

PD Dr. med. Wilfried Bieger  
Privat-Praxis für Neurostress - München  
Mehr Info: [www.Dr-Bieger.de](http://www.Dr-Bieger.de)  
Kontakt: [praxis@dr-bieger.de](mailto:praxis@dr-bieger.de) – 089 -5432 170

PD Dr. med.  
Wilfried Bieger

Privat-Praxis für Neurostress  
München

**S-100 bei neuropsychiatrischen  
Erkrankungen**

März 2010

## S-100 bei neuropsychiatrischen Erkrankungen

Die S-100 Proteine sind eine Multigen-Familie von ca. 25 Calcium-bindenden Proteinen, die an der Steuerung zahlreicher intra- und zum Teil auch extrazellulärer Funktionen wie Metabolismus, Transkription (p53 Expression), Proteinsynthese, Proliferation und Apoptose beteiligt sind.

Während die meisten S100 Proteine ausschließlich intrazellulär als Dimere vorkommen, gehört **S100B** zu den aktiv sezernierten, intra- und extrazellulär wirksamen Proteinen. Es wird von Astrozyten, Gliazellen, Neuronen, Schwannzellen, Endothelien der Blut-Hirn-Schranke, Melanozyten, Adipozyten, Chondrozyten, dendritischen Zellen, einigen Lympho-zyten und Cardiomyozyten gebildet.

Bei verschiedenen Tumoren S100B-positiver Gewebe/Zellen, vor allem beim Melanom, dient der Nachweis von S100B im Blut als wertvoller prognostischer Marker. Vor allem ist S100B jedoch ein Funktionsmarker des zentralen Nervensystems.

Extrazelluläres S100B hat konzentrationsabhängig sowohl neurotrophische als auch neurotoxische Effekte. Es steigert die Neurogenese, die Neubildung von Nervenzellen; stimuliert das Wachstum von Neuriten, die Regeneration von Nerven, schützt vor toxischen Einflüssen durch Aktivierung antiapoptotischer Mechanismen (Bcl-2), und hat Einfluss auf Kognition und Gedächtnis. Es wird vermutet, dass auch die neurotrophischen, neurogenetischen Effekte von Antidepressiva über S100B-Induktion vermittelt werden.

Andererseits kann S100B in höherer, u.U. aber auch bereits in normaler Konzentration, neurotoxisch wirken. Unter bestimmten Umständen steigert es die Bildung von ROS (reaktive Sauerstoffspezies), die Lipidperoxidation und stimuliert neuroinflammatorisch die Sekretion proentzündlicher Mediatoren.

In höherer Konzentration stimuliert S100B die Mikroglia und kooperiert mit Toxinen und IFN-gamma in der Aktivierung der stimulierbaren Stickoxidsynthetase (iNOS) mit verstärkter Bildung von NO und ROS und der Entstehung des hochtoxischen Fusionsproduktes Peroxynitrit.

Über Bindung an den zur Immunglobulin-Superfamilie gehörenden Rezeptor *RAGE* (*Receptor for advanced glycation end products*) auf der Mikroglia aktiviert S100B den universellen zellulären Notschalter NF-kB und in der Folge die Bildung proentzündlicher Mediatoren wie der Zytokine IL-1 $\beta$  oder TNF-alpha sowie proinflammatorischer Enzyme wie der induzierbaren COX2.

Fast alle Effekte von S100B werden über den *RAGE*-Rezeptor vermittelt, der im ZNS vor allem auf Astrozyten, Mikrogliazellen, Neuronen und außerdem auf zahlreichen extra-kraniellen Zelltypen wie vor allem den Adipozyten (Fettzellen) exprimiert wird.

Die Aktivierung von *RAGE* durch AGE's (*Advanced glycation end products*), zu denen auch HbA1c zählt, ist zentraler Bestandteil der entzündlichen Pathologie bei metabolischem Syndrom, Atherosclerose, Diabetes mellitus, Alzheimer, etc. In höherer Konzentration verstärkt S100B über *RAGE*-Bindung die Amyloid-Aggregation bei Alzheimer.

Die Sekretion von S100B aus Astrozyten wird u.a. durch Glutamat gesteuert. Intrazellulärer Ca-Anstieg, Antioxidantien, Neuroleptika und Neurotoxine steigern ebenfalls die S100B-Abgabe aus Astrozyten und Schwannzellen. Serotonin (über den 5HT1A-Rezeptor), proentzündliche Zytokine, metabolischer Stress, physischer Stress (Exercise), kardiale Ischämie, Kardiomyopathie, Myokardinfarkt, Hirntrauma und non-brain-Traumata steigern die Sekretion von S100B aus Astrozyten, Adipozyten (Fettzellen), Cardiomyozyten und teilweise auch aus anderen Zellen.

Bei neurologischen Pathologien wie Hirntrauma, Enzephalitis, Epilepsie, Schlaganfall, Alzheimer, ALS, Down Syndrom steigt die extrazelluläre S100B Konzentration durch erhöhte Sekretion oder auch durch Zellschädigung zum Teil stark an, was primär protektive Wirkung hat, andererseits jedoch proinflammatorische und neuro-toxische, proapoptische Effekte auslösen kann.

Auch bei neuropsychiatrischen Erkrankungen wie Majordepression oder Schizophrenie werden mäßig erhöhte S100B-Spiegel gefunden.

Je nach Rahmenbedingungen kann die Bindung von S100B an RAGE sowohl neuroprotektive (proliferative) als auch neurotoxische, prooxidative, proentzündliche Folgeaktionen auslösen, die in beiden Fällen zentral über NF- $\kappa$ B initiiert werden.

Adipozyten sind besonders reich an S100B, sie enthalten ähnlich hohe Konzentrationen wie Astrozyten. Bei metabolischem Stress und Sympathikusaktivierung (Adrenalin) kommt es zur verstärkten Sekretion von S100B und unmittelbar zum Anstieg der Serumkonzentration. Daher überrascht es nicht, dass S100B hochgradig positiv mit dem BMI und Leptin sowie negativ mit Adiponectin korreliert ist. Anstieg des BMI von 20 auf 30 steigert die mittlere S100B Konzentration im Serum um > 50%, bei BMI 35 um 100%.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass die Serumkonzentration von S100B in erster Linie durch zentrale Faktoren geprägt wird. Sehr hohe Werte kommen bei Tumoren wie dem Melanom oder Hirntumoren vor. Deutlich erhöhte Werte finden sich bei ZNS-Erkrankungen, Infektionen, Schädigung der Blut-Hirn-Schranke (Leakage) infolge Hirntrauma, Atlastrauma, bei inflammatorischen Prozessen, hohem oxidativem/nitrosativem Stress. Wichtige Einflussfaktoren im niedrigen Konzentrationsbereich sind Körpergewicht/BMI bzw. viszerale Adipositas, kardiale Ischämie, Alter, metabolischer und physischer Stress sowie psychopathologische Zustände wie Schizophrenie, Majordepression.

Die Serumkonzentrationen bei kleinen Kindern sind nur unwesentlich höher als bei Erwachsenen, sie fallen von mittleren Werten um 0,6  $\mu$ g/l bei Neugeborenen auf 0,3-0,4 bei jungen Erwachsenen ab. Mit zunehmendem Alter steigt die Serumkonzentration von S100B allmählich etwas an.

Für die Labormessung empfiehlt sich die Serumzentrifugation, Hämolyse hat allerdings keinen Einfluss.

## **Literatur**

Adami C, Bianchi R, Pula G, Donato R. S100B-stimulated NO production by BV-2 microglia is independent of RAGE transducing activity but dependent on RAGE extracellular domain. *Biochim Biophys Acta* 2009;1742 (1-3):169-77

Bianchi R, Adami C, Giambanco I, Donato R. S100B binding to RAGE in microglia stimulates COX-2 expression. *J Leukocyte Biol* 2007;81(1):108-18

Donato R, Sorci G, Riuzzi F, Arcuri C, Bianchi R, Brozzi F, Tubaro C, Giambanco I. S100B's double life: intracellular regulator and extracellular signal. *Biochim Biophys Acta* 2009 Jun;1793(6):1008-22

Leclerc E, Fritz G, Vetter SW, Heizmann CW. Binding of S100 proteins to RAGE: an update. *Biochim Biophys Acta* 2009 Jun;1793(6):993-1007

Sen J, Belli A. S100B in neuropathologic states: the CRP of the brain? *J Neurosci Res* 2007; 85(7): 1373-80

Spinella PC, Dominguez T, Drott HR, Huh J, McCormick L, Rajendra A, Argon J, McIntosh T, Helfaer M. S-100beta protein-serum levels in healthy children and its association with outcome in pediatric traumatic brain injury. *Crit Care Med* 2003;31(3):939-44

Steiner J, Schiltz K, Walter M, Wunderlich MT, Keilhoff G, Brisch R, Bielau H, Bernstein HG, Bogerts B, Schroeter ML, Westphal S. S100B serum levels are closely correlated with body mass index: an important caveat in neuropsychiatric research. *Psychoneuroendocrinology* 2010;35(2):321-4