

# Hirnschrankenprotein S-100 und Xenobiotika-Suszeptibilität

## Erste eigene Ergebnisse

Bodo Kuklinski <sup>1)</sup>, Raimund Schiefer <sup>2)</sup>, Holm Bleyer <sup>1)</sup>

Hinweise auf die Rolle des Hirnschrankenproteins S-100 waren Anlass, bei Patienten mit zentral-, peripherenervösen und vegetativen Störungen, chronischem Erschöpfungssyndrom, Chemikalienüberempfindlichkeit und mit cervico-cephalem Syndrom diesen biochemischen Marker zu analysieren.

Von 195 untersuchten Patienten hatten 32 mit manifesten neurologischen Erkrankungen, 92 mit cervico-cephalem Syndrom infolge posttraumatischer HWS-Instabilität und 71 mit chronischem Müdigkeits-, Erschöpfungssyndrom und Chemikalienüberempfindlichkeit. Bei 22 Patienten (MCS 9 und cervico-cephales Syndrom 13) wurden Schnüffel- oder Bewegungsprovokationen durchgeführt und S-100 vor und nach Provokation ermittelt. Zusätzlich wurde bei 86 Personen freies Histamin und bei 46 Prolaktin mitbestimmt. Bei 7 Kindern (7 bis 15 Jahre) wurde S-100 vor, während und nach einem Handy-Telefonat gemessen.

Als Kontrollgruppe dienten 13 Kinder im Alter von 5 bis 15 Jahren, 25 gesunde Männer (23 bis 64 Jahre) und 30 Frauen (22 bis 67 Jahre).

Generell haben Kinder vor dem 10. Lebensjahr höhere S-100-Spiegel als präpubertäre bis zum 15. Lebensjahr. Alle weisen

höhere S-100-Konzentrationen als Erwachsene auf. Erwachsene haben alters- und geschlechtsabhängig S-100-Konzentrationen von  $< 0,05 \mu\text{g/l}$ . neurologisch Erkrankte mit MS, Opticusneuritis und Morbus Alzheimer zeigten pathologisch erhöhte S-100-Werte.

Als Ergebnis hatten von 92 Patienten mit cervico-cephalem Syndrom 63 % und von 71 mit MCS und CFS 59 % erhöhte S-100-Konzentrationen. Bei 18 von insgesamt 22 durchgeführten Provokationstesten war ein S-100-Anstieg provozierbar. Darunter befanden sich Patienten mit normal niedrigen S-100-Ausgangswerten. Ihr Durchschnittsalter war deutlich niedriger als der übrigen Patienten.

Bei 48 % der untersuchten Patienten war freies Histamin, bei 85 % Prolaktin erhöht. In Einzeluntersuchungen war nachweisbar, dass sowohl blande Chemikalien- als auch HWS-Belastungen Konzentrationsanstiege an S-100, freiem Histamin und Substanz P auslösen konnten.

In der Handy-Pilotstudie, in der die technischen Daten der genutzten Geräte nicht eruierbar waren, fand sich bei einer 15-Jährigen nach Ein- und Abschalten des Gerätes ein S-100-Peak.

Als Schlussfolgerung ergibt sich, dass Patienten mit chronischen Hirnleistungsstörungen, Erschöpfungssyndrom, Chemikalienüberempfindlichkeit und cervico-cephalem HWS-Syndrom gegenüber Kontrollen überzufällig häufig pathologisch erhöhte S-100-Werte hatten. Blande Provokationsmaßnahmen induzierten weitere Konzentrationssteigerungen. Damit müssen Patienten, die mit ihrem diffusen Beschwerdebild bisher dem psycho-somatischen Formenkreis zugeordnet wurden, als hirnorganisch krank eingestuft werden. Pa-

### Kontakt:

1) Doz. Dr. sc. med. Bodo Kuklinski  
Facharzt für Innere Medizin/Umweltmedizin  
Diagnostik- und Therapiezentrum für umweltmedizinische Erkrankungen  
Wielandstr. 7  
D-18055 Rostock  
Tel.: 0381/490 74-70  
Fax: 0381/490 74-72  
E-Mail: kuklinski@ngi.de

2) Institut für Nährstofftherapie Lungau GmbH  
Postplatz 6  
A-5582 St. Michael/Lg.  
ÖSTERREICH  
Tel.: 00 43/6477/200-88  
Fax: 00 43/6477/200-8811  
E-Mail: office@intl.at

thologisch erhöhte S-100-Werte gelten als Indikatoren für chronisch degenerative Hirnschädigungen.

| Schlüsselwörter                              | Key words                                 |
|--|---|
| S-100-Hirnschrankenprotein                   | S-100 Brain barrier protein               |
| cervico-cephales Syndrom                     | late whiplash-syndrome                    |
| multiple Chemikalien-<br>überempfindlichkeit | Multiple Chemical<br>Sensitivity Disorder |
| freies Histamin                              | free histamine                            |

Zahlreiche Patienten unserer Ambulanz klagten über chronische oder temporäre Hirnleistungsstörungen, chronische Erschöpfung, Kopfschmerzen und Schwindel. Begleitend treten peripher-nervöse und vegetative Symptome sowie Funktionsstörungen der Hirnnerven auf. Phasen relativen Wohlbefindens wechseln mit massivsten Einbrüchen mentaler, kognitiver Fähigkeiten, muskulärer Erschöpfung mit Kraftlosigkeit, Polyarthralgien, Antriebs-, Agilitätsminderung, depressiven Stimmungslagen oder Angstzuständen. Begleitend finden sich häufig histaminerge Reaktionen der Haut, der Bronchial- und Gastrointestinaltrakte. Auslösend sind physische, psychische Belastungen, intolerable Nahrungsmittel, Expositionen gegenüber Hitze oder Xenobiotika.

Funktionsuntersuchungen des Hirns mittels SPECT, PET, D2-Rezeptorszintigrafien, EEG, Gesichtsfeldmessungen, otoneurologische Untersuchungen oder Psychometrietestungen bestätigten die Hirnleistungsstörungen, Funktions-MRT zusätzliche Störungen der HWS-Funktion. Nachdem Hinweise auf die Rolle des Marker-Proteins S-100 für die Pathogenese neurologischer Störungen existieren (1, 2), wurden die nachfolgenden Befunde unter der Annahme erhoben, dass die Analyse des Hirnschrankenproteins S-100 ein biochemischer Marker für zentral- und peripher-nervöse Schädigungen sein kann.

## 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 den als  $\beta$ -Einheit bezeichneten Teil des S-100 erfasst. Als Normwerte wurden seitens der Labore einmal  $< 0,12 \mu\text{g/l}$  (Labor 1) und einmal  $< 0,15 \mu\text{g/l}$  (Labor 2) angegeben.

Neben Basalwert-Analysen führten wir auch Blutentnahmen nach Provokationsmaßnahmen durch, wobei versucht wurde, 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-Werten,
- starker Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens und
- wo bekannte, lang anhaltenden Störungen nach Xenobiotika-Expositionen im Low-level-Bereich wie Schwindel, motorischen Störungen und Ataxien, Sprachstörungen, Verlust der örtlich-zeitlichen Orientierung usw. vorlagen.

Je nach klinischem Bild wurden zusätzlich Substanz P, gesamtes/freies Histamin und Prolaktin aus dem Blut bestimmt.

### Studiengruppe

S-100-Analysen wurden bei 195 Patienten durchgeführt, bei 22 von ihnen zusätzlich nach Provokationstestungen (näheres siehe Tabelle 4 und 6).

### Kontrollgruppe

Insgesamt 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. Bei sieben Kindern, die privat Nutzer von Handy-Telefonen waren, wurden vor, während und nach einem 15-minütigem Telefonat S-100-Analysen durchgeführt. Vor Untersuchung wurde das schriftliche Einverständnis des/der Erziehungsberechtigten oder beider Eltern sowie des Kindes eingeholt.

Die Blutentnahmen erfolgten bei den Kindern 5 Minuten vor und unmittelbar vor Handynutzung, + 5, + 10, + 15 Minuten während des Gespräches und 5 Minuten nach Telefonatende aus der liegenden Venüle. Die finanziellen Kosten der Untersuchung trugen wir selbst, sie wurde nicht gesponsert.

| n   | Alter    | S-100        | ± S         |
|-----|----------|--------------|-------------|
| 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         |             |
|     | <b>X</b> | <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         |             |
|     | <b>X</b> | <b>0,135</b> | <b>0,04</b> |

Tab. 1: S-100-Werte bei Kindern in Abhängigkeit vom Alter ohne Belastung

| Altersgruppe  | n | X     | ± S  |
|---------------|---|-------|------|
| 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 |

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

| Altersgruppe  | n  | X     | ± S  |
|---------------|----|-------|------|
| 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 |

Tab. 3: Altersverteilung von S-100 bei gesunden Frauen

| S-100 (µg/l) | n  | %    |
|--------------|----|------|
| ( 0,05       | 45 | 23,1 |
| 0,06         | 18 | 9,2  |
| 0,07         | 36 | 18,5 |
| 0,08         | 21 | 10,8 |
| 0,09         | 13 | 6,7  |
| 0,10         | 11 | 5,6  |
| 0,11 - 0,15  | 26 | 13,3 |
| 0,16 - 0,20  | 9  | 4,6  |
| 0,21 - 0,25  | 7  | 3,6  |
| > 0,26       | 9  | 4,6  |

Tab. 4: S-100-Werte bei 195 Patienten mit neurologischen Erkrankungen und Symptomen

## Untersuchungsergebnisse

### Kinder

Der S-Mittelwert bei 13 Kindern, darunter sieben aus der Handy-Untersuchung, betrug  $0,188 \pm 0,06 \mu\text{g/l}$ . Er ergab sich aus den folgenden Werten in  $\mu\text{g/l}$ , die in Abhängigkeit vom Alter variierten, indem unterhalb des 11. Lebensjahres signifikant höhere S-100-Werte im Blut auftraten als im Alter von 11-15 Jahren (t-Test nach Student  $p < 0,05$ , Tabelle 1).

### S-100 bei gesunden Erwachsenen

Ein S-100-Mittelwert von  $0,042 \pm 0,02 \mu\text{g/l}$  ergab sich bei 25 Männern 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 zeigt Tabelle 2.

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

### Patienten mit neurologischen Erkrankungen/Symptomen:

Die Häufigkeitsverteilung der ermittelten Werte zeigt Tabelle 4 nach aufsteigenden Werten. Als Limit (cut point) für den Altersvergleich wurde 0,07 gewählt.

Das Durchschnittsalter der Patienten mit S-100-Werten  $< 0,07$  ( $n = 63$ ) lag bei  $46,1 \pm 12,0$  und das der Patienten mit  $> 0,07$  ( $n = 132$ ) bei  $58,2 \pm 10,6$  Jahren.

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

Bei 22 Patienten (Durchschnittsalter  $49,6 \pm 10,4$  Jahre) wurden Provokationstestungen durchgeführt. Das Durchschnittsalter lag bei  $49,6 \pm 10,4$  Jahren. Bei 18 Patienten war je nach Provokationsart ein S-100-Anstieg auslösbar (Tabelle 6).

| Diagnose                                   | n  | Alter bzw. Durchschnittsalter (Jahre) | S-100 (µg/l)     |
|--|----|---------------------------------------|------------------|
| „Multiple Sklerose“                        | 18 | $39,3 \pm 12,5$                       | $0,13 \pm 0,07$  |
| davon im akuten Schub                      | 2  | 58                                    | 0,24             |
|  |    | 38                                    | 0,10             |
| Neuritis Nervi optici                      | 6  | $34,7 \pm 10,8$                       | $0,138 \pm 0,10$ |
| Mb. Alzheimer (manifest)                   | 6  | $73,5 \pm 3,9$                        | $0,14 \pm 0,03$  |
| Mb. Parkinson                              | 1  | 60                                    | 0,12             |
| Achalasie des Ösophagus                    | 1  | 58                                    | 0,22             |
| posttraumatisches cervico-cephales Syndrom | 34 | $48,3 \pm 11,7$                       | $< 0,07$         |
|  | 58 | $59,3 \pm 11,4$                       | $0,09 \pm 0,02$  |
| MCS, CFS                                   | 29 | $44,6 \pm 8,6$                        | $< 0,07$         |
|  | 42 | $56,5 \pm 9,8$                        | $0,10 \pm 0,02$  |

Tab. 5: S-100-Werte bei diversen Diagnosen

| n   | Geschlecht |        | Alter | S-100 (µg/l) |      | Provokationsart        |
|-----|------------|--------|-------|--------------|------|------------------------|
|     | männl.     | weibl. |       | 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             |

Tab. 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)

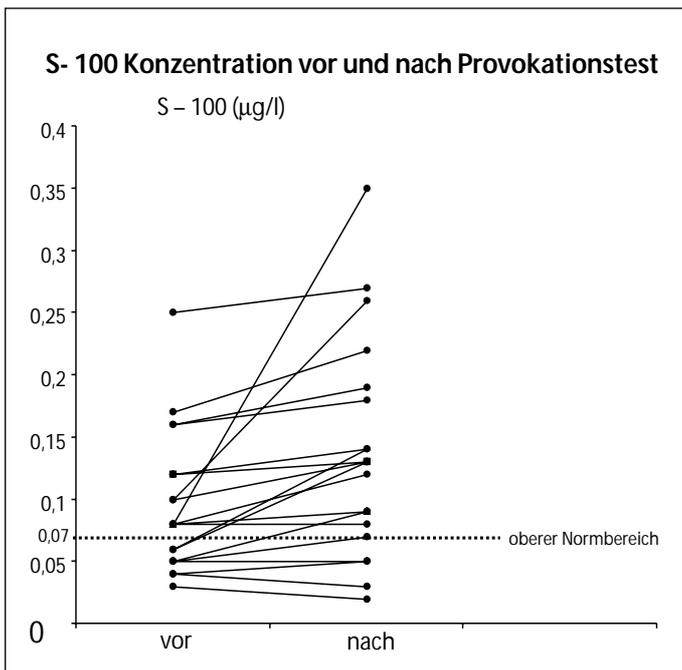


Abb. 1: S- 100 Konzentration vor und nach Provokationstest (Werte aus Tab. 6)

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.

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

### Histaminanalysen

Gesamtes und freies Histamin wurde neben S-100 auch bei 86 von 195 Patienten 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.

Freies Histamin lag bei 42 Probanden (48,8 %) erhöht vor (Referenzbereich 0,3 bis 1,0 ng/ml) mit Werten zwischen 1,23 bis 5,2 ng/ml. Wiederholungsmessungen bestätigten die hohen Werte freien Histamins. Das Durchschnittsalter dieser Patienten war mit  $36,4 \pm 15,6$  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 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 Abbildungen 2 bis 4 veranschaulichen beispielhaft das Verhalten der gemessenen Parameter bei einigen Patienten grafisch.

| Alter | Geschl. | Diagnose                       | S-100 |      | Provokation   |
|-------|---------|--------------------------------|-------|------|---------------|
|       |         |                                | vor   | nach |               |
| 39    | männl.  | cervico-cephales Syndrom + MCS | 0,08  | 0,35 | forches 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         |

Tab. 7: Provozierbarer S-100-Anstieg durch Schnüffeln an einem Hände desinfektionsmittel oder durch Kopfkreisbewegungen. S-100 steigt aus niedrig „normalen“ in eindeutig pathologische Bereiche an.

| 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 |

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

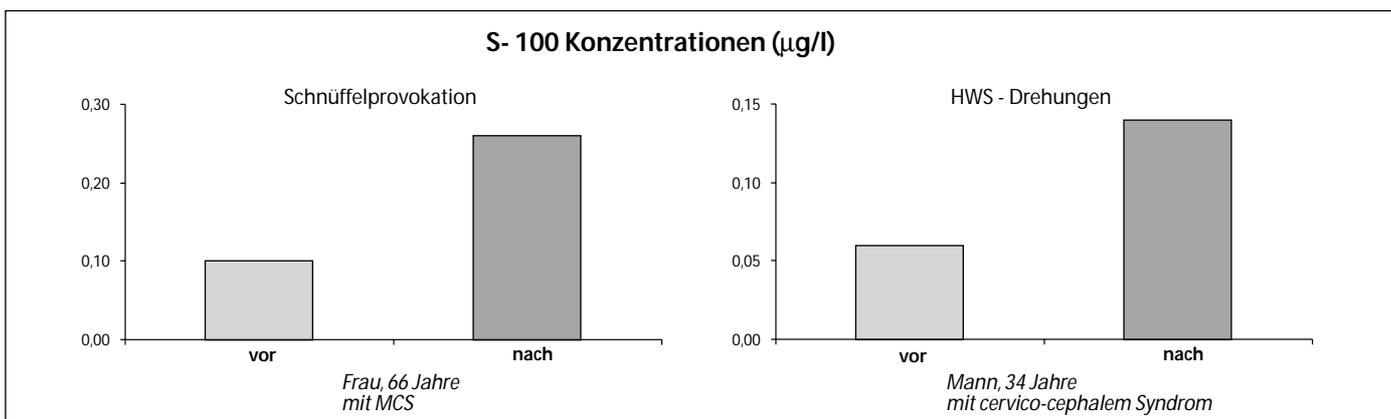


Abb. 2: S-100 Konzentrationen bei einer Patientin mit MCS-Syndrom vor und nach Schnüffelprovokation und einem Patienten mit cervico-cephalem Syndrom infolge posttraumatischer HWS-Instabilität.

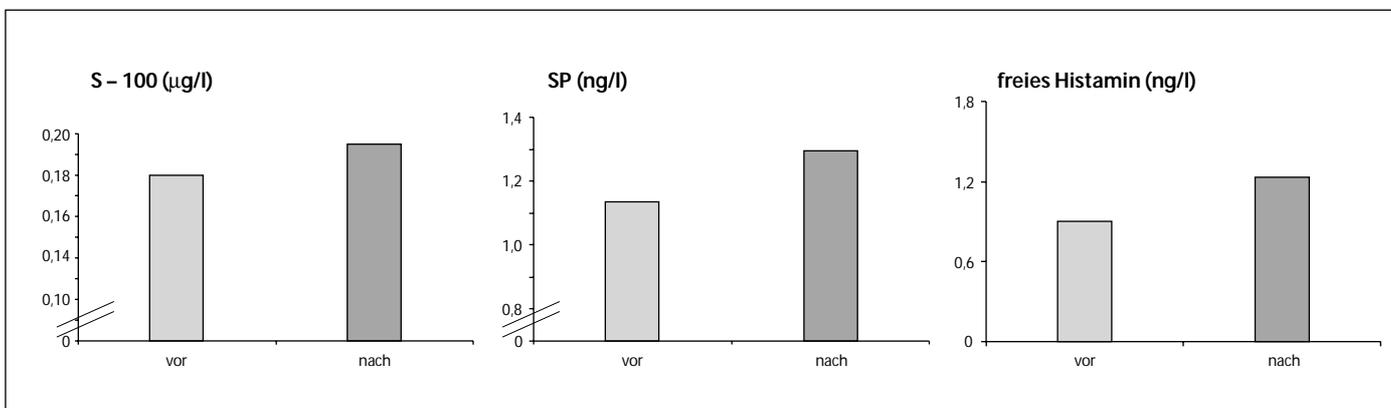


Abb. 3: Durch Schnüffelprovokation ausgelöste Konzentrationsanstiege von S-100, Substanz P und freiem Histamin mit cervico-cephalem Syndrom.

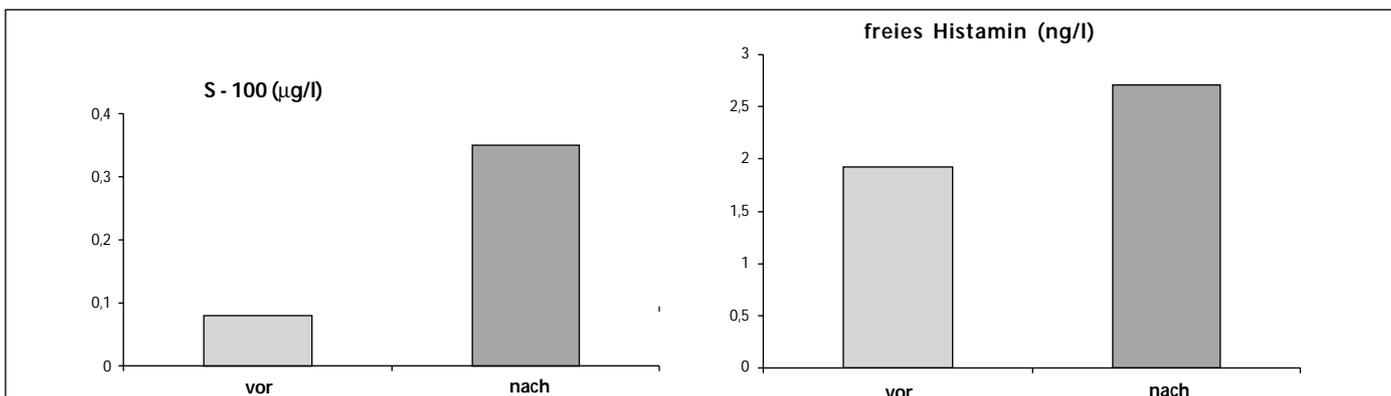


Abb. 4: S-100 und freies Histamin bei einem 39-jährigen Patienten mit cervico-cephalem Syndrom und MCS vor und nach 30-minütigem forschen Gehen.

**Prolaktinanalysen**

**Diskussion der Ergebnisse**

Einige Patienten gaben an, wiederholt an morgendlichen Gesichtswater, 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 µIU/ml   |
| Lutealphase:         | 260 - 420 µIU/ml |
| Postmenopausenpause: | 36 - 357 µIU/ml  |

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

**S-100-Konzentrationen unter Handy-Telefonat**

Insgesamt wurden 8 Kinder untersucht, wobei das Fehlen technischer Daten der Handy-Geräte als wesentlicher Nachteil dieser Untersuchung gilt. Die Messwerte des S-100 sind in Tabelle 9 angeführt.

Obwohl kein einheitliches pathologisches Muster der S-100-Konzentrationen beobachtet wurde, waren bei der 15-jährigen Probandin (Nr. 6) die deutlichen S-100-Peaks in der 10. Gesprächsminute und 5 Minuten nach Gesprächsende sowie bei dem 10-jährigen Jungen (Nr. 5) in der 10. Minute auffällig.

**Normwerte**

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

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

Bei Kindern unter 10 Jahren finden sich höhere Werte als im präpubertären Alter und insgesamt höhere Spiegel als im Erwachsenenalter (3). Diese höheren Werte 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 dass daher potenziell neurotoxische Einflussfaktoren in ihrer Umwelt im Rahmen des Vorsorgeprinzips 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. Wird der Normwert (0,05 µg/l) angesetzt, wiesen 150 Patienten (76,9 %) pathologisch hohe Werte auf. Aus Tabelle 6 ist aber auch ersichtlich, dass aus den Bereichen von 0,05 und 0,06 µg/l S-100-Anstiege provozierbar waren.

| n              | Geschlecht | Alter | Handy-Telefonat |   |      |         |      |      |      |      |      |      |      |      |
|----------------|------------|-------|-----------------|---|------|---------|------|------|------|------|------|------|------|------|
|                |            |       | vor             |   |      | während |      |      |      |      |      | nach |      |      |
|                |            |       | Minuten         | Zeitpunkte der S-100-Analysen nach Beendigung |      |         |      |      |      |      |      |      |      |      |
|                |            |       |                 | - 15  | - 10 | - 5     | 0    | + 5  | + 10 | + 15 | + 20 | + 30 | + 5  | + 10 |
| Telefonatdauer |            |       |                 |   |      |         |      |      |      |      |      |      |      |      |
| 1.             | weibl.     | 15    | -               | -   | 0,06 | 0,05    | -    | 0,06 | 0,06 | 0,06 | 0,06 | 0,06 | 0,06 |      |
| 2.             | weibl.     | 13    | 0,09            | 0,09  | -    | 0,09    | 0,09 | 0,08 | 0,11 | -    | -    | 0,09 | 0,09 |      |
| 3.             | weibl.     | 14    | -               | -   | 0,15 | 0,13    | 0,13 | 0,12 | 0,11 | -    | -    | 0,11 | -    |      |
| 4.             | weibl.     | 15    | -               | -   | 0,09 | 0,11    | 0,10 | 0,09 | 0,08 | -    | -    | 0,05 | -    |      |
| 5.             | männl.     | 10    | -               | -   | 0,21 | 0,16    | 0,13 | 0,18 | 0,16 | -    | -    | 0,11 | -    |      |
| 6.             | weibl.     | 15    | -               | -   | 0,14 | -       | 0,11 | 1,14 | 0,11 | -    | -    | 0,16 | -    |      |
| 7.             | männl.     | 8     | -               | -   | 0,19 | 0,19    | 0,15 | 0,15 | 0,15 | -    | -    | 0,12 | -    |      |
| 8.             | weibl.     | 7     | -               | -   | 0,20 | 0,16    | 0,18 | 0,13 | 0,12 | -    | -    | 0,12 | -    |      |

Tab. 9: S-100-Werte vor, während und nach 15-minütigem Handytelefonat

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 Menge 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 Anstiege müssen wesentlich früher im Liquor 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)
- Bei einer 35-jährigen Patientin mit cervico-cephalem Syndrom infolge massiver Schädigung/Zerstörung der Ligamenta alaria fand sich im Liquor eine stark pathologisch erhöhte S-100-Konzentration (10-fach über Normwert), während im Serum der Wert bei 0,03 µg/l lag.

Pathologisch hohe S-100-Werte mit Konzentrationen > 0,07 µg/l fanden sich bei 132 von 195 untersuchten Patienten, wobei die Werte von 62 Patienten > 0,10 µg/l lagen. In zahlreichen Verlaufskontrollen (die hier nicht angeführt sind) konnten wir durch medikamentöse Ordinationen keine Normalisierung erreichen. Lediglich unter Ginkgo-Präparaten, natürlichen Vitamin-E-Gemischen mit allen 8 E-Vitaminen und hochdosiertem Coenzym Q10 (600 bis 800 mg/Tag) waren leichte Abnahmen des S-100 um 0,01 bis 0,02 µg/l erreichbar (Tabelle 8).

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 92 Patienten mit cervico-cephalem Syndrom lag bei n = 58 (= 63%) 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 an großen Zahlen in einer kontrollierten Studie von A. Otte belegt, konnten auch bei Patienten mit cervico-cephalem Syndrom infolge posttraumatischer HWS-Instabilitäten chronische Perfusionsminderungen im ZNS nachgewiesen werden (4).

Wir erwähnten bereits an anderer Stelle, dass hohe S-100-Konzentrationen eine Schädigung der Bluthirnschranke widerspiegeln (5). Damit findet sich eine Erklärung für neurologische Symptome bei Expositionen gegenüber Xenobiotika. Toxikologische Beurteilungen sind bei offener Bluthirnschranke nach den Dosis-Wirkungskriterien ungültig. Fremd- bzw. Schadstoffe treffen unmittelbar auf ein krankes Gehirn. Dass hierdurch Dopaminrezeptoren blockiert werden können, wiesen Müller et al. schon 1997 nach (8). Hohes S-100 wirkt aber auch neurotoxisch.

Besonders frühzeitige pathologische Veränderungen finden sich im Temporallappen und im Hippocampus als Zentrum des limbischen Systems. Es sind die Regionen, die bei einer Alzheimer-Demenz die schwersten 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 hirorganische 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 22 Patienten mit Hirnleistungsschwächen wurden Provokationsteste durchgeführt. 18 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 deckte 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 sind irreversible Hirnschrankenschäden nach Einwirkungen dieser Substanzen bekannt (siehe Zusammenstellung in 5). Außerdem gaben viele Patienten zum Teil gravierende und lang anhaltende Nebenwirkungen nach Expositionsende an.

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 (5), 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?

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.

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.

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 hyper-reagible 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 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, Schleimhauttrakte) über verstärkte Substanz-P-Freisetzung neurogene Entzündungen aus. Physikalische und chemische Reize, einschließlich Xenobiotika, wirken triggernd (7). 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.

Hirnschranken- und Nervenzellschädigungen als auch Histaminosen können folglich als gemeinsamen Nenner posttraumatische HWS-Instabilitäten und/oder Xenobiotikaintoleranzen haben.

### 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.

### Handy-Untersuchungen

Aus den vorliegenden Daten ist ableitbar, dass ein 15-minütiges Telefonat nicht zu messbaren S-100-Anstiegen im Blut führte. Ob dies im Liquor der Fall ist, wäre nicht ausschließbar. Kognitive Leistungsminderungen unter dem Einfluss niederfrequent gepulster Felder wurden neuerdings beschrieben (8).

Der Nachteil unserer Pilotuntersuchung besteht im Fehlen jeglicher technischer Daten der benutzten Handy-Telefone.

Auffällig ist der S-100-Verlauf bei einem 15-jährigen Mädchen. Sie wies in der 10. Gesprächsminute und 5 Minuten nach Gesprächsende S-100-Spitzen auf, die höher als die Ausgangswerte waren. Ob eine individuelle Suszeptibilität, ein Laborfehler oder aber wirklich ein Geräteeffekt vorliegt, bleibt vorerst hypothetisch.

Bemerkenswert ist jedoch folgende Tatsache: Niederfrequent gepulste Hochfrequenzfelder strahlen die höchste Energie bei Aufbau des Feldes - also Wahl der Nummer bis zum Melden des Gesprächspartners - und beim Abschalten des Gerätes ab. Die Peakzeiten bei dem Mädchen könnten diese Belastungsphasen widerspiegeln. Da Kinder und Jugendliche ohnehin unreife Hirnschrankenverhältnisse aufweisen und in Tierversuchen Hirnschrankenstörungen nachweisbar waren, halten wir weitergehende Untersuchungen unter standardisierten Bedingungen für erforderlich.

## Resümee

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 Hirnschrankenschäden und damit ihr Gefährdungsrisiko erkennen. Zusätzliche Bestimmungen von Histamin, Prolaktin, der neuronenspezifischen Enolase (NSE) und des MDR1-P-Glykoproteins wären sinnvoll (9). Glykoproteine transportieren aktiv und ATP-abhängig Xenobiotika und konjugierte Glutathion-, Sulfat- und Glucuronverbindungen aus der Hirnschranke 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 (10)
- Psychisch Kranke in der Umweltmedizin (11)
- Multiple Chemical Sensitivity (12)
- Öko-Syndrom („Multiple Chemical Sensitivity“) (13)

- Moderne Leiden aus kritischer Sicht (14)
- Psychiatrische und somatische Morbidität bei Patienten mit vermuteter Multiple Chemical Sensitivity (MCS) (15)
- Idiopathic Environmental Intolerance (IEI) - früher Multiple Chemical Sensitivity (MCS) - aus psychiatrischer Sicht (16)
- Kognitive Störungen nach traumatischer Distorsion der Halswirbelsäule? (17)
- Epidemiologie der HWS-Beschleunigungsverletzung (18)

Grundtenor dieser Publikationen war die Zuordnung von MCS/ CFS zu psycho-neurotischen 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 (19).

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. Dass eine Senkung pathologisch erhöhter S-100-Werte möglich ist, zeigt Tabelle 10.

Aus unseren Resultaten ergeben sich als Schlussfolgerungen:

1. Pathologisch hohe S-100-Konzentrationen sprechen für eine floride Schädigung von Hirn- und Hirnschrankenzellen. Bei Erwachsenen dürften pathologische Werte ab > 0,05 µg/l vorliegen.
2. Personen mit pathologisch hohen S-100-Werten leiden an einer Hirnerkrankung. Unter arbeitsmedizinischen Gesichtspunkten sind damit Richt- und Grenzwerte ungültig.

| S-100 (µg/l) | 0,50       | 0,10       | 0,14       | 0,10       |
|--------------|------------|------------|------------|------------|
| Datum        | 22.04.2002 | 24.06.2002 | 11.11.2002 | 22.01.2003 |

Tab. 10: S-100-Konzentrationen während einer neunmonatigen Beobachtungs- und Behandlungsdauer bei einer 1949 geborenen Patientin mit CFS und MCS. Die Therapie bestand aus hochdosiertem Coenzym Q10, Tocopherol-, Trienolgemischen, Selen, B-Vitaminen, Magnesium, Kalium und Vitamin C. Die Therapie dient dem Ziel, die Peroxinitritbildung zu verhindern bzw. zu quenchen, wozu besonders Coenzym Q10, γ-Tocopherole, -Trienole, Selen und Vitamin B12 geeignet sind.

3. MCS- und CFS-Patienten zeigen überzufällig häufig pathologisch erhöhte S-100-Konzentrationen im Blut. Intolerable Xenobiotikaexpositionen und/oder 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.

*(Vortrag, gehalten am 15. Februar 2003 anlässlich des 5. Norddeutschen Umweltsymposiums „Umweltmedizin und Umweltanalyse“ zur Verabschiedung von Dr. med. Schiwara)*

**Nachweise**

- (1) HUANG, J., KATO, K., SHIBATA, E., ASAEDA, N. & TAKEUCHI, Y. (1993): Nerve-specific marker proteins as indicators of organic solvent neurotoxicity, *Env Reserach* 63: 82-87
- (2) SCHMITT, S. (1998): S-100 B: Pathogenetischer und pathophysiologischer Marker in der Neurologie, *Nervenarzt* 69: 639-646
- (3) MARKS, A., J. LAW, J. B. MAHONY et al. (1983): The structural conservation of S-100 protein during evolution: analysis by reactivity with a monoclonal antibody. *J. Neurochem.* 41: 107-112
- (4) OTTE, A. (2001): *Das HWS-Schleudertrauma*, (Springer) Berlin
- (5) KUKLINSKI, B., R. SCHIEFER, H. BLEYER (2003): S-100 bei Hirnschrankenschädigung erhöht, *Z. Umweltmed.* 11: 16-19
- (6) MÜLLER, K. E., S. LABOUIE, M. FINGER (1997): Szintigrafie der dopaminergen D2-Rezeptoren bei Belastungen durch Xenobiotika. *Arzt Umwelt* 10(1): 28-31
- (7) KUKLINSKI, B. & H. BLEYER (2002): Neurogene Entzündung und Xenobiotika-Suszeptibilität - eine Literaturübersicht und erste eigene Ergebnisse, *Z. Umweltmed.* 10(1): 29-35
- (8) MAIER, R. (2002): Elektromagnetische Feldeinwirkung auf den Organismus und kognitive Prozesse, *umwelt-medizin-gesellschaft* 15(1): 47-51
- (9) UHR, M. (2002): Einfluss des P-Glykoproteins auf die Blut-Hirn-Schrankenfunktion, Dissertation, Biologische Fakultät der Universität Bielefeld
- (10) EBEL, H. & K. REICHERT (2002): Depressive Störungen bei Patienten der Allgemeinmedizin, *Dtsch. Ärztebl.* 99(3): C99-104
- (11) RÖTTGERS, H. R. (2000): Psychisch Kranke in der Umweltmedizin. *Dtsch. Ärztebl.* 97(13): C652-655
- (12) MARX, C (1999): Multiple Chemical Sensitivity. *Dtsch. Ärztebl.* 96(22): A1499-1500
- (13) RING, J., EBERLEIN-KÖNIG, B. & H. BEHRENDT (2000): „Öko-Syndrom“ („Multiple Chemical Sensitivity“), *derm* 2000(6): 335-338
- (14) HAUSOTTER, W. (2001): Moderne Leiden aus kritischer Sicht. *Versicherungs-Med.* 4 (2001): 177-181
- (15) BORNSCHEIN, S., HAUSTEINER, C., ZILKER, Th. et al. (2000): Psychiatrische und somatische Morbidität bei Patienten mit vermuteter Multiple Chemical Sensitivity (MCS), *Nervenarzt* 9 (2000): 737-744
- (16) BLASCHKO, S., ZILKER, TH. & H. FÖRSTL (1999): Idiopathic Environmental Intolerance (IEI) - früher Multiple Chemical Sensitivity (MCS) - aus psychiatrischer Sicht, *Forsch. Neurol. Psych.* 67: 175-187
- (17) POECK, K. (1999): Kognitive Störungen nach traumatischer Distorsion der Halswirbelsäule? *Dtsch. Ärztebl.* 96(41): A2596-2601
- (18) FERRARI, R., RUSSEL, A.S. & M. RICHTER (2001): Epidemiologie der HWS-Beschleunigungsverletzung, *Orthopäde* 30 (2001): 551-558
- (19) PITTEN, F. A. (1997): Multiple Chemical Syndrome (MCS) in Mecklenburg/Vorpommern, *Umweltmed. Forsch. Praxis* 2: 157-159