

## **Hirnschrankenprotein S-100 und Fremdstoff-Empfindlichkeit.**

### **Erste eigene Ergebnisse.**

Bodo Kuklinski\*

#### Einleitung:

Unsere umweltmedizinisch orientierte Ambulanz wird von Patienten aufgesucht, die äußere Ursachen für ihre Beschwerden vermuten. In der Regel bestehen bei Ihnen seit Jahren/Jahrzehnten Multiorganbeschwerden, die ursächlich trotz laufender ärztlicher Konsultationen bei 5 bis 10 Facharztgruppen nicht geklärt werden konnten. Der hohe Leidensdruck bei ermittelten „Normalbefunden“ führte zu häufig zu psychosomatischen Diagnosen, aber auch zur Gefährdung der Erwerbsfähigkeit.

#### Klinisch im Vordergrund standen die Multiorgansymptome:

- chronische Erschöpfung, Müdigkeit
- Fremd-, Schadstoffempfindlichkeit (MCS)
- Kopfschmerzen, Migräne, Schwindel
- eingeschränkte mentale, kognitive Leistungsfähigkeit
- Depressionen, Angstzustände
- Störungen der Sinnesorgane (Tinnitus, Visusstörungen)
- Nasennebenhöhlenentzündungen, Laryngitis
- endokrine Störungen der Schilddrüse, der Sexualorgane
- Kreislaufprobleme mit Sympathicusattacken, Hypo- und Hypertonie
- allergische Erkrankungen (Bronchial-, Nasenwege, Haut, Urticaria)
- Hautprobleme (Ekzeme, UV-Lichtintoleranz)
- Reizdarmsyndrom und Nahrungsmittelintoleranzen
- Immunschwäche
- Wirbelsäulen-, Gelenkschmerzen, Nacken-, Schulterschmerzen
- kälteempfindliche Harnblase mit Neigung zu Entzündungen

Egal aus welchen Gründen die Patienten uns erstmals konsultierten – bei systematischem Abfragen der Organfunktionen ergaben sich immer wieder diese

Multiorgansymptome. Sie schwankten in ihrer Intensität und Organbeteiligung, zogen sich aber wie ein roter Faden durch das Leben.

Ein Arzt stünde – falls er die Zeit für eine ausführliche Anamneseerhebung fände – hilflos vor der Beschwerdevielfalt. Eine derartige Krankheit kennt er nicht. Er spricht von Komorbidität. Hier fokussiert sich wie in einem Brennglas das Dilemma der modernen Medizin.

80 % der Diagnosen werden aus ausführlichen Anamneseerhebungen gestellt. Diesen sicheren Pfad der Diagnosestellung hat die moderne Medizin jedoch verlassen. Statt dessen unterliegt der multimorbide Patient der „Salami“-Diagnostik. Fachspezifisch wird er in Organsysteme zerlegt, diagnostiziert und therapiert.

Der Orthopäde/Rheumatologe ist für Wirbelsäule, Gelenke, Muskeln zuständig. Ein gleichzeitig vorhandener Tinnitus interessiert ihn nicht.

Der HNO-Arzt behandelt Tinnitus oder Nasennebenhöhlenentzündungen, für Verdauungsbeschwerden ist er nicht zuständig.

Der Magen-, Darmspezialist inspiziert die Verdauungsorgane. Dass nachts Durchschlafstörungen, Attacken mit Herzjagen, Schweißausbruch und Angst auftreten, ist außerhalb seiner Kompetenz.

Mit aufwändiger, teurer Diagnostik sucht der Kardiologe nach Herzmuskel-erkrankungen. Für möglicherweise auftretende Nacken-, Kopfschmerzen, steife, klamme Finger und eine kratzig-heisere Stimme ist evtl. ein Neurologe zuständig.

Diese Kette ließe sich unendlich fortsetzen. Statt einer ausführlichen Anamneseerhebung überwiegt organbezogene Überdiagnostik in allen Fachgebieten mit all ihren ökonomischen Konsequenzen. Der Mensch als Einheit ging verloren.

Alle Organe werden von vegetativen und peripheren Nerven versorgt. Übergeordnet steuert das Hirn. In unseren Anamneseerhebungen zeigte es sich, dass die posttraumatische instabile Halswirbelsäule (HWS) die Volkskrankheit Nr. 1 in Mitteleuropa ist. Gefügelockerungen, Bänder-, Muskelläsionen im HWS-Bereich lösen zentral- und peripher-nervöse Fehlregulationen aus, die bei entsprechender

Chronizität zu o. g. Symptomen und Organerkrankungen führen. „Viele Diagnosen sind stets eine Diagnose“ – so die alten, klugen Ärzte. Die Diagnosesicherung der instabilen HWS erfolgte durch Funktionsröntgen, -CT, -MRT der HWS, otoneurologische und Gesichtsfelduntersuchungen usw.

In der vorliegenden Arbeit untersuchten wir, ob bei Patienten mit außergewöhnlich starker Geruchsintoleranz (MCS) und/oder HWS-Instabilitäten, also Patienten mit o. g. Multiorganbeschwerden, pathologische Auslenkungen des Hirnschrankenproteins S-100 nachweisbar waren.

#### Untersuchungsmethodik und Patientengut:

Die S-100-Analysen erfolgten aus 2 ml Blutserum und wurden in zwei kassenärztlich zugelassenen Labors als Routineuntersuchungen durchgeführt. Die Bestimmung des S-100 erfolgte mit handelsüblichen Kits nach der ELISA-Methode, die die  $\beta$ Einheit des S-100 erfasst. Die Normwerte wurden seitens der Labors mit  $< 0,12 \mu\text{g/l}$  und  $< 0,15 \mu\text{g/l}$  angegeben.

Neben Basalwert-Analysen führten wir auch Blutentnahmen nach Provokationsmaßnahmen durch. Wir versuchten dabei, vom Patienten angegebene auslösende oder symptomverstärkende Ursachen nachzuvollziehen. Dies waren kurzzeitiges fünfmaliges Schnüffeln an einem Desinfektionsmittel aus der Praxis mit 75 % Ethanol-, Propanollösung. Bei Patienten mit bewegungs- und belastungsabhängigen neurologischen Symptomen wurde die zweite Blutprobe nach einminütiger Kopfdrehbewegung bzw. nach halbstündigem forschen Gehen durchgeführt. Nach Beendigung der Provokation warteten wir drei bis fünf Minuten bis zum Auftreten der ersten Symptome. Nach Verwerfen des Blutes aus der liegenden Venüle wurde die zweite Probe entnommen.

#### Provokationsteste wurden nicht durchgeführt bei:

- schon bekannten pathologisch hohen S-100-Werten
- starker Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens
- bekannten, lang anhaltenden Störungen nach Xenobiotika-Expositionen im Low-level-Bereich wie Schwindel, motorischen Störungen und Ataxien, Sprachstörungen, Verlust der örtlich-zeitlichen Orientierung usw.

Je nach klinischem Bild wurden zusätzlich Substanz P, gesamtes/freies Histamin, Prolaktin, neuronenspezifische Enolase, P-Glykoprotein und Citrullin (Urin). aus dem Blut bestimmt.

Insgesamt wurden bei 420 Patienten S-100-Analysen durchgeführt, bei 23 von ihnen zusätzlich nach Provokationstestungen.

Als Kontrollgruppe dienten 25 gesunde Männer (Durchschnittsalter  $45,4 \pm 11,8$  Jahre) und 30 gesunde Frauen (Durchschnittsalter  $49,0 \pm 9,3$  Jahre), die unsere Ambulanz für Gesundheits-Check-up-Vorsorgeuntersuchungen nutzten. Zusätzlich wurde S-100 bei 13 Kindern und Jugendlichen im Alter von 5 bis 15 Jahren bestimmt.

### Untersuchungsergebnisse:

#### Kinder:

Bei 13 Kindern betrug der S-100-Mittelwert:  $0,188 \pm 0,06$  µg/l. In Abhängigkeit vom Alter ergaben sich folgende Werte in µg/l (Tabelle 1):

Tabelle 1: S-100-Werte bei Kindern in Abhängigkeit vom Alter

<b>n</b>	<b>Alter</b>	<b>S-100</b>	<b>± S</b>
1.	5	0,28	-
2.	6	0,21	
3.	7	0,21	
4.	8	0,31	
5.	8	0,20	
6.	10	0,21	
7.	10	0,22	
	$\bar{X}$	<b>0,226</b>	<b>0,04</b>
8.	12	0,19	
9.	13	0,09	
10.	14	0,14	
11.	14	0,15	
12.	15	0,09	
13.	15	0,15	
	$\bar{X}$	<b>0,135</b>	<b>0,04</b>

Unterhalb des 11. Lebensjahres wiesen Kinder signifikant höhere S-100-Werte im Blut als im Alter > 12 bis 15 Jahre auf ( $p < 0,05$ , t-Test nach Student).

S-100 bei gesunden Erwachsenen:

25 Männer mit einem Durchschnittsalter von  $45,4 \pm 11,8$  Jahre (23 bis 64 Jahre) hatten einen S-100-Mittelwert von  $0,042 \pm 0,02$   $\mu\text{g/l}$ . Die Altersverteilung ergab folgende Werte (Tabelle 2):

Tabelle 2: S-100-Werte bei gesunden Männern in Beziehung zum Alter

<b>Altersgruppe</b>	<b>n</b>	<b><math>\bar{X}</math></b>	<b><math>\pm S</math></b>
20 – 30 Jahre	3	0,04	0,01
31 – 40 Jahre	7	0,036	0,01
41 – 50 Jahre	5	0,036	0,01
51 – 60 Jahre	6	0,052	0,02
> 60 Jahre	4	0,05	0,01

30 Frauen mit einem Durchschnittsalter von  $49,0 \pm 9,34$  Jahren hatten einen Mittelwert von  $0,045 \pm 0,01$   $\mu\text{g/l}$  (Tabelle 3).

Tabelle 3: Altersverteilung von S-100 bei gesunden Frauen

<b>Altersgruppe</b>	<b>n</b>	<b><math>\bar{X}</math></b>	<b><math>\pm S</math></b>
20 – 30 Jahre	1	0,05	-
31 – 40 Jahre	6	0,05	0,01
41 – 50 Jahre	9	0,039	0,01
51 – 60 Jahre	11	0,042	0,01
> 60 Jahre	3	0,053	0,01

Patienten mit neurologischen Erkrankungen/Symptomen:

Bei 420 Patienten wurde S-100 analysiert. Die Häufigkeitsverteilung der ermittelten Werte zeigt Tabelle 4.

Tabelle 4: S-100-Werte bei 420 Patienten mit neurologischen Erkrankungen und Symptomen

<b>S-100 (µg/l)</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
≤0,05	66	15,7
0,06	47	11,2
0,07	57	13,6
0,08	58	13,8
0,09	49	11,7
0,10 – 0,15	97	23
0,16 – 0,20	15	3,6
0,21 – 0,25	10	2,4
> 0,25	21	5,0

143 Patienten hatten S-100-Werte von  $\geq 0,10 \mu\text{g/l}$  (= 34,0 %).

Die S-100-Konzentrationen bei diversen Diagnosegruppen sind in Tabelle 5 angeführt.

Tabelle 5: S-100-Werte bei diversen Diagnosen

<b>Diagnose</b>	<b>n</b>	<b>Alter bzw. Durchschnittsalter (Jahre)</b>	<b>S-100 (µg/l)</b>
„Multiple Sklerose“	18	39,3 ± 12,5	0,13 ± 0,07
davon im akuten Schub	2	58 Jahre 38 Jahre	0,24 0,10
Neuritis Nervi optici	6	34,7 ± 10,8	0,138 ± 0,10
Mb. Alzheimer (manifest)	6	73,5 ± 3,9	0,14 ± 0,03
Mb. Parkinson	1	60	0,12
Achalasie des Ösophagus	1	58	0,22
Glioblastom	1	27	0,24
Platin-Chemotherapie	1	64	0,18
posttraumatisches cervico-cephales Syndrom	135	46,4 ± 12,3	< 0,07
	178	60,8 ± 11,1	0,09 ± 0,02
MCS, CFS	29	44,6 ± 8,6	< 0,07
	42	56,5 ± 9,8	0,10 ± 0,02

Bei 23 Patienten wurden Provokationsteste durchgeführt. Das Durchschnittsalter lag bei  $48,7 \pm 10,4$  Jahren. Bei 19 Patienten war durch diese ein S-100-Anstieg auslösbar. Tabelle 6 zeigt die Werte und die Provokationsart.

Tabelle 6: S-100-Konzentrationen vor und nach Bewegungs- oder Schnüffelprovokation durch HWS-Drehbewegungen (eine Minute) oder 5-maliges Schnüffeln an einem Händedesinfektionsmittel (Ethanol-, Propanol-Gemisch)

n	Geschlecht		Alter	S-100 ( $\mu\text{g/l}$ )		Provokationsart
	männlich	weiblich		vor	nach	
1.		+	64	0,25	0,27	Schnüffeln
2.		+	50	0,12	0,13	Schnüffeln
3.	+		53	0,08	0,09	Schnüffeln
4.	+		45	0,04	0,05	Schnüffeln
5.		+	52	0,08	0,09	Schnüffeln
6.	+		59	0,12	0,14	Schnüffeln
7.		+	66	0,10	0,26	Schnüffeln
8.		+	48	0,16	0,19	Schnüffeln
9.		+	48	0,08	0,12	Schnüffeln
10.	+		39	0,08	0,35	30 min. forsches Gehen
11.		+	35	0,06	0,13	30 min. forsches Gehen
12.	+		35	0,08	0,08	HWS-Drehen
13.	+		44	0,05	0,09	HWS-Drehen
14.		+	51	0,05	0,07	HWS-Drehen
15.		+	57	0,17	0,22	HWS-Drehen
16.		+	52	0,12	0,13	HWS-Drehen
17.		+	42	0,16	0,18	HWS-Drehen
18.		+	52	0,05	0,05	HWS-Drehen
19.		+	67	0,10	0,13	HWS-Drehen
20.		+	40	0,04	0,03	HWS-Drehen
21.		+	36	0,03	0,02	HWS-Drehen
22.	+		34	0,06	0,14	HWS-Drehen
23-	+		54	0,13	0,27	HWS-Drehen

Abbildung 1 zeigt grafisch das S-100-Verhalten.

Abbildung 1 (siehe folgende Seite)

Aus Tabelle 6 und Abbildung 1 ist ersichtlich, dass auch aus dem „Normbereich“ heraus durch Schnüffeln bei Xenobiotika-Empfindlichen oder HWS-Drehbewegungen bzw. forsches Laufen ein S-100-Anstieg auslösbar war. Die genaueren Daten dieser Personen waren.

Tabelle 7:

Alter	Geschlecht	Diagnose	S-100		Provokation
			vor	nach	
39	männl.	cervico-cephales Syndrom + MCS	0,08	0,35	forsches Gehen
44	männl.	cervico-cephales Syndrom + MCS	0,05	0,09	HWS-Drehung
34	männl.	cervico-cephales Syndrom + MCS	0,06	0,14	HWS-Drehung
48	weibl.	cervico-cephales Syndrom + MCS	0,08	0,12	Schnüffeln
35	weibl.	cervico-cephales Syndrom	0,06	0,13	Gehen

Das Durchschnittsalter dieser 5 Personen mit posttraumatischer HWS-Instabilität und gesteigerter Xenobiotika-Susceptibilität lag bei  $40,0 \pm 5,9$  Jahren. Es lag damit wesentlich niedriger als bei den Patienten mit konstant erhöhten S-100-Werten.

#### Histaminanalysen:

Bei 102 von 202 Patienten wurde neben S-100 auch gesamtes und freies Histamin aufgrund anamnestischer Hinweise bestimmt. Hinweisende Symptome waren seit Jahren bestehenden rezidivierende, therapieresistente Urticaria, chronisch rezidivierende Abdominalschmerzen, asthmoide Atemnotzustände, Rotdermografismus, übersteigerte Insektenstichreaktionen, paroxysmale Tachykardien bei hypotoner Blutdrucklage.

Bei  $n = 58$  (56,9 %) lag freies Histamin erhöht vor (Referenzbereich 0,3 bis 1,0 ng/ml). Die Werte lagen zwischen 1,23 bis 16,9 ng/ml. Wiederholungsmessungen bestätigten die hohen Werte freien Histamins. Das Durchschnittsalter dieser Patienten lag mit  $38,6 \pm 16,4$  Jahren relativ niedrig.

Provokationsteste durch Schnüffeln, forsches Gehen oder HWS-Drehbewegungen konnten massive Konzentrationsanstiege an freiem Histamin um mehrere ng/ml provozieren ( $n = 5$ ), wie Tabelle 7 zeigt. Bei 5 Patienten konnte zusätzlich das Neuropeptid Substanz P mitbestimmt werden.

Tabelle 8: Freies Histamin, S-100 und Substanz P vor und nach Provokationstest

n	Geschlecht	Alter	Diagnose	Provokation	S-100 (µg/l)		Freies Histamin (ng/ml)		SP (pg/ml)	
					vor	nach	vor	nach	vor	nach
1.	weiblich	64	chronische Urticaria	Schnüffeln	0,25	0,27	1,3	5,3	0,62	0,88
2.	männlich	39	cerv.-ceph. Syndr., MCS	Gehen	0,08	0,35	1,92	2,71	-	-
3.	weiblich	48	cerv.-ceph. Syndrom	Schnüffeln	0,16	0,19	0,9	1,23	0,87	1,19
4.	weiblich	66	cerv.-ceph. Syndr., MCS	Schnüffeln	0,10	0,26	1,7	5,0	0,81	1,06
5.	weiblich	35	cerv.-ceph. Syndr., MCS	keine	0,03	-	5,2	-	0,72	-
6.	weiblich	35	cerv.-ceph. Syndrom	Laufen	0,06	0,13	0,8	3,4	0,64	0,92

Bei der Patientin Nr. 5 wurde wegen des schlechten Allgemeinzustandes auf eine Provokation verzichtet. Eine drei Tage später auf unsere Bitte hin durchgeführte S-100-Bestimmung aus dem Liquor in einer universitären Einrichtung ergab einen 10-fach pathologisch erhöhten Wert. Der Serumwert lag vorher bei 0,03 µg/l.

Die Abbildung 2 bis 4 zeigen als Beispiele grafisch das Verhalten der gemessenen Parameter bei einigen Patienten.

#### Prolaktinanalysen:

Einige Patienten gaben an, wiederholt an morgendlichen Gesichts-, Lidödemen zu leiden. Nach initialer geringer Morgenurinmenge traten vormittags Pollakisurie-Attacken in geringen Abständen und Abgang relativ großer Urinmengen auf. Aus Hormon-Screening-Untersuchungen waren lediglich intermittierend erhöhte Prolaktinwerte auffällig. Da dieses Hormon auch an der Osmoregulation beteiligt ist, wurde es bei 46 Patienten mitbestimmt. Bei n = 39 lag es pathologisch erhöht vor (= 85 %). Der Durchschnittswert lag bei 1.105,9 ± 817,5 µIU/ml. Minimalwerte lagen bei 455, Maximalwerte bei 3.106 µIU/ml. Die Referenzwerte für Prolaktin sind:

Follikelphase: bis 320  $\mu$ IU/ml  
Lutealphase: 260 - 420  $\mu$ IU/ml  
Postmenopausenpause: 36 - 357  $\mu$ IU/ml)

Nachfolgende Kontrolluntersuchungen durch Hausärzte und uns ergaben hohe Schwankungsbereiche mit normalen Werten bis stark erhöhten Hormonspiegeln.

## **Diskussion der Ergebnisse:**

### Normwerte:

Die heute durchgeführten S-100-Analysen werden vor allem zur Prognoseeinschätzung von Melanompatienten durchgeführt. Auf diese beziehen sich die „Normwerte“ der Laborausdrucke. Zur Beurteilung von Hirnschrankenschädigungen sind u. E. diese Angaben irreführend. Das von Melanomzellen exprimierte S-100 besteht aus den Untereinheiten  $\alpha$  und  $\beta$ . Es wird durch Neuronen, aber auch Melanomzellen synthetisiert. Es ist 10-fach geringer im ZNS konzentriert als S-100 (beta/beta). Gliazellen bilden in höheren Konzentrationen S-100b mit den Untereinheiten  $\beta$  und  $\beta$ . Die S-100- $\alpha$ -Einheit besteht aus 93, die  $\beta$ -Einheit aus 91 Aminosäuren. Von allen 16 Mitgliedern der S-100-Familie zeigen die beiden Untereinheiten  $\alpha$  und  $\beta$  die höchste Aminosäuren-Sequenz-Homologie, so dass auch S-100 ( $\alpha$  und  $\beta$ ) zur Beurteilung von Hirnschrankenschädigungen genutzt werden kann.

Klinisch bedeutsam ist, dass kaudalere Hirnabschnitte (z. B. Hirnstamm) keine Hirnschranke besitzen.

Bei Kindern finden sich unter 10 Jahren höhere Werte als im präpubertären Alter und insgesamt höhere Spiegel als im Erwachsenenalter. Aus der Literatur ist dies bekannt (8). Sie dürften Ausdruck einer erhöhten Stoffwechselaktivität der Gliazellen sein, die der Reifung und Differenzierung des Hirns dienen. Die hohen S-100-Werte signalisieren aber auch, dass Kinder vulnerabel für neurotoxische Einflüsse sind und im Rahmen des Vorsorgeprinzips auch potenziell neurotoxische Einflussfaktoren in ihrer Umwelt niedrig gehalten werden müssen.

Im Erwachsenenalter liegen S-100-Werte im Blut unabhängig von Alter und Geschlecht in Bereichen unter und bis 0,05 µg/l. Diesen Bereich sehen wir als Referenzwert an. Aus Tabelle 6 ist aber auch ersichtlich, dass aus den Bereichen von 0,05 und 0,06 µg/l S-100-Anstiege provozierbar waren.

Als „Grauzone“ betrachten wir (noch) den Bereich von 0,06 bis 0,07 µg/l. Doch dürfte dieser schon pathologische Erhöhungen widerspiegeln. Dafür sprechen folgende Überlegungen und Beobachtungen:

- Bei Hirnschrankenschäden tritt zuerst S-100 aus den Gliazellen in den Liquor über. Dessen Mengen beträgt beim Erwachsenen 100 bis 160 ml. Bei Übergang des S-100 vom Liquor in das Blut erfolgt dessen Dilution auf ein Blutvolumen von 5 bis 6 Litern. S-100 aus dem Liquor wird ca. 50-fach verdünnt. Steigt im Blut S-100 um 0,01 oder 0,02 µg/l an, dürfte dieser Betrag schon Relevanz besitzen. Der S-100-Spiegel im Blut stellt folglich nur „die Spitze eines Eisberges“ dar, denn wesentlich früher müssen im Liquor Anstiege auftreten und messbar sein.
- Bei Patienten mit ausgeprägten diffusen Hirnleistungseinbußen fanden sich S-100-Werte von 0,07 µg/l (SPECT und PET des Hirns, Psychometrieteste, oto-neurologische Untersuchungen)
- die kurze biologische T<sub>1/2</sub> des S-100 von 25 Minuten

Von 420 untersuchten Patienten fanden sich bei 245 pathologisch hohe S-100-Werte mit Konzentrationen > 0,07 µg/l. 143 Patienten hatten Werte von > 0,10 µg/l. In zahlreichen Verlaufskontrollen (nicht angeführt) konnten wir durch keine medikamentösen Ordinationen eine Normalisierung erreichen.

Während bei den neurologischen Erkrankungen hohe S-100-Werte (Tabelle 5) erwartet wurden, war doch der hohe Anteil bei Patienten mit chronisch diffusen Hirnleistungseinbußen überraschend, auch wenn ihr Durchschnittsalter um 12 Jahre (bei hoher Streuung) höher als bei „Normwert“-Patienten war.

Von 295 Patienten mit cervico-cephalem Syndrom lag bei n = 178 (= 60,3 %) und von 71 Patienten mit MCS/CFS bei n = 42 (= 59 %) das S-100 im pathologisch hohen Bereich von > 0,07 µg/l. Wie bei MCS/CFS-Patienten schon zahlreich belegt, konnte

A. Otte auch bei Patienten mit cervico-cephalem Syndrom infolge posttraumatischer HWS-Instabilitäten chronische Perfusionsminderungen im ZNS nachweisen (11). Bei hohem S-100 liegt folglich ein cervico-encephales Syndrom, eine somatische Hirnerkrankung vor.

Wir erwähnten (16), dass hohe S-100-Konzentrationen eine Schädigung der Bluthirnschranke widerspiegeln. Damit findet sich eine Erklärung für neurologische Symptome bei Expositionen zu Xenobiotika. Bei offener Bluthirnschranke sind toxikologische Beurteilungen nach den Dosis-Wirkungskriterien ungültig. Fremd/Schadstoffe treffen unmittelbar auf ein krankes Gehirn. Dass hierdurch Dopaminrezeptoren blockiert werden können, wiesen Müller et al. schon 1997 nach (10). Hohes S-100 wirkt aber auch neurotoxisch. Besonders frühzeitige pathologische Veränderungen finden sich im Temporallappen und im Hippocampus des limbischen Systems. Es sind die Regionen, die bei einer Alzheimer-Demenz zuerst morphologische Schäden und im EEG langsame Aktivitäten mit Theta- und Deltawellen aufweisen, die unter Hyperventilation noch zunehmen. Zu häufig werden derartige EEG-Befunde, selbst bei jüngeren Patienten, nicht beachtet oder als unspezifisch abgetan.

Es muss postuliert werden, dass bei den Patienten mit erhöhten S-100-Werten Nervenzellen zerstört werden und ein erhöhtes Risiko für eine Demenz vom Alzheimer-Typ vorliegt. Ein pathologisch hohes S-100 signalisiert Hirndestruktion und damit eine hirnorganische Erkrankung. Deshalb gilt ein hohes S-100 auch als Risikoindikator für eine Demenz vom Alzheimer-Typ. Dies betonen wir deshalb ausdrücklich, weil die Patienten mit cervico-cephalem Syndrom, Xenobiotika-Überempfindlichkeiten und anderen Hirnfunktionsstörungen fast ausnahmslos in ihrer bisherigen Krankheitsgeschichte durch Ärzte/Gutachter dem psychosomatischen Erkrankungsgut zugeordnet wurden. Hierin sehen wir auch eine Erklärung für das höhere Durchschnittsalter. Jahrelange Fehldiagnosen und Nichterkennung pathologisch hoher S-100-Konzentrationen haben zu zunehmenden Hirnschäden geführt.

Bei 23 Patienten mit Hirnleistungsschwächen wurden Provokationsteste durchgeführt. 19 von ihnen reagierten mit S-100-Anstiegen, 4 davon vom S-100-„Normbereich“ heraus.

Die Provokationsteste waren u. E. simpel und entsprachen ubiquitären Belastungen des täglichen Lebens. Bei HWS-instabilen Patienten nutzten wir drehende Kopfbewegungen oder das 30-minütige Auf- und Abwärtsgehen an schrägen Anstiegen. Sie gaben ja in ihren Anamnesen an, dass HWS-Drehungen zu Schwindel, Schleiersehen, Benommenheit bis hin zu Gesichtsfeldausfällen führten. Gehen auf hartem Trottoir, insbesondere bei schrägen Anstiegen, Tätigkeiten in vorgebeugter Haltung (Betten machen, Bügel, Staubsaugen etc.) und vertikale Erschütterungen (Treppab-, Bergabgehen) lösten zentral- und peripherenervöse Störungen aus. Ähnliche Symptome berichteten Patienten nach Expositionen zu intolerablen Gerüchen und Nahrungsmitteln. Wir verwendeten simplen vergällten Alkohol zur Schnüffelprovokation, da alkoholische Lösungen in Körperpflegemitteln und Haushaltsreinigern ubiquitär sind.

Dass solch geringe Provokationen Hirnschrankenstörungen, -schäden auslösen bzw. verstärken können, war ebenfalls überraschend. Die von den Patienten angegebenen Symptome deckten sich mit den S-100-Spiegeln.

Zur chemischen Provokation hätten wir auch Lösemittel wie Xylol, Toluol, TRI, Formaldehyd oder aggressive Klebstoffe verwenden können, doch verzichteten wir aus ethischen Gründen darauf. Aus der Literatur waren deren irreversible Hirnschrankenschäden bekannt (16). Außerdem gaben viele Patienten ja zum Teil gravierende und lang anhaltende Nebenwirkungen nach Expositionsende an.

Wir gehen davon aus, dass bei Verwendung aggressiverer Xenobiotika auch bei anderen Patienten S-100-Steigerungen auslösbar geworden wären. Aus ethischen Gründen verzichteten wir jedoch darauf. Für zahlreiche Patienten, die finanziell ohnehin am unteren Limit lebten, waren die Kosten der S-100-Bestimmung außerdem zu hoch.

Wenn in der wissenschaftlichen Literatur einmalige und kurzzeitige S-100-Steigerungen zum Beispiel nach blandem Schädeltrauma oder nach herzchirurgischen Operationen, mit späteren kognitiven Defiziten korrelierten (16), was ist dann von unseren Patienten zu erwarten, die tagtäglich durch physische oder chemische Belastungen jahre- und jahrzehntelang immer wiederkehrende Hirnschrankenschäden mit S-100-Anstiegen erleiden? Dies betrifft die vorgebeugte,

gedrehte Haltung am PC-Arbeitsplatz, Pflegeberufe mit Heben, Tragen, Drehen bettlägeriger Patienten, längere Pkw-Fahrten mit vertikalen Erschütterungen usw.

Die 5 Patienten, die mit S-100-Ausgangswerten von 0,05 bis 0,08 nach Provokation in pathologische Bereiche anstiegen, waren mit einem Durchschnittsalter von 40,0 Jahren im besten Lebensalter. Auch diese 5 Patienten hatten eine jahrelange Odyssee wegen neurasthenischen, somatoformen, psychosomatischen Erkrankungen hinter sich. Die hohe Mobilität fordert heute ihren Preis – die instabile HWS. Mit Karacho fährt die gegenwärtige Generation in die Alzheimer-Demenz. Sie beginnt in den 30er Lebensjahren, sichtbar werden die Symptome einige Jahre später.

Auffällig in unserem Krankengut war der hohe Prozentsatz mit pathologisch erhöhten Werten an freiem Histamin. Bei einigen Patienten konnten wir über mehrere Jahre diese hohen Werte verfolgen. Bedenkt man die histaminergen Reaktionen wie hyperreagible Bronchialschleimhaut, Darmspasmen, Tachykardien bei niedrigem Blutdruck (und Unverträglichkeit von  $\beta$ Blockern), erst recht chronische Urticaria u. a.

Symptome, findet sich hier eine Erklärung. Histamin induziert einen Shift von Th1- zu Th2-Zellen, da es die zellsupprimierende Wirkung des Transforming growth factor  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) über den Histamin-Rezeptor 2 (sitzt auf Th2-Zellen) verstärkt. Erst dieser Th1-Th2-Shift löst dann eine gesteigerte IgE-Synthese aus. Histamin ist im Hirn zu 50 % in Mastzellen und zu 50 % im dorsalen Hypothalamus lokalisiert.

Da im Hirn Diaminoxidasen fehlen, können hohe regionale Histaminkonzentrationen massive neurologische Beschwerden auslösen. Bei der kleinen Patientenzahl von  $n = 5$  konnten wir bei den Provokationstesten bei 4 Patienten S-100, freies Histamin und Substanz P, bei 5 Patienten S-100 und freies Histamin bestimmen.

Aktivierungen von C-Nervenfasern lösen am Endorgan (Haut, Gelenke, Bandscheiben, Schleim-hauttrakte) über verstärkte Substanz-P-Freisetzung neurogene Entzündungen aus. Physikalische und chemische Reize, einschließlich Xenobiotika, wirken triggernd (6). Da C-Nervenfasern netzartig Mastzellen umgeben, induzieren sie gleichzeitig eine Degranulation mit Histaminausschüttungen.

Chronisch rezidivierende Histaminosen treten aufgrund unserer Ergebnisse auch als Folge cervico-cephaler Syndrome auf. Anders gesagt, HWS-Instabilitäten können allergische Erkrankungen auslösen, unabhängig davon, ob sie posttraumatisch oder durch neurotoxische Schädigungen der autochthonen Nackenmuskeln ausgelöst wurden. Ebenso sind dazu Xenobiotikaexpositionen in der Lage.

Hirschranken- und Nervenzellschädigungen als auch Histaminosen können folglich als gemeinsamen Nenner posttraumatische HWS-Instabilitäten und/oder Xenobiotika-Intoleranzen haben.

Eine zweite Ursache der Histaminose könnte ein Dopaminmangel sein. Dopamin hemmt ebenso die Histamin- wie die Prolaktinfreisetzung. Im Hirn wirkt Histamin anregend, ist an Gedächtnisleistungen beteiligt und wirkt krampfschützend.

#### Prolaktinkonzentrationen:

Die in Verlaufskontrollen schwankenden, z. T. sehr hohen Prolaktinwerte sehen wir als Folgen neuroendokriner Störungen an. Prolaktin und Dopamin stehen in engen Wechselwirkungen. Pathologische Veränderungen des antidiuretischen Hormones konnten wir bei keinem Patienten nachweisen.

Aufgrund unserer Analysen empfehlen wir bei allen Patienten mit zentral-, peripherenervösen und vegetativen Symptomen S-100-Analysen und falls ethisch vertretbar, auch Provokationsteste durchzuführen. Gerade Letztere lassen bei jüngeren Menschen frühzeitig Hirschrankenschäden und damit ihr Gefährdungsrisiko erkennen. Zusätzliche Bestimmungen von Histamin, Prolaktin, der neuronenspezifischen Enolase (NSE) und des MDR1-P-Glykoproteins wären sinnvoll (17). Glykoproteine transportieren aktiv und ATP-abhängig Xenobiotika und konjugierte Glutathion-, Sulfat- und Glucuronverbindungen aus der Hirschrankenzelle heraus. Hohe S-100-Konzentrationen bei Zinkmangel hemmen aber ATPasen und damit P-Glykoproteine.

Unsere Empfehlungen zur S-100-Analytik haben einen zweiten Grund:

In überregionalen ärztlichen Fachzeitschriften erschienen Artikel zu MCS, CFS und cervico-cephalen Erkrankungen. Beispiele sind:

- depressive Störungen bei Patienten der Allgemeinmedizin (3)
- psychisch Kranke in der Umweltmedizin (15)
- Multiple Chemical Sensitivity (9)
- Öko-Syndrom („Multiple Chemical Sensitivity“) (14)

- moderne Leiden aus kritischer Sicht (5)
- psychiatrische und somatische Morbidität bei Patienten mit vermuteter Multiple Chemical Sensitivity (MCS) (2)
- Idiopathic Environmental Intolerance (IEI) – früher Multiple Chemical Sensitivity (MCS) – aus psychiatrischer Sicht (1)
- kognitive Störungen nach traumatischer Distorsion der Halswirbelsäule? (13)
- Epidemiologie der HWS-Beschleunigungsverletzung (4)

Grundtenor dieser Publikationen war die Zuordnung von MCS/CFS zu psychoneurotischen Störungen mit zeitspezifischem, kulturell determiniertem Reaktionsmuster. Begründet wurden diese Aussagen mit den Argumenten, dass

- routinemäßige klinische Untersuchungen keine pathologischen Befunde ergaben,
- es keine spezifischen Befunde zur Diagnose gäbe,
- die Regeln der Toxikologie (Dosis-Wirkungsbeziehung) außer Kraft gesetzt würden,
- die Studie von Pitten nach Befragung von Neurologen/Psychiatern und Dermatologen in Mecklenburg/Vorpommern ergab, dass MCS in diesem Bundesland nicht aufträte (12).

Diese Artikel hatten für betroffene Patienten enorme Auswirkungen, da die Publikationen den MDK, Krankenkassen, Gutachtern und Versicherungen als Grundlage für Entscheidungsfindungen dienten.

Wir gehen davon aus, dass die Fehleinschätzungen möglich waren, weil das gehandhabte Untersuchungsspektrum absolut ungeeignet zur Erkennung der Grundstörungen war.

Ärzte sind den Patienten gegenüber verpflichtet und haben deren Beschwerden ernst zu nehmen, nach deren Ursachen zu suchen, um sie nach Möglichkeit zu beseitigen. S-100-Analysen in die Diagnostik einzuführen, wäre u. E. der erste Schritt in diese Richtung, da damit rechtzeitig hirnorganische Erkrankungen erkannt werden können. Dies entspricht auch dem Prinzip einer naturwissenschaftlich orientierten Medizin.

## **Therapie bei pathologisch erhöhten S-100-Werten:**

Physiologische S-100-Spiegel wirken als Wachstumsfaktor für Dendriten. Hohe S-100-Konzentrationen lösen toxische Wirkungen aus, da Gliazellen verstärkt NO synthetisieren. Chronisch toxische NO-Spiegel hemmen FeS-Cluster in

- Atmungskomplex I und II
- Aconitase im Citratcyclus u. a. Enzymen
- Fe-Chelatase in der Hämoglobinsynthese

Mit Hemmung der Mitochondrienfunktion bildet sich verstärkt Superoxid  $O_2^{\circ-}$ . Mitochondrien werden damit zu Radikale-Kanonen. Auch Reperfusionen tragen im Hirn zur  $O_2^{\circ-}$ -Freisetzung bei.

Histamin steigert ebenfalls die iNO-Synthaseaktivität.

NO und Superoxid bilden einen tödlichen Cocktail, das Peroxinitrit  $ONOO^{\circ-}$ . Dieses wird für akute, chronische ZNS-Schäden verantwortlich gemacht.

Ein Marker für eine gesteigerte NO-Synthese ist Citrullin, das ebenfalls im Serum oder Urin leicht analysierbar ist.

### Therapeutische Maßnahmen müssen beinhalten:

- Hochdosiert Coenzym Q10. Bei Dosierungen  $\geq 600$  mg/Tag besteht die Chance, dass die Atmungskomplexe I und II besser funktionieren.
- Vitamin B2 a 20 mg/Tag ebenfalls zum Schutz der Atmungskomplexe I und II, da dieser zur Elektronenübertragung FMN und FAD benötigt
- Vitamin-E-Komplex mit allen 8 Vitameren, da besonders  $\gamma$ Tocopherole und -Trienole NO-Radikale quenchen können, z. B. als Weizenkeimöl
- Vitamin-B-Komplex mit allen B-Vitaminen, Nikotinamid, Panthotensäure, B6, Folsäure und Vitamin B12

- Vitamin C a 2x 500 mg/Tag zum Schutz vor Katecholaminautoxidation
- Kalium-Magnesium-Mischpräparate
- zur Sicherung der antioxidativen Enzymaktivitäten: Superoxiddismutase, Catalase, Glutathionperoxidase, Zink, Kupfer, Mangan, Selen
- Ginkgo als Superoxidradikale-Fänger (18)

**Aus unseren Resultaten ergeben sich als Schlussfolgerungen:**

1. Pathologisch hohe S-100-Konzentrationen sprechen für eine floride, degenerative Schädigung von Hirn- und Hirnschrankenzellen. Bei Erwachsenen dürften pathologische Werte ab  $> 0,07 \mu\text{g/l}$  vorliegen.
2. Personen mit pathologisch hohen S-100-Werten leiden an einer Hirnerkrankung. Unter arbeitsmedizinischen Gesichtspunkten sind damit Richt- und Grenzwerte ungültig.
3. Posttraumatische HWS-Instabilitäten können Hirnschrankenschädigungen auslösen und unterhalten. Hohe S-100-Werte erklären MCS- und CFS-Symptome.
4. Pathologisch erhöhte S-100-Werte sind ein Risikoindikator für die Demenz vom Alzheimer-Typ. Unter gesundheitspolitischen Gesichtspunkten wären S-100-Messungen zur Früherfassung von Risikopersonen möglich, um rechtzeitig prophylaktische, therapeutische Maßnahmen einleiten zu können.
5. Bei hohen S-100-Werten ist von einer gesteigerten NO-Synthese und Peroxinitritbildung im Nervengewebe auszugehen. Auf subzellulärer Ebene sind mitochondriale Funktionsstörungen in den Atmungskomplexen I und II sowie Störungen der ATP-Synthese im Citratzyklus zu erwarten.

**\*Doz. Dr. sc. med. Bodo Kuklinski**

Facharzt für Innere Medizin/Umweltmedizin

**Diagnostik- und Therapiezentrum für umweltmedizinische Erkrankungen**

Wielandstr. 7, 18055 Rostock

☎ 03 81/490 74 70, 📠 03 81/490 74 72

E-Mail: [kuklinski@ngi.de](mailto:kuklinski@ngi.de)

**KFS Privatinstitut für präventive und regenerative Medizin**

A-1070 Wien, Museumstrasse 3b

+43 (0)1 944 31 76 [dr.kuklinski@kfs-medizin.at](mailto:dr.kuklinski@kfs-medizin.at)

**Literatur:**

1. Blaschko, S., Th. Zilker, H. Förstl: Idiopathic Environmental Intolerance (IEI) – früher Multiple Chemical Sensitivity (MCS) – aus psychiatrischer Sicht. *Forsch. Neurol. Psych.* 67 (1999) 175 – 187
2. Bornschein, S., C. Hausteiner, Th. Zilker et al.: Psychiatrische und somatische Morbidität bei Patienten mit vermuteter Multiple Chemical Sensitivity (MCS). *Nervenarzt* 9 (2000) 737 – 744
3. Ebel, H., K. Reichert: Depressive Störungen bei Patienten der Allgemeinmedizin. *Dtsch. Ärztebl.* 3 (2002) C 99 – C 104
4. Ferrari, R., A. S. Rüssel, M. Richter: Epidemiologie der HWS-Beschleunigungsverletzung. *Orthopäde* 30 (2001) 551 – 558
5. Hausotter, W.: Moderne Leiden aus kritischer Sicht. *Versicherungs-Med.* 4 (2001) 177 – 181
6. Kuklinski, B., H. Bleyer: Neurogene Entzündung und Xenobiotika-Susceptibilität – eine Literaturübersicht und erste eigene Ergebnisse. *Z. Umweltmed.* 1 (2002) 29 – 35

7. Meier, R.: Elektromagnetische Feldeinwirkung auf den Organismus und kognitive Prozesse. Med. Welt 2 (2002) 20 – 24
8. Marks, A., J. Law, J. B. Mahony et al.: The structural conservation of S-100 protein during evolution: analysis by reactivity with a monoclonal antibody. J. Neurochem. 41 (1983) 107 – 112
9. Marx, C.: Multiple Chemical Sensitivity. Dtsch. Ärztebl. 22 (1999) A 1499 – 1500
10. Müller, K. E., S. Labouvie, M. Finger: Szintigrafie der dopaminergen D2-Rezeptoren bei Belastungen durch Xenobiotika. Arzt Umwelt 1 (1997) 28 – 31
11. Otte, A.: Das HWS-Schleudertrauma. Springer-Verl. Berlin (2001)
12. Pitten, F. A.: Multiple Chemical Syndroms (MCS) in Mecklenburg/Vorpommern. Umweltmed. Forsch. Praxis 2 (1997) 157 – 159
13. Poeck, K.: Kognitive Störungen nach traumatischer Distorsion der Halswirbelsäule? Dtsch. Ärztebl. 41 (1999) A 2596 – A 2601
14. Ring, J., B. Eberlein-König, H. Behrendt: „Öko-Syndrom“ („Multiple Chemical Sensitivity“). Derm 6 (2000) 335 – 338
15. Röttgers, H. R.: Psychisch Kranke in der Umweltmedizin. Dtsch. Ärztebl. 13 (2000) C 652 – C 655
16. Kuklinski, B., R. Schiefer, H. Bleyer: Hirnschrankenprotein S-100 und Xenobiotikasuszeptibilität. Z. Umweltmed. 1 (2003) (im Druck)
17. Uhr, M.: Einfluss des P-Glykoproteins auf die Blut-Hirn-Schrankenfunktion. Dissertation, Biologische Fakultät der Universität Bielefeld (2002)
18. Diwok, M., B. Kuklinski, B. Ernst: Superoxiddismutaseaktivität von Ginkgo-biloba-Extrakt. Z. ges. Inn. Med. 47 (1992) 308 – 311