

Stellenwert von S 100 in der Labordiagnostik

Die S-100-Proteine werden bei der Diagnostik und zur Beurteilung des Therapieverlaufs beim malignen Melanom sowie bei Schädel-Hirn-Trauma eingesetzt.

Allgemeines

S 100 ist ein thermolabiles saures Protein mit einem Molekulargewicht von zirka 21 kD. Es besteht als Dimer aus 2 isomeren Untereinheiten und kann in den Isoformen S 100 B, S 100 A und S 100

A1 auftreten. Die verschiedenen S-100-Proteine sind für das Zellwachstum, die -differenzierung sowie die -reifung bedeutend und sie wirken ähnlich wie die Zytokine. S 100 B hat zum Beispiel eine neurotrophe Wirkung, S 100 A4 wirkt angiogen, S 100 A8 und S 100 A9 wirken chemotaktisch. S 100 wird vorwiegend in den Zellen des zentralen Nervensystems (z.B. Astrogliazellen) und in Melanomzellen exprimiert. Bei Schädigungen des ZNS, zum Beispiel bei einem Schädel-Hirn-Trauma (SHT) oder bei einem Apo-

plex sowie bei Patienten mit malignem Melanom steigt die S-100-Konzentration im Blut an.

Indikationen

Malignes Melanom (Kasten 1)

Erhöhte S-100-Serumkonzentrationen zeigen die Tumorprogression an und finden sich insbesondere bei Patienten der Stadien II, III und IV. Zahlreiche Literaturangaben belegen die Eignung von S 100 im Follow-up und im Therapiemonitoring bei Patienten mit malignem Melanom.

Schädigung des ZNS bei Schädel-Hirn-Trauma (SHT) (Kasten 2)

Aufgrund einer gestörten Blut-Hirn-Schranke im Rahmen eines Schädel-Hirn-Traumas steigt die S-100-Konzentration innerhalb von Minuten nach dem Ereignis (SHT) an.

Da die physiologische Halbwertszeit von S 100 im Blut nur 1,5 Stunden beträgt, sollte die Analytik und Bestimmung von S 100 innerhalb der ersten drei Stunden nach Ereignis erfolgen.

Informationen zum Test

<i>Methodik</i>	Elektrochemolumineszenz-Immunoassay (ECL-IA). Erfasst werden bei dieser Methodik S 100 A1 und S 100 B.
<i>Material</i>	1 ml Serum
<i>Einheit</i>	µg/L
<i>Referenzwerte</i>	18 bis 120 Jahre: < 0,15 µg/l

Literatur:

Marenholza I, Heizmann CW, Fritz G. S 100 proteins in mouse and man: from evolution to function and pathology (including an update of the nomenclature). *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2004; 322: 1111-22.
 Fries M, Bickenbach J, Beckers S, Henzler D, Rossaint R, Kuhlen R. Neuromonitoring with S 100 protein in the intensive care unit. *Anaesthesist*. 2004; 53: 959-64.

Kasten 1:

Malignes Melanom

Das Risiko, im Laufe des Lebens ein Melanom zu entwickeln, beträgt in Mitteleuropa etwa 1:320, in Australien bereits 1:50. Besonders oft betroffen sind Menschen im mittleren Lebensalter zwischen 45 und 60 Jahren. Melanome können trotz fehlender Beschwerden und einer relativ geringen Grösse frühzeitig Metastasen in Lymphknoten sowie anderen Organen bilden. Entscheidend für die Prognose ist eine frühzeitige Entfernung des Tumors.

Ursachen und Risikofaktoren

Das Melanom geht von den Melanozyten der Haut oder Schleimhaut aus. Als Ursachen gelten eine starke UV-Belastung mit wiederkehrenden Sonnenbränden (insbesondere im Kindesalter) sowie eine erbliche Veranlagung. Die steigenden Erkrankungszahlen in den letzten drei Jahrzehnten werden in erster Linie auf Veränderungen der Freizeitgewohnheiten zurückgeführt.

Aussehen und Symptome

In der Regel haben Patienten mit einem malignen Melanom der Haut zum Zeitpunkt der Diagnosestellung keine Beschwerden. Gelegentlich führen Juckreiz oder eine kleine Blutung aus dem Tumor zu einem Arztbesuch. Maligne Melanome der Haut können sich in ihrem Aussehen sehr voneinander unterscheiden. Meist handelt es sich um dunkle oder schwarze Flecken. Sie können flach, erhaben oder knotig sein.

Therapie

Ein malignes Melanom muss durch eine Operation vollständig entfernt werden. Ist der Tumor mehr als einen Millimeter dick, sollte zusätzlich der im Lymphabfluss der betroffenen Hautregion erstgelegene Lymphknoten (auch «sentinel lymph node» genannt) operativ entfernt und untersucht werden. Sind Lymphknoten von Tumorzellen befallen, sollten die nahe gelegenen Lymphknoten vollständig entfernt werden. Bei Melanomen von mehr als 1,5 mm Eindringtiefe (vertikale Tumordicke) wird eine Immuntherapie mit Interferon-α empfohlen. Haben sich bereits Metastasen in inneren Organen gebildet (vor allem Lunge, Knochen, Leber, Ge-

Stellenwert von S 100 in der Labordiagnostik

hirn), können neben der Operation Radiotherapie, Chemotherapie, Immuntherapie sowie kombinierte Chemoimmuntherapie angewendet werden. Für die Chemotherapie stehen verschiedene Substanzen zur Verfügung (z.B. Dacarbazin, Temozolomid, Fotemustin). Bei der Immuntherapie werden Interferon- α und Interleukin-2 eingesetzt. Die neuen deutschen Leitlinien (www.ado-homepage.de) weisen ausdrücklich darauf hin, dass die Teilnahme an klinischen Studien bei fortgeschrittenem Melanom mit Metastasierung in innere Organe (Stadium IV) am erfolgversprechendsten ist. Im Zentrum der Melanomforschung stehen insbesondere Immuntherapien, die das Immunsystem gegen die Krebszellen aktivieren sollen, sowie Wirkstoffe in Form monoklonaler Antikörper, die sich gegen Tumorzellbestandteile richten.

Nachsorge

In welchen Abständen Nachkontrollen beim Hautarzt nötig werden, hängt von der Art und dem Ausmass des Tumors ab. Da Rückfälle auch später noch möglich sind, wird generell eine Nachsorge über zehn Jahre empfohlen.

Stadium I

(Tumordicke unter einem Millimeter)

- Körperliche Untersuchungen: 1. bis 5. Jahr alle sechs Monate; 6. bis 10. Jahr einmal jährlich.

Stadium I + II

(Tumordicke über einem Millimeter)

- Körperliche Untersuchung: 1. bis 5. Jahr alle drei Monate; 6. bis 10. Jahr ein- bis zweimal jährlich.
- Sonografie der Lymphknoten: 1. bis 5. Jahr alle sechs Monate; 6. bis 10. Jahr alle sechs Monate.
- Bestimmung von Protein S 100 im Blut: 1. bis 5. Jahr alle drei bis sechs Monate.

Stadium III (mit Lymphknotenmetastasen)

- Körperliche Untersuchung: 1. bis 5. Jahr alle drei Monate; 6. bis 10. Jahr alle sechs Monate.
- Sonografie der Lymphknoten: 1. bis 5. Jahr alle drei bis sechs Monate.

- Bestimmung von Protein S 100 im Blut: 1. bis 5. Jahr alle drei bis sechs Monate.
- Weitere bildgebende Untersuchungen (z.B. Ultraschall des Bauchraums, Röntgen, CT, MRT): 1. bis 5. Jahr alle sechs Monate.

Stadium IV (mit Metastasen in anderen Organen)

- Individuell an den Krankheitsverlauf angepasste Nachsorge.

Kasten 2:

Schädel-Hirn-Trauma

Ein Schädel-Hirn-Trauma ist die Folge einer Kräfteinwirkung auf Schädel (Weichteile, Knochen) und Gehirn (Hirnhäute, Hirnsubstanz, Gefässe). Betroffen sind in unterschiedlichem Masse immer beide Formationen. Zu unterscheiden sind die Sofortfolgen, die in ihrer Ausdehnung mit dem Unfallgeschehen vorliegen, von den Sekundärfolgen, welche erst nach einem Intervall von Stunden oder Tagen klinisch manifest werden. Eine Beurteilung des zerebralen Zustands wird mit der Glasgow Coma Scale (*Tabelle*) vorgenommen. Der klinische Zustand des oft polytraumatisierten Verletzten wird mit dem Anführen der gesamten Verletzungsfolgen beschrieben. Das Vermeiden oder das rechtzeitige Erkennen der Sekundärfolgen ist das Grundprinzip des Behandlungsregimes.

Einteilung

Es werden *offene* oder *gedeckte* (stumpfe) Verletzungen unterschieden, wobei als Kriterium für «offen» die zerstörte Dura gilt (mit Austritt von Liquor und/oder Hirnsubstanz). Gedeckte Formen sind *Commotio*, *Contusio* und *Compressio cerebri*. Zu den offenen Formen gehören penetrierende Schädeldachverletzungen sowie fronto-, rhino- und laterootobasale Schädel-Hirn-Verletzungen.

Klinik: eventuell nur Sekunden, Minuten, mitunter aber auch Tage, Wochen und Monate anhaltende Be-

Tabelle:

Glasgow Coma Scale (GCS)

Test Augen offen	Test verbale Antwort	Test motorische Antwort
auf Schmerz nicht	keine Antwort	keine Schmerzabwehr
auf Schmerz	unverständliche Laute	Strecksynergismen
auf Aufforderung	unpassende Wörter	Beugesynergismen
spontan	verwirrtes Gespräch	auf Schmerz ungezielt
	orientiertes Gespräch	auf Schmerz gezielt
		auf Aufforderung
4	5	6
+ + + = 15		

Punkte: GCS 13–15 Punkte: leichtes SHT
GCS 9–12 Punkte: mittleres SHT
GCS 3–8 Punkte: schweres SHT

wusstseinsstörung unterschiedlicher Grade, Erinnerungslücke an den Unfall, oft kombiniert mit einer retrograden Amnesie.

Vegetative Erscheinungen: Störungen von Pulsfrequenz, Blutdruck, Gefässtonus, Stoffwechsel, Temperatur und Atmung sowie Erbrechen.

Das neurologische Syndrom ist gekennzeichnet durch Reflexstörungen, Augensymptome (u.a. Pupillenzeichen, Nystagmus) sowie Paresen.

Therapie

Die Therapie richtet sich nach Art und Schwere des SHT.

Komplexe: intrakranielle posttraumatische Blutungen, raumfordernde Kontusionen und posttraumatisches Hirnödem.

Spätfolgen: organneurologische und/oder psychische Ausfälle.

Prognose: betrifft besonders die Differenzierung zwischen *Commotio* und *Contusio cerebi*.