



Exempla trahunt - príklady táhnou

MUDr. Hedviga Pivovarníková¹, MUDr. Alena Benedikty², Ing. Lýdia Fejerčáková¹,
MUDr. Jaroslava Lešková², MUDr. Marta Koleničová³, MUDr. Valéria Tkáčová²

¹Klinické laboratórium Aliatros s.r.o., Prešov, ²Oddelenie klinickej onkológie, FNŠP J.A.Reimana, Prešov,

³Dermatovenerologická ambulancia DERKOL s.r.o., Prešov

S-100B proteín v kazuistikách

onkologických pacientov s diagnózou malígnym melanóm

Úvod

Najčastejšími malígnymi nádormi kože sú nádory epitelového pôvodu - karcinómy (bazalióm, spinalióm). Kurabilita týchto nádorov je vysoká, pretože sú ľahko dostupné a ich lokálny rast nie je veľmi agresívny. Na koži sa môžu vyskytovať aj nádory mezenchýmového pôvodu (sarkómy), zriedkavejšie malígne lymfómy, prípadne aj metastázy (MTS) rôznych solidných nádorov (napr. Ca prsníka, Ca obličky) a malígnym melanóm (MM), ktorý prezentujeme v niekoľkých kazuistikách (1).

Výskyt malígnych nádorov kože

80 % všetkých nádorov tvoria bazoceleulárne karcinómy, 16 % sú skvamocelulárne karcinómy. Melanómy tvoria iba 4 % všetkých malígnych nádorov kože, ale na úmrtiach sa podieľajú 77 %.

Malígnym melanóm kože je najagresívnejší kožný nádor. Rýchla progresia cho-

roby s vývojom lokálnych a vzdialených MTS je typickou črtou MM. MM je zhubný nádor neuroektodermálneho pôvodu, vznikajúci malígnou transformáciou melanocytov - pigment produkujúcich buniek bazálnej vrstvy epidermis. Viac než 96 % melanómov predstavujú kutánne lézie. Očné melanómy tvoria asi 1 % a vzácne sú tiež slizničné melanómy a melanómy CNS. Jeho incidencia a miera mortality v mnohých krajinách sveta v súvislosti s depléciou ozónu stúpa. Za predpokladu včasnej detekcie a následnej chirurgickej exerézy ako definitívnej liečby možno dosiahnuť vysokú kurabilitu. Kurabilita pokročilých štádií je, naopak, veľmi nízka.

Incidencia MM stúpa a miera jej vzostupu je vyššia než u iných zhubných nádorov. Incidencia varíruje od krajiny ku krajine, nezriedkavo tiež v rámci 1 krajiny. Najvyššia je v Austrálii (25/100 000 obyvateľov/rok). V našich krajinách je to až 8-10/100 000 obyvateľov/ročne. Vysokú

incidenciu v poslednej dobe vykazujú i štáty severnej Európy s prevahou obyvateľstva nordického a keltského typu. Každých 10-15 rokov sa incidencia v mnohých krajinách zdvojnásobuje. Incidencia MM stúpa s vekom - medián veku v čase diagnózy je 50 rokov. Výskyt MM sa posúva do mladších vekových skupín a nie je dnes výnimkou ani jeho výskyt v prepubertálnom veku (2).

Pri malígnom melanóme nie je vzťah k ultrafialovému žiareniu taký jednoznačný ako pri iných nemelanómových karcinómoch kože. Napriek tomu pokles ozónu v stratosfére pred 30 rokmi mal za následok zvýšenie počtu melanómov. Za posledných 20 rokov v SR stúpol výskyt MM o 130 % (1).

V etiológii hlavným environmentálnym faktorom je slnečné žiarenie. Ľudia, osobitne so svetlou pokožkou, ktorí mali v detstve epizódu „spálenia“ (sunburn) slnečným svetlom, predstavujú vysokori-

zиковú skupinu.

Jestvujú tu však zrejme paradoxy. MM je paradoxne častejší u ľudí pracujúcich vnútri v porovnaní s ľuďmi pracujúcimi vonku. Rovnako je MM častejší na miestach menej exponovaných slnečnému žiareniu.

Hlavným konštitučným rizikovým faktorom je farba kože. MM je ochorením príslušníkov bielej rasy. Je vzácny u príslušníkov čiernej rasy. Jestvujú ďalšie konštitučné rizikové faktory. Dôležitá je reakcia kože. U jedincov so svetlou kožou, ryšavými vlasmi a modrými, sivými alebo zelenými očami prevažuje tvorba svetlejšieho feomelanínu oproti tmavšiemu eumelanínu. Feomelanín je citlivejší na UVB-žiarenie, pričom môžu v bunkách tvoriacich pigment vznikajúť voľné kyslíkové radikály s mutagénnym a karcinogénnym účinkom.

Rizikovým faktorom je vysoká početnosť melanocytových névov (viac než 50). Na druhej strane väčšina malígnych melanómov (viac než 70 %) nevzniká na báze preexistujúcich névov. Osobitne rizikové sú však dysplastické (atypické) melanocytové névy, hlavne u ľudí s pozitívnou rodinnou anamnézou (2).

Klinické typy MM

Malígne melanómy sú zvyčajne tmavohnedé až modrastochierne, s rozličnými tónmi sfarbenia. MM môžeme rozdeliť na formy kožné, slizničné a okulárne. Najčastejšou formou melanómu u beľošskej populácie sú kožné melanómy. Klinicko-histologicky ich môžeme rozdeliť na niekoľko typov:

- povrchovo sa šíriaci melanóm (67 %),
- nodulárny melanóm je zastúpený asi v 10 %,
- lentiginózný malígný melanóm (9 %),
- akralný lentiginózný melanóm (4 %),
- neklasifikovateľný melanóm tvorí asi 10 %.

Existujú aj atypické formy malígneho melanómu - amelanotický MM tvorí 1-7 % všetkých melanómov a dermoplastický melanóm sa vyskytuje vzácne (menej než 1 %) (8). Je známe, že u 10 % chorých sa nepodarí zistiť primárna lézia.

Diagnostika MM

V klinickej diagnostike sa opierame o „ABCD“ diagnostický systém malígne-

ho melanómu. Keďže väčšina MM vzniká de novo v epidermis, ide pôvodne o ploché modro-čierno sfarbené lézie, resp.

o neobvyklé pehy (škvrny) šíriace sa rôznymi smermi. V angličtine jestvuje jednoduchá a veľmi výstižná pomôcka ABCD pomáhajúca odlišiť malígne a nemalígne lézie.

Assymetrical shape - lézia je asymetrická. *Border irregularity* - ohraničenie melanómu je nepravidelné.

Color variation - variability sfarbenia sú významnou charakteristikou. Amelanotický melanóm však nemá nijaké zvláštne alebo len ťažko rozoznateľné sfarbenie.

Diameter Enlarging - povrchovo sa šíriace melanómy sú pri prvom diagnostikovaní zvyčajne väčšie ako 6 mm v priemere, diagnostikujú sa však aj menšie melanómy.

Staging MM sa podobne ako u väčšiny solídnych nádorov stanoví podľa klasifikácie TNM a diagnostiky histopatologickej. Histopatologický nález resp. histopatologická klasifikácia sa opiera o viaceré prognostické faktory.

Hlavné prognostické faktory MM sú: Clarkov systém - klasifikuje nádory podľa hladiny invázie.

Breslowov systém - označuje hrúbku nádoru v mm (2).

Klinické použitie S-100B

Medzi dve hlavné indikácie využitia proteínu S-100B patrí malígný melanóm a poškodenie mozgu traumatického alebo iného pôvodu.

Zvýšené hladiny S-100B sú pozorované u pacientov s kožným melanómom v štádiách II, III a IV a môžu indikovať progresiu ochorenia. Melanómy sú charakteristické obsahom β -podjednotky tohto proteínu. Prítomnosť tejto formy S-100 v sére svedčí pre jeho výraznú invazivitu. V dysplastických névoch je naopak dokazovaná α -podjednotka. Senzitivita pri metastatickom procese je vysoká - až 80 %. Hodnoty pred primárnou terapiou majú vysokú prognostickú hodnotu.

Hladina S-100B sa zvyšuje v CSF a je uvoľňovaná do periférnej krvi v prípadoch cerebrálnych lézií. Zvýšená hladina S-100B v sére indikuje porušenie mozgo-miechovej bariéry a predpovedá závažné neurónové poškodenie. Štúdie poukazujú na zvýšené hladiny S-100B u pacien-

tov s poškodením mozgu v dôsledku napr. úrazu alebo mŕtvice (3,4).

S-100B je nástrojom aj pre perinatálnu medicínu. Stanovením mozgových markerov akým je S-100B proteín sa ponúka alternatívny a priamy indikátor bunkového poškodenia nervového systému v čase, keď ešte klinické a rádiologické hodnotenia sú nemé a zároveň je aj kvantitatívnym markerom na odhad miery mozgového poškodenia. S-100B proteín bol stanovený v biologických tekutinách u plodov a novorodencov pri vysokom riziku perinatálneho poškodenia viacerými imunoanalytickými metódami (napr. v mozgovomiechovom moku, v plodovej vode a v moči). Kvôli svojej pravdepodobnej neurotropnej úlohe sa stanovenie S-100B v biologických tekutinách v pre-/perinatálnom veku javí kandidátom na laboratórne hodnotenie mozgového dozrievania (5).

Hypoxicko-ischemická encefalopatia (HIE) je jednou z najväčších príčin perinatálnej mortality a morbidity. Longitudinálne meranie S-100B proteínu v moči ihneď po narodení sa javí užitočným nástrojom na identifikáciu asfyktických novorodencov, či sú v riziku HIE a jej neurologických následkov (6).

Charakteristika proteínu S-100B

V roku 1965 izoloval Moore subcelulárnu frakciu z hovädzieho mozgu. Táto frakcia bola nazvaná S-100, pretože jej zložky boli rozpustné v 100% nasýtenom roztoku síranu amónneho pri neutrálnom pH.

Vlastnosti S-100B proteínu

S-100B je kalcium viažuci proteín, izolovaný z buniek neuroektodermálneho pôvodu. S-100B je malý dimerický termolabilný kyslý proteín s molekulovou hmotnosťou 10,5 kDa, ktorý patrí do rozvetvanej rodiny proteínov viažucich vápnik. S-100A1 ($\alpha\alpha$) a S-100B ($\beta\beta$) boli prvýkrát izolované z hovädzieho mozgu a následne popísané v roku 1965 (Moore, Biochem. Biophys. Res. Comm. 19:739-744). V súčasnej dobe je už identifikovaných 21 príslušníkov rodiny S-100. S-100A1 a S-100B sú prevažne exprimované bunkami CNS, zvlášť astroglíálnymi bunkami, ale tiež melanómami (7). Funkčný proteín, ktorý je zložený buď z hetero- alebo homodiméru jednotiek α 1 a/alebo β , sa podieľa na rozličných intra- a extracelulárnych regulačných mechanizmoch (7).

Intracelulárne funkcie:

- regulácia fosforylácie,
- enzýmové aktivity,
- homeostáza Ca^{2+} ,
- bunková proliferácia a diferenciácia.

Extracelulárne funkcie:

- stimulácia prežívania neurónov, diferenciácia a proliferácia astrocytov,
- navodenie smrti neurónu pomocou apoptózy,
- transdukcia signálu.

S100 proteíny patria k rodine kalmodulín/troponín C, ktorá obsahuje kalcium viažuce domény. Ca^{2+} funguje ako messenger regulujúci veľa druhov bunkových procesov. Predpokladá sa, že prebytok Ca^{2+} ako výsledok záchvatu alebo ischémie aktivuje biochemické procesy, ktoré vedú k enzymatickému štiepeniu proteínov a bunkovej smrti.

S100 proteíny reprezentujú najväčšiu podskupinu rodiny a dostáva sa im vzrastajúcej pozornosti v posledných rokoch kvôli ich bunkovo špecifickému vylučovaniu a ich účasti vo viacerých ľudských chorobách ako napr. reumatoidná artritída, akútne zápalové lézie, nádorové ochorenie alebo Alzheimerova choroba, CMP, schizofrénia (9,10).

Výskyt S-100B proteínu

V nervovom tkanive (v gliových a Schwannových bunkách) sa nachádza predovšetkým S-100B (β - β dimér). Zloženie (α - α) majú napr. priečne pruhované svaly.

Výskyt S-100 B v jadrách a cytoplazme:

- melanocytov,
- Langerhansových histiocytov,
- chondrocytov,
- adipocytov,
- Schwannových buniek,
- gliových buniek,
- endodermálnych buniek,
- buniek endokrinných potných žliaz,
- slinných žliaz,
- interdigitujúcich retikulových buniek,
- myoepitelových buniek.

S-100B proteín - prognostický marker

S-100B proteín nie je vhodný na včasnú detekciu a diagnózu melanómov!

Je nástrojom pre prognózu a monitorovanie účinnosti terapie. Prechodný vzostup S-100B môže byť však pozorovaný počas imunoterapie spôsobený aktivá-

ciou dendritických buniek. Pre posúdenie efektu terapie je odporúčané tento parameter vyšetrovať v 4. týždni po terapii.

Podľa nových nemeckých odporúčaní pre malígne melanómy by sa malo stať stanovenie proteínu S-100B rutinným postupom pri monitorovaní pacientov s primárnymi tumormi hrúbky prevyšujúcej 1 mm a pacientov s MTS (11).

Detekcia zvýšených hodnôt proteínu S-100B pomáha pri včasnej detekcii návratu ochorenia.

Pacienti a metóda stanovenia

Incidenca MM v Prešovskom kraji

V našom regióne Prešovskej spádovej oblasti, ktorú tvorí asi 300 000 obyvateľov bolo zistených za 5 rokov (1999-2003) 78 novozistených MM. Priemerne každoročne asi 15 nových MM.

Lokalizácia:	tvár - 8	temporál. obl. - 2	hrudník - 4	sakrál. obl. - 3
	ušnica - 2	krk - 1	brucho - 3	lumbál. obl. - 3
	pera - 1	axila - 1	horná konč. - 11	dol. konč. - 18
	nos - 1	lopatka - 5	chrbát - 15	

Rok	Muži	Ženy	Spolu
1999	8	8	16
2000	6	7	13
2001	6	12	18
2002	7	7	14
2003	11	6	17
Prešov r.2001: M: 6,9/100 tis.obyv.		Ž: 7,7	

Medzi najčastejšie lokalizácie melanómových kožných nádorov v SR patrí u mužov trup-horná časť chrbta (55,5 %), u žien dolné končatiny-dolné partie nôh (37,7 %).

Vyšetrili sme 68 pacientov, 33 mužov a 35 žien s priemerným vekom 53 rokov.

Princíp metódy: elektrochemiluminiscencia (Elesys 2010)

Materiál: sérum (plazma nie je vhodná)

Stabilita: 8 hod. pri 15-25°C,
2 dni pri 2-8°C,
3 mesiace pri -20°C

Merací rozsah: 0,005 - 39 µg/l

Referenčné rozpätie: < 0,105 µg/l

Medza dôkazu (detekčný limit-LoD): < 0,005 µg/l

Medza stanoviteľnosti (LoQ): 0,02 µg/l

Charakteristiky stanovenia S-100B na EL 2010 pre cut-off 0,10 µg/l

Senzitivita	Špecifická	NPV	PPV
41 %	94 %	0,91	0,50

Referenčné hodnoty S-100B u pacientov s dg. C-43

Zdraví dospelí	0,105 µg/l 95 percentil
NED (No evidence of disease, tumor free, bez MTS)	0,109
MTS	0,661

Výsledky

Kazuistika č. 1

M.S. - 49 ročná žena, v roku 1997 extirpovaný MM z oblasti umbilika. Histologicky verifikovaný superficiálne sa šíriaci MM

Clark III, Breslow 1,3 mm. Následne aplikovaná imunoterapia, trvajúca 1 rok do júla 1998. V januári 2004 zistená zväčšená lymfatická uzlina (LU) v pravej inguine. 20.1.2004 extirpovaná LU, histologicky metastáza MM.

Od 2.2.04-5.3.04 aplikovaná RAT a vysokodávková imunoterapia, ktorá však bola prerušená pre hepatálnu toxicitu ťažkého stupňa.

01/05 kontrolné CT pľúc: MTS bilat. a na pleure (S-100B: 0,095 µg/l).

02/05 aplikovaná chemoimunoterapia.

03/05 - S100B: 0,166 µg/l.

04/05 - CT vyšetrením potvrdená výrazná regresia ochorenia (S-100B: 0,270 µg/l).

05/05 - S-100B: 0,123 µg/l.

06/05 - S-100B: 0,177 µg/l.

07/05 - CT pľúc potvrdzuje progresiu ochorenia v ľavom pľúcnom poli. Započatá 2. lúnia CHT.

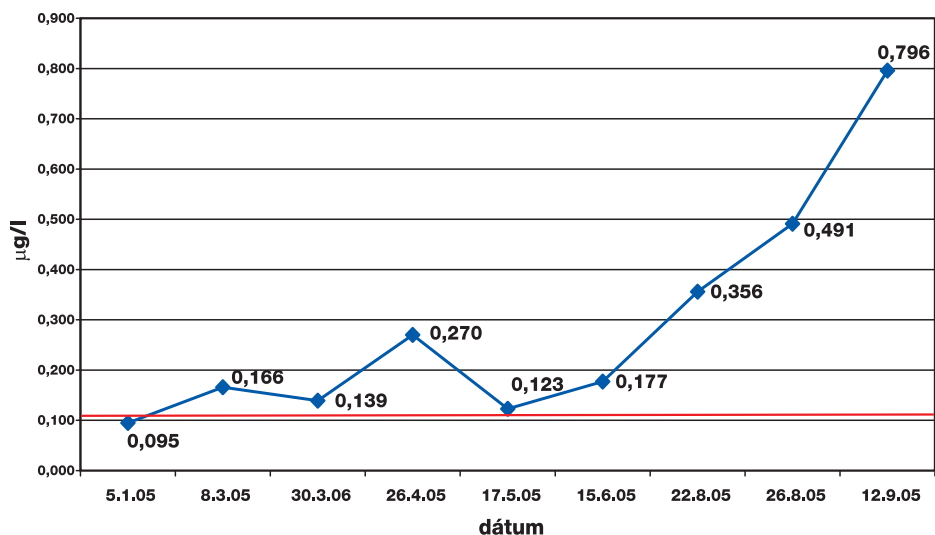
08/05 - progresia MTS do mozgu bilaterálne a prítomné lentikulárne MTS vo vlasovej časti hlavy. S-100B: 0,356 µg/l.

Započatá paliatívna RAT na mozog (S-100B: 0,491 µg/l) - dg.ďalšej progresie ochorenia.

09/05 - S-100B: 0,796 µg/l.

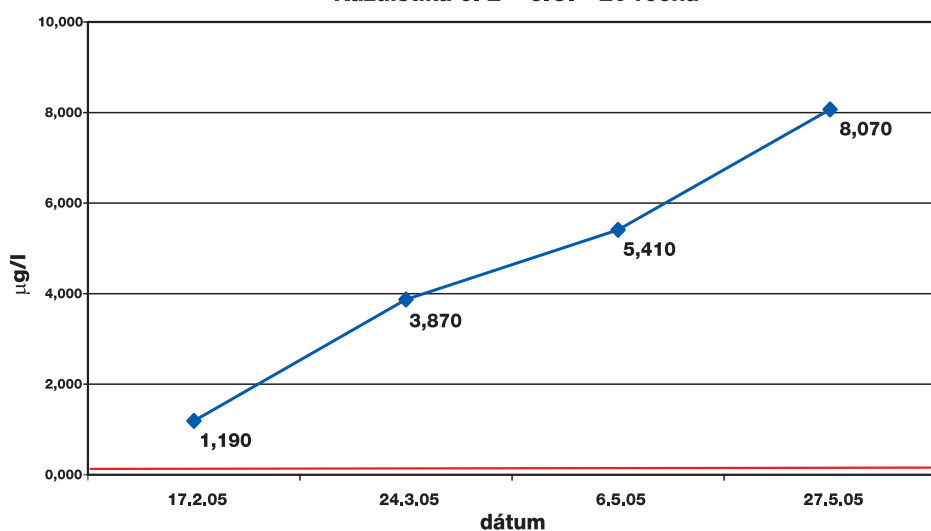
7. október 2005 - exitus letalis.

Kazuistika č. 1 M.S. - 49 ročná



Graf č. 1:

Kazuistika č. 2 J.O. - 20 ročná



Graf č. 2:

S-100B - priemerná hodnota: 0,29 µg/l, medián: 0,18 µg/l (graf č. 1).

Kazuistika č. 2

J.O. - 20 ročná žena, v roku 2000 extirpácia pigmentového névu v parietálnej oblasti l. sin. V roku 2002 zväčšená lymfatická uzlina na krku vľavo, následne disekcia LU a reoperácia v oblasti pigmentového névu pre satelitné MTS. Histologický nález: satelitné MTS, Clark IV, Breslow 2 mm a MTS do LU.

Od 18.8.02 do 19.8.03 vysokodávková imunoterapia.

02/05 - bolesti pod pravou lopatkou a v oblasti Th chrbtice (S-100B: 1,190 µg/l).

03/05 - progresia ochorenia s MTS do kostí, pľúc (S-100B: 3,870 µg/l).

Aplikovaná RAT na kostné MTS.

05/05 - podané 3 cykly paliatívnej CHT (S-100B: 5,410 µg/l).

Pre výraznú klinickú progresiu upustené od ďalšej liečby (S-100B: 8,070 µg/l).

06/05 - podporná symptomatická terapia.

Hodnoty proteínu S-100B svedčia o vý-

raznej progresii ochorenia.

7.október 2005 - exitus letalis.

S-100B - priemerná hodnota: 4,64 µg/l, medián: 4,64 µg/l (graf č. 2).

Kazuistika č. 3

V.V. - 54 ročný muž, v júli 2004 extirpácia rezistencie z ľavého stehna in toto. Histologický nález: MTS malígneho melanómu. 08/04 - CT mozgu, pľúc, dutiny brušnej s negatívnym nálezom.

Primárne ložisko nezistené, vyslovené podozrenie na subungválny MM. Kožným vyšetrením potvrdená onychomykóza. 09/04 - započatá dlhodobá imunoterapia (1 rok).

06/05 - kontrolné CT pľúc, USG abdomenu a uzlín s negatívnym nálezom.

07/05 - imunoterapia prerušená.

24.7.05 prijatý pre paraparézu dolných končatín a trpnutie horných končatín s dysfóniou na neurologickú JIS. CT mozgu, MRI mozgu a spinálneho kanála s negatívnym nálezom, rovnako aj scintigrafia skeletu-negat.

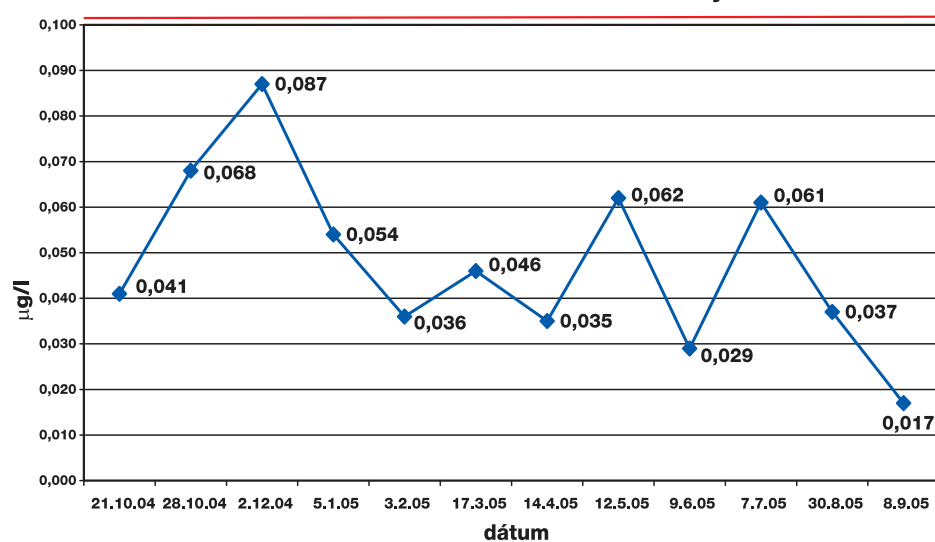
EMG a likvorologické vyšetrenie - polyradikuloneuritída Guillain-Barré (dif. dg. zápalová, paraneoplastická?, po liečbe Intronom?).

08/05 - preložený pre respiračnú insuficienciu na II.KAIM.

Po stabilizácii stavu preložený na oddelenie pre dlhodobo chorých. Stav supponujeme na polyradikuloneuritídu po liečbe Intronom. Hodnoty proteínu S-100B svedčia o bezpríznakovom období.

S-100B - priemerná hodnota: 0,05 µg/l, medián: 0,04 µg/l (graf č. 3).

Kazuistika č. 3 V.V. - muž 54 ročný



Graf č. 3:

Kazuistika č. 4

M.P. - 59 ročná žena v januári 2005 vykonaná excízia lézie na IV. prste ľavej ruky s následnou amputáciou IV. prsta ľavej ruky po hlavicu metakarpálnej kosti.

Histologicky nález: MM superficiálny typ, Clark III-IV, Breslow do 1,5 mm.

02/05 - RTG P+C, USG brucha a oboch axilárnych uzlín s negatívnym nálezom.

S-100B: 0,145 µg/l.

03/05 - reexcízia z okrajov: negat. RTG P+C, USG brucha a uzlín: negat.

04/05 - S-100B: 0,167 µg/l.

05/05 - RTG P+C, USG brucha a uzlín: negat. S-100B: 0,148 µg/l.

07/05 - S-100B: 0,146 µg/l.

12/05 - S-100B: 0,121 µg/l.

Prítomné permanentne mierne zvýšené hodnoty - nemá štádium?

S-100B - priemerná hodnota: 0,15 µg/l, medián: 0,15 µg/l (graf č. 4).

Liečba MM

Jedinou kuratívnu liečebnou metódou je resekcia primárneho ložiska. Ostatné metódy slúžia k paliatívnej liečbe pokročilého ochorenia.

1. Chirurgická liečba
2. Rádioterapia
3. Systémová liečba
 - a) imunoterapia
 - b) cytostatická terapia

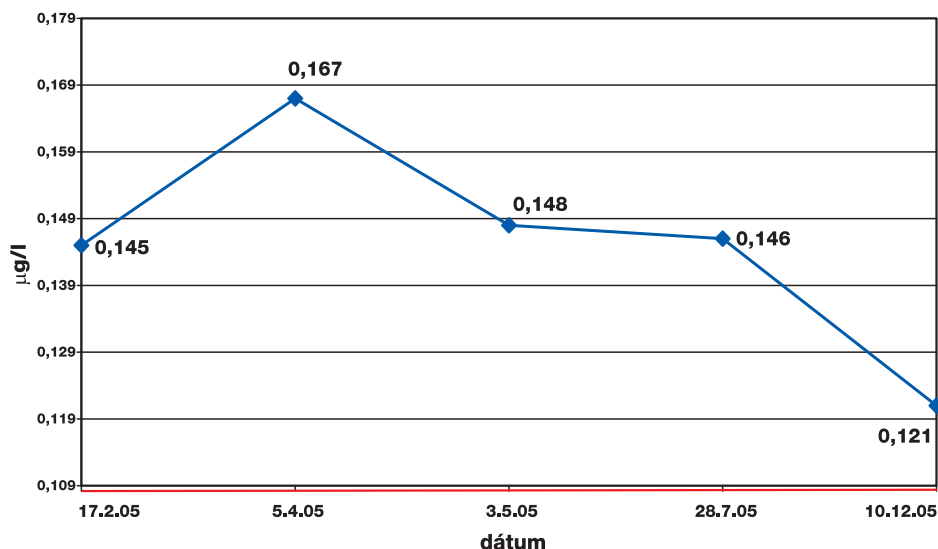
Záver

Výšetrovanie proteínu S-100B slúži predovšetkým na monitorovanie terapie a progresie nádorového ochorenia u pacientov s malígnym melanómom. Pri monitorovaní úspešnosti liečby deteguje opätovný výskyt ochorenia v klinických štádiách II - IV. Zvýšenie hladín môže upozorniť na recidívu ochorenia skôr, než zobrazovacie metódy. Zníženie hladín odráža priaznivý dopad liečby.

Napriek intenzívnemu výskumu v oblasti molekulárno-biologických techník sa zdá, že vyšetrovanie klasických sérových markerov ako aj proteínu S-100B má v onkológii svoje miesto.

Aj keď ideálny tumorový marker neexistuje, vyšetrovanie tumorových markerov (TM) vo vhodnom výbere a v prime-

Kazuistika č. 4 M.P. žena - 59 ročná



Graf č. 4:

raných časových intervaloch slúži predovšetkým na monitorovanie terapie a progresie nádorového ochorenia.

Preventívne opatrenia spočívajú vo vyhýbaní sa slnečnej expozícii a osobitne to platí pre ľudí s konštitučným rizikom.

Malígnym melanómom je zákerný nádor, pretože rastie pomaly; plošný rast bez metastázovania môže trvať i niekoľko rokov, stačí však krátke obdobie vertikálneho

rastu a z vcelku benígnej lézie sa stane vysokomaligný nádor. Vzhľadom na to, že každý kožný melanóm vzniká ako plošné ložisko, ktoré nemá schopnosť metastázovať, možno tvrdiť, že nikto by nemusel na melanóm zomrieť. Aby sme to dosiahli, bolo by nutné, aby bol každý vznikajúci melanóm diagnostikovaný práve v tejto fáze plošného rastu, keď jednoduchá excízia ložiska znamená uzdravenie (2).

Literatúra:

- 1) Kaušitz J., Altaner Č. a kolektív autorov: *Onkológia*, 2003; *Nádory kože*, 400-402
- 2) Jurga L. a kolektív: *Klinická onkológia a rádioterapia*, 2000; *Neuroektodermové a neurogénne nádory*, 659-667
- 3) Uden J., Christensson B., Bellner J., Alling C., Romner B.: *Serum S100B levels in patients with cerebral and extracerebral infectious disease*, *Scand J Infect Dis.*, 2004;36(1):10-3
- 4) Lynch J.R., Blessing R., White W.D., Grocott H.P., Newman H.P., Laskowitz D.T.: *Novel diagnostic test for acute stroke*, *Stroke*, 2004 Jan; 35(1):57-63
- 5) Michetti F., Gazzolo D.: *S100B protein in biological fluids: a tool for perinatal medicine*. *Clin Chem* 2002 Dec; 48(12):2097-104
- 6) Gazzolo D., Marinoni E., Di Iorio R., Bruschetini M., Kornacka M., Lituania M., Majewska U., Serra G., Michetti F.: *Urinary S100B protein measurements: A tool for the early identification of hypoxic-ischemic encephalopathy in asphyxiated full-term infants*. *Crit Care Med.*2004 Jan; 32(1):131-6
- 7) Hanfalvi T. et al: *Role of S100B protein in neoplazma and other diseases*, *Magy Okol*, 2004; 48:71-74
- 8) Klener P.: *Klinická onkologie*, 2002; *Malígní melanom*, 522-524
- 9) Rothermundt M., Ponath G., Glaser T., Hetzel G., Arolt V.: *S100B serum levels and long-term improvement of negative symptoms in patients with schizophrenia*, *Neuropsychopharmacology*, 2004 May;29(5):1004-11
- 10) Rothermundt M., Ponath G., Arolt V.: *S100B in schizophrenic psychosis*. *Int Rev neurobiol.*, 2004 Rothermundt M., Ponath G., 59:445-70
- 11) Garbe C., Schadendorf D.: *Surveillance and follow-up examinations in cutaneous melanoma*, *Onkologie* 2003; 26:241-246