moschus-Tibeten) bestimmt.

106 der Patientinnen hatten die Sprechstunde wegen eines unerfüllten Kinderwunsches aufgesucht, 46 Patientinnen kamen wegen einer anderen gynäkologischen Problematik.

Die analytische Bestimmung der NMV wurde im Labor Dr. Bauer in Saarbrücken mittels Gaschromatographie/Massenspektrometrie im „selective ion mode“ (SIM) durchgeführt. Die Nachweisgrenze der NMV lag bei 20 ng/l. Moschus-Xylol (MX) konnte bei 95% und Moschus-Keton (MK) bei 85% der Frauen im Blut nachgewiesen werden. Der Median (Med) der Blutkonzentrationen von MX betrug 68,5 ng/l, die Quartildifferenz (QD) 66, der Med von MK 69 ng/l, die QD 72. Die 95. Perzentile von MX lag bei 441 ng/l, von MK bei 252 ng/l. Die anderen drei Substanzen konnten nur selten bzw. überhaupt nicht nachgewiesen werden, so daß nur MX und MK für die statistische Auswertung berücksichtigt werden konnte. Da bei beiden Zielparametern keine Normalverteilung vorlag, wurden nichtparametrische Testverfahren zur Auswertung angewandt.

Eine deutliche positive Korrelation bestand zwischen MX und MK ($r=0,56$). Es ergaben sich statistisch auffällige positive Zusammenhänge zwischen der Benutzungshäufigkeit von Kosmetika und den MK-Blutkonzentrationen. Der stärkste Zusammenhang war bei der Benutzung von Parfüms und Eau de toilettes nachweisbar. Dagegen waren keine Auffälligkeiten zwischen der Benutzungsdauer von Waschmitteln und Weichspülern, sowie dem Fischkonsum der Patientinnen und den Konzentrationen der beiden NMV ersichtlich.

Keine der NMV korrelierte mit dem Alter oder dem Body-Mass-Index der Frauen, was bei lipophilen und schwer abbaubaren Substanzen häufig der Fall ist.

Patientinnen mit Kinderwunsch zeichneten sich durch statistisch auffällig höhere Konzentrationen an Moschus-Xylol aus als Patientinnen, die aus anderen Gründen die endokrinologische Sprechstunde aufsuchten (Med 73 ng/l, QD 60 versus Med 49,5 ng/l, QD 73). Bei Frauen, die unter einem prämenstruellen Syndrom litten, waren höhere MK-Konzentrationen im Blut nachweisbar als bei Frauen, die diese Symptome nicht angaben (Med 75 ng/l, QD 83 versus Med 51 ng/l, QD 52).

Es waren keine Zusammenhänge zwischen den NMV und den Gonadotropinen, den Hormonen der Hypophyse, der Follikelphase und der Schilddrüse zu beobachten. Bei steigenden MX-Konzentrationen waren fallende Östradiol- und Progesteronwerte in der Lutealphase erkennbar, die allerdings nicht statistisch auffällig waren. Gegenüber einer normalen Lutealfunktion nahm das Risiko für eine Lutealinsuffizienz und Anovulation bei steigenden MX-Konzentrationen zu (Med 54 ng/l, QD 45 versus Med 73,5 ng/l, QD 72,5 bei Lutealinsuffizienz versus Med 87 ng/l, QD 101 bei Anovulation). Es konnten positive Korrelationen beider NMV mit Androstandiol-Glukuronid nachgewiesen werden, was auf eine mögliche Induktion hepatischer Glukuronidasen hindeuten könnte (MX: $r=0,299$; MK: $r=0,232$).

Bei 51 Patientinnen lag eine primäre Sterilität vor, bei 28 eine sekundäre Sterilität und 27

hatten bereits zwei oder mehr Aborte erlitten. Frauen, die unter einer primären Sterilität litten, hatten statistisch auffällig höhere MX-Konzentrationen im Blut als Frauen, die mindestens schon einmal geboren hatten (Med 78 ng/l, QD 81 versus Med 47 ng/l, QD 36). Patientinnen aus der Kinderwunschgruppe, die innerhalb eines Beobachtungszeitraumes von einem Jahr schwanger wurden, hatten niedrigere MX-Werte als Patientinnen dieser Gruppe, bei denen die gewünschte Konzeption ausblieb (Med 56 ng/l, QD 53 versus Med 73,5, QD 70).

Die Analysen der immunologischen Daten ergaben keine Zusammenhänge mit den Parametern der Lymphozyten-Subpopulationen, allerdings waren Auffälligkeiten mit klinischen Parametern zu beobachten. Bei Frauen, die innerhalb der letzten zwei Jahre vor der Untersuchung an einer Infektion oder Pilzinfektion erkrankt waren, waren deutlich höhere MK-Konzentrationen nachweisbar als bei Frauen, die in diesem Zeitraum nicht erkrankten (Infektion: Med 75 ng/l, QD 82 versus Med 51 ng/l, QD 55; Pilzinfektion: Med 73 ng/l, QD 89 versus Med 50 ng/l, QD 53).

Die vorliegenden Daten können eine reproduktionstoxische, endokrine oder immunologische Wirkung der NMV bei den Frauen unseres Kollektivs nicht ausschließen. Die Ergebnisse stellen erste Hinweise dar, die in weiterführenden experimentellen Studien überprüft werden sollten.