



Reagenční souprava **Elecsys® Phospho-Tau (181P) CSF** je diagnostický zdravotnický prostředek *in vitro*. Test slouží ke kvantitativnímu měření fosforylovaného tau proteinu v lidském CSF. Spolu se stanovením Elecsys  $\beta$ -Amyloid (1-42) CSF II se používá na zjištění poměru jejich koncentrací u dospělých jedinců s kognitivní poruchou, u nichž se zvažuje diagnóza Alzheimerovy choroby a jiné příčiny kognitivní poruchy. Rozsah měření: 8–120 pg/ml.

Reagenční souprava **Elecsys®  $\beta$ -Amyloid (1-42) CSF II** je diagnostický zdravotnický prostředek *in vitro*. Test je určen pro imunochemické kvantitativní stanovení koncentrace  $\beta$ -amyloidového (1-42) proteinu v lidském mozkomíšním moku (CSF). Rozsah měření: 150–2500 pg/ml.

Reagenční souprava **Elecsys® Total-Tau CSF** je diagnostický zdravotnický prostředek *in vitro*. Test je určen pro kvantitativní měření celkového tau proteinu v lidském CSF. Rozsah měření: 80–1300 pg/ml.

Elektrochemiluminiscenční imunostanovení „ECLIA“ se používá na analyzátoch **cobas e**. Sendvičový princip. Určeno k použití odborníky ve zdravotnictví.

## Literatura

1. Elecsys  $\beta$ -Amyloid (1-42) CSF II, Elecsys Total-Tau CSF, Elecsys Phospho-Tau (181P) CSF. Příbalové letáky Roche.
2. Pérez-Ruiz E, Decrop D, Ven K, Tripod L, Leirs K, Rosseels J, et al. Digital ELISA for the quantification of attomolar concentrations of Alzheimer's disease biomarker protein Tau in biological samples. *Anal Chim Acta*, 1015, 2018, 74-81.
3. Reijn TSM, Rikkert MO, Geel WJA, Jong D, Verbeek MM. Diagnostic Accuracy of ELISA and xMAP Technology for Analysis of Amyloid  $\beta_{42}$  and Tau Proteins. *Clin Chem*, 53, 5, 2007, 859-865.
4. Hansson O, Rutz S, Zetterberg H, Bauer E, Hahl T, Manuilova E, et al. Pre-analytical protocol for measuring Alzheimer's disease biomarkers in fresh CSF. *Alzheimer's & Dementia DADM*. 2020, 12, 1.
5. Blennow K, Zetterberg H, Rutz S, Manuilova E, Logan Ch, et al. Analytical characteristics of the updated elecsys Abeta42 Gen 2 assay, including comparisons with the Gen 1 assay. *The journal of the Alzheimer's & Dementia*. 2020, 16, 3.
6. Hansson O, Stomrud E, Zetterberg H, Rutz S, Manuilova E, Logan Ch, et al. Improved performance of Elecsys CSF Abeta measurement achieved using the simple, unified routine-use protocol for CSF collection. *The journal of the Alzheimer's & Dementia*. 2020, 16, 3.
7. Ricos C, Alvarez V, Cava F, Garcia-Lario JV, Hernandez A, Jimenez CV, Minchinela J, Perich C, Simon M. Current databases on biologic variation: pros, cons and progress. *Scand J Clin Lab Invest* 1999, 59, 491-500.

Mgr. Alice Hoffmannová, Ph.D.,  
MUDr. Luboš Bouček, MUDr. Jana Tůmová  
FN Brno, ÚLM-OKB

## Přehled využití biomarkeru S-100B v klinické praxi

Rodina proteinů S-100 je tvořena skupinou přibližně 20 bílkovin s molekulovou hmotností mezi 10–12 kDa, které se vyznačují vazbou vápenatých iontů.<sup>1</sup> Tyto proteiny lze lokalizovat imunohistochemickými metodami (např. za použití protilátky polyclonal rabbit anti-S-100) zejména v jádře a cytoplasmě u rozmanité skupiny buněk, jakými jsou např. Schwannovy buňky, melanocyty, gliové buňky, chondrocyty, adipocyty, makrofágy, Langerhansovy buňky, dendritické buňky či keratinocyty.<sup>2</sup> Jejich funkce spočívá především v regulaci buněčného cyklu a procesu diferenciaci.<sup>3</sup>

Proteiny S-100 fungují převážně ve formě homodimerů, v některých případech též heterodimerů, tvořených s ostatními členy S-100 rodiny (např. S-100B a S-100A6). Vazba vápníku indukuje konformační změny v proteinech S-100, které vedou k expozici hydrofobního místa schopného rozpoznat a vázat potenciální cílové struktury.<sup>1</sup> S-100B je izomerem S-100, který je exprimován v nejrůznějších buňkách a zastává řadu úloh v lokálních regulačních procesech zahrnujících také buněčné dělení, proliferaci, apoptózu, energetický metabolismus či zánětlivou odpověď.<sup>4</sup> Mnoho proteinů z této rodiny hraje roli v prognóze a progresi onkologických onemocnění, přičemž některé z nich byly dokonce navrženy jako biomarkery pro určité typy rakovinného bujení.<sup>1</sup> Konkrétně u cholangiokarcinomu a rakoviny slinivky břišní byla exprese proteinů S-100A2, S-100A4, S-100A6 či S-100P zvýšena v nádorových buňkách. Tato skutečnost z nich činí potenciální diagnostické a prognostické biomarkery.<sup>3</sup>

Protein S-100B byl poprvé popsán v roce 1965 ve snaze identifikovat marker, který by dokázal reflektovat poškození mozkové tkáně. Byly provedeny mnohé studie, ve kterých se podařilo potvrdit patologické zvýšení koncentrace tohoto proteinu u osob po prodělaném traumatu hlavy. Z výsledků výzkumů vyplynulo, že zvýšená hladina



S-100B má schopnost predikovat nepříznivý klinický vývoj u těchto pacientů a mohlo by se jednat o vhodný marker odrážející poškození na úrovni mozkové tkáně.<sup>5</sup> Možnost použít časný indikátor neuronálního poškození může sehrát roli při určení doby trvání a stupně mozkového poškození. Mimo to může přispět ke stanovení prognózy. Jak již bylo zmíněno výše, z klinické praxe bylo vypořazováno, že vzrůst koncentrace proteinu S-100B v krvi souvisí s akutním poškozením mozku, taktéž byla nalezena souvislost

mezi vysokými sérovými hladinami S-100B a fokální epilepsií se zvýšenou záchvatovou aktivitou. Z tohoto důvodu bylo doporučeno tento protein využívat také u pediatrických pacientů jako vhodný periferní biomarker určující poškození mozku.<sup>7</sup> Zvýšená hladina S-100B byla zaznamenána i u kardiopulmonálních bypassů či srdeční zástavy.<sup>6</sup>

V úvahu byl brán fakt, že i poranění tkáně či fraktury by mohly stát za zvýšenými hodnotami S-100B. Z nedávno publikovaných

výsledků pak skutečně vyplývá, že zvýšené hladiny S-100B se vyskytují i u pacientů s mnohačetnými poraněními, a to hlavně u fraktur či při poranění měkkých tkání. Silná asociace byla objevena zejména u zlomenin dlouhých kostí, páteře (hrudní, bederní, křížové) a lebky. Mimoto vysoká hladina proteinu korelovala se zlomeninami žebere.<sup>5</sup> S vysokou koncentrací S-100B pak byla u pacientů snižena šance na přežití a zvýšený výskyt fatálních následků. Zvýšení hladiny S-100B bylo asociováno s 33% zvýšením úmrtnosti endoteliálních buněk ve srovnání se zdravými jedinci, a navíc bylo doprovázeno zvýšenými hladinami prozánětlivých cytokinů. Tyto skutečnosti vedou k závěru, že apoptóza endoteliálních buněk urychluje prozánětlivou odpověď, tedy hlavní příčinu rozvoje vážných komplikací (systémová zánětlivá odpověď nebo multiorgánové selhání) u velkých traumat. Tímto způsobem lze vysvětlit, jak zvýšená koncentrace S-100B přispívá ke sníženému přežívání pacientů po traumatech.<sup>4</sup>

V rámci shromažďování dat a informací stran S-100B jsme statisticky vyhodnotili výsledky měření S-100B ve FN Brno za uplynulých 5 let. Cílem bylo zjistit, u jakých diagnóz se nejčastěji setkáváme s vysokými hodnotami tohoto markeru a která pracoviště naší FN o toto vyšetření jeví dlouhodobě největší zájem.

### Výsledky

Pokud data za posledních 5 let hodnotíme z pohledu oddělení, která si nejčastěji vyšetření S-100B indikovala, na prvním místě je ambulance dětské onkologie následovaná oční klinikou, viz. graf. 1. V předešlých letech se taktéž objevovala indikace k vyšetření tohoto markeru ze strany interní kardiologické kliniky.

Nejvyšších hodnot pak marker S-100B dosahoval u pacientů s primární diagnózou kardiálního charakteru (akutní transmuralní infarkt myokardu, komorový flutter či

fibrilace, kardiogenní šok a srdeční zástava s úspěšnou defibrilací). Vzhledem k převaze využití S-100B u maligních melanomů však dochází ke zkreslení dat a nelze tedy na jejich základě objektivně interpretovat naměřené hodnoty. (Jedná se o orientační přehled z dostupných dat, viz grafy 2 a 3)

Stabilně je po celou dobu marker S-100B využíván jako auxiliární marker ke stanovení diagnózy a prognózy maligních melanomů. Velký rozptyl hodnot u této sledované skupiny je způsoben skutečností, že se jedná jak o nově diagnostikované pacienty, tak i o pacienty ve všech stadiích nemoci a pravidelného sledování (viz graf 2 a 3).

### Diskuse

Z dat získaných v rámci měření hodnot S-100B ve FN Brno bylo zjištěno několik skutečností. Jednou z nich je fakt, že nejvyšší naměřené hodnoty S-100B za posledních 5 let byly objeveny u pacientů s akutním



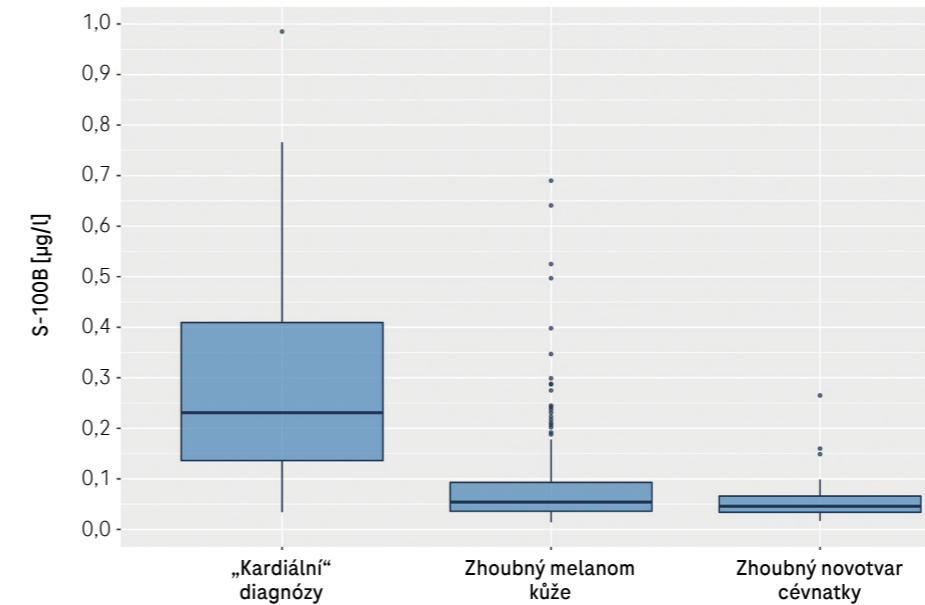
> **Graf 1:** Měsíční četnost vyšetření markeru S-100B v období leden 2016 – červen 2021. Vybraná oddělení v součtu představují 85,3% celkového objemu provedených vyšetření za toto období.

transmurálním infarktem myokardu přední nebo spodní stěny. Vysoké hodnoty S-100B byly taktéž zjištěny u dalších diagnóz vztahujících se k onemocněním srdce, jako jsou např. komorové fibrilace, kardiogenní flutter nebo stav po resuscitaci. Tento poznatek je ve shodě s předešlými nálezy. Bylo například zjištěno, že měření hodnot S-100B u přeživších pacientů během 24 hodin po srdeční

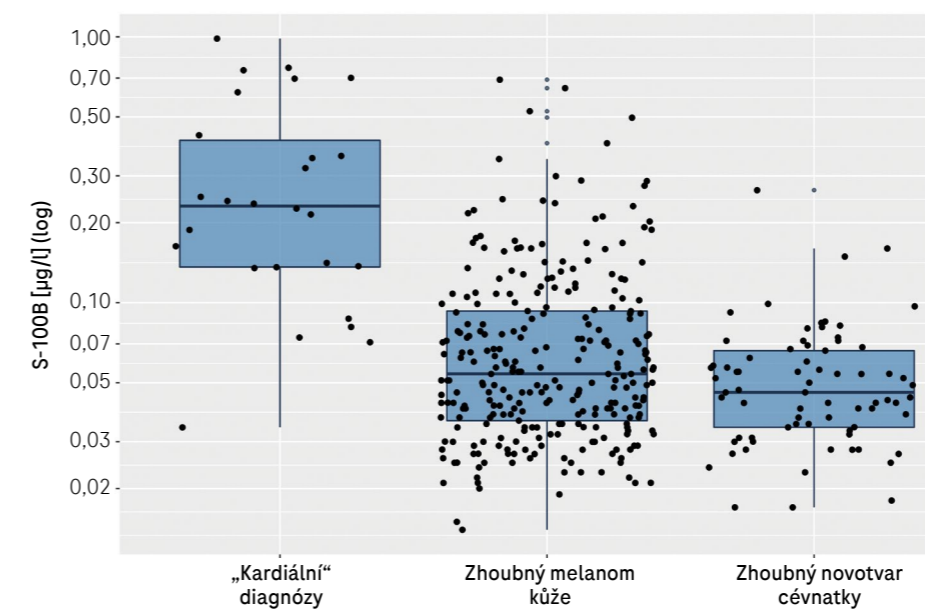
zástavě může být více relevantní než měření hodnot neuron specifické enolázy (NSE) pro predikci neurologických poškození.<sup>8</sup> Důvodem, proč je ve FN Brno marker S-100B prakticky využíván u akutních infarktů myokardu, může být dán i skutečností, že zde byla již dříve provedena studie týkající se vypovídající hodnoty tohoto proteinu u pacientů po resuscitaci. Ze získaných výsledků

vyplývá, že S-100B je časný a senzitivní marker poškození mozku po předchozí zástavě srdce. Toto zjištění tedy lékařům pomáhá posoudit rozsah poškození mozku a následně rozhodnout o vhodné léčbě.<sup>9</sup>

Indikace související s onkologií vychází ze skutečnosti, že hodnoty S-100B jsou využívány v diagnostice zhoubného melanomu. V rámci tohoto onemocnění bylo provedeno mnoho studií ve snaze najít vhodný biomarker k určení rizika progresu onemocnění, avšak žádný z nich se nedá označit jako ideální. Nicméně S-100B se rutinně používá pro imunohistochemickou diagnostiku primárního i metastatického melanomu. Jelikož je S-100B vylučován i buňkami melanomu, byla jeho detekce v krvi taktéž zkoumána jako potenciální nádorový marker.<sup>10</sup> Bylo provedeno množství studií zaměřených na sledování sérové hladiny S-100B u pacientů s diagnózou maligního melanomu a v některých evropských centrech (Německo, Švýcarsko) je dokonce doporučováno mezinárodními směrnicemi využívat tento marker při rozhodování o léčbě u asymptomatických pacientů. Avšak jeho role při detekci časných recidiv je sporná. Mnoho výzkumů došlo k závěru, že vysoká nebo průběžně se zvyšující hodnota S-100B v séru během dosledování pacientů je obecně spojena s vyšším rizikem progresu onemocnění a horší prognózou. Nicméně prediktivní hodnota hladin S-100B pro časné lokální nebo vzdálené metastázy je omezená kvůli relativně vysoké míře falešně negativních i falešně pozitivních výsledků. V rámci jedné ze studií bylo zjištěno, že pokud je sledována hladina S-100B každý měsíc, lze zlepšit senzitivitu včasné detekce progresu onemocnění. Je totiž možné pozorovat nárůst hladiny S-100B v čase, přestože jednotlivé hodnoty se mohou nacházet v rámci referenčních mezí.<sup>11</sup> Toto zjištění platí i pro sledování pacientů s uveálními melanomy, které jsou podskupinou maligních melanomů. Sledování koncentrace S-100B u těchto pacientů taktéž vedlo ke zjištění, že významně vyšší hodnoty se nacházejí u pacientů s metastázami ve srovnání se skupinou pacientů bez metastáz. Hodnocení hladiny S-100B má tedy svůj význam i při identifikaci metastáz u uveálního melanomu, což vysvětluje zájem oční kliniky o vyšetření tohoto markeru.<sup>12</sup>



> **Graf 2:** Vizualizace statistického souboru u vybraných diagnóz. V součtu představují téměř 80% celkového objemu provedených vyšetření v letech 2016–2021. „Kardiální“ diagnózy zahrnují akutní infarkt myokardu přední a spodní stěny a srdeční zástavu s úspěšnou resuscitací.



> **Graf 3:** Identická data za stejné období 2016–2021 vynesena na logaritmickou stupnici, doplněná o „jitter“ pro lepší představu o rozdílnosti četnosti a rozložení hodnot mezi „kardiálními“ diagnózami a melanomy.

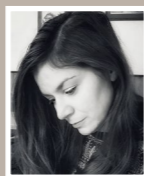


Jakkoliv je prognostický a prediktivní význam hladiny S-100B v rámci diagnostiky maligního melanomu diskutován, jedná se stále o jeden z nejčastěji používaných biomarkerů v diagnostice tohoto onemocnění a jeho monitorování je doporučeno zejména u pacientů s vysokým rizikem vzniku maligního melanomu,<sup>11</sup> což je v souladu s daty získanými ve FN Brno.

Přestože protein S-100B byl historicky objeven a popsán jako marker specifický pro neurální tkáň a využívaný pouze pro traumatické poranění hlavy, brzy vyšlo najevo, že jeho zvýšené hodnoty se vyskytují i u pacientů bez traumatu mozku, což značí, že k expresi proteinu dochází i v dalších tkáních.

Tím lze vysvětlit falešně pozitivní výsledky u pacientů bez poranění hlavy.<sup>4,5</sup> Navíc se uvažuje o tom, že i extrakraniální tkáň musí nějakým způsobem přispívat ke zvýšení hodnot S-100B, protože zvýšené hladiny se vyskytují mimo jiné i u zdravých maratonských běžců.<sup>5</sup> Stejně tak žlutá i červená kostní dřeň, které obsahují velké množství adipocytů, mohou přispívat k vysoké hladině S-100B u pacientů se zlomeninami dlouhých kostí či hrudníku. Kromě toho každá zlomenina je neoddělitelně spojena s poškozením okolní měkké tkáně. To vše pravděpodobně ovlivňuje zvýšení hladin S-100B a vysvětluje tak asociaci s celkovou vážností traumatického zranění.<sup>5</sup> Kromě toho by tento fakt vysvětloval i to, proč mnohé studie nalezly

zvýšené hladiny S-100B u pacientů s jinými traumatickými zraněními nepostihujícími oblast hlavy.<sup>4</sup> Pokud jde o skutečnost, že v rámci FN Brno není toto vyšetření častěji indikováno na neurochirurgické klinice, vysvětluje nám to dostupnost zobrazovacích metod a velký počet dalších vyšetření. Použití markeru S-100B by v takovém případě neposkytlo ošetřujícím lékařům novou informaci o stavu pacienta. Lze předpokládat, že i v těchto případech by S-100B korelovalo s dalšími vyšetřovanými parametry a výsledkem by neovlivnil diagnostické a terapeutické postupy. Avšak na pracovištích, kde nejsou dostupné zobrazovací techniky, může S-100B představovat ideální marker schopný svou výpovědní hodnotou přispět ke správné diagnostice a léčbě.



**Mgr. Alice Hoffmannová, Ph.D.**  
Kontakt: Hoffmannova.Alice@fnbrno.cz  
Vystudovala bakalářské a magisterské studium na Fakultě chemicko-technologické Univerzity Pardubice se zaměřením na speciální chemicko-biologické obory. Následně navázala na doktorské studium biochemie na Masarykově univerzitě v Brně. V současné době pracuje na oddělení klinické biochemie ve FN Brno a předtím se několik let profesně věnovala biobankování na Masarykově onkologickém ústavu v Brně.

**Ing. Tomáš Procházka**  
ROCHE s.r.o., Diagnostics Division

## Úvod

Tradičně poskytovatelé zdravotních služeb a laboratoře zajišťují sběr většiny dat týkajících se zdraví populace. K nim se v poslední době připojují také údaje z výstupů genetických analyzátorů, specifických registrů a soukromé vlastních zařízení, která například monitorují tepovou frekvenci, zásobení organismu kyslíkem či krevní tlak atd. Množství záznamů klinických, laboratorních, genetických anebo vyvozování nových poznatků exponenciálně roste. S tímto se pojí zvýšený tlak na zpracování, zabezpečení a standardizaci dat. Poslední zmíněná soukromá zařízení se vyznačují ukládáním datových kolekcí na izolovaných platformách, které nejsou navzájem propojeny, a tím se celá situace komplikuje.

Dlouhodobým cílem pro zdravotnictví je digitální transformace, která by pomohla

# Digitalizace zdravotnictví – výzvy a přínosy

Rychlý technologický pokrok zaznamenal v posledních letech každý z nás, nejen díky pandemii byl tento trend ještě urychlen. Jako klíčová se pro vyrovnání s tímto pokrokem jeví digitalizace jednotlivých sektorů.

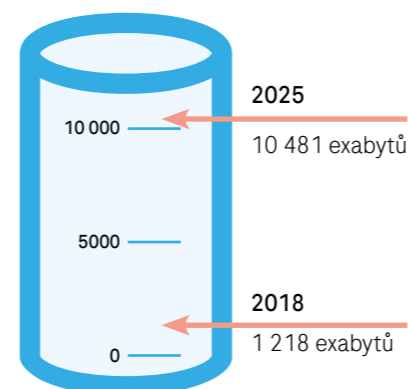
zabezpečení a sběru dat, analýze, parametrizaci a zejména interoperabilitě mezi poskytovateli zdravotní péče. Velkou výzvou se jeví standardizace výměny zdravotních záznamů a její nasazení v praxi. Tento problém by mohly řešit sdílené centrální služby, které by sloužily k propojování a poskytování dat z centrálních registrů ČR, kde jsou data v drtivé většině agregována a dále zpracovávána. Prozatím se ale jako více realistická jeví varianta, kde zdravotnická zařízení na vlastní náklady upgradují softwarové vybavení a tzv. NIS (nemocniční informační systémy), v nichž je drtivá většina dat uchovávána, jsou upgradovány na novější verze, které dokážou komunikovat v nadnárodně uznávaných messaging standardech, jako je například HL7 v.2 nebo FHIR. Samostatnou skupinou je messaging standard DASTA (<https://www.dastacr.cz>), který je českou specialitou a není mezinárodním standardem, čímž uživatele omezuje

v interoperabilitě. Z tohoto důvodu je řada českých poskytovatelů zdravotní péče nucena zřizovat komunikační a integrační platformy, které slouží k převodu dat mezi jednotlivými standardy.

Cíle digitalizace zdravotnictví a hlavní opatření jsou uvedeny ve Strategickém rámci rozvoje péče o zdraví v ČR do roku 2030, „Zdraví 2030“, schváleném vládou ČR.<sup>1</sup>

Vůbec největší výzvou je zabezpečení exponenciálně rostoucího množství zdravotních dat. Státní úřady jsou si této hrozby vědomy, a proto stále více a více investují do pracovníků a nabírají nové zaměstnance. **Tabulka 1** popisující mzdové náklady Národního úřadu pro kybernetickou a informační bezpečnost (NÚKIB), **uvedená níže**, mluví za vše.

## Více dat bude zachyceno a ukládáno než kdy předtím



**Zdravotnická data<sup>1</sup>**  
exabytů zachyceno

- Počet sportovních a zdravotních mobilních zařízení třikrát zvýšil svůj objem z 26 mil. v 2014 na 87 mil. v 2017
- V USA se elektronické zdravotnické záznamy na onkologických klinikách zvýšily z ~10% na >95%<sup>2</sup>
- Poskytovatelé zdravotní péče agregují elektronické zdravotní záznamy z nemocničních informačních systémů (každý provozovatel v odhadovaném objemu 50 petabytů – zahrnutý obrázek a anotace<sup>3</sup>)

> Zdroj: a) IDC, "Data Age 2025: The Digitization of the World from Edge to Core," November 2018 using 2018 data volume and predicted 36% CAGR. b) <https://www.seagate.com/files/www-content/our-story/trends/files/idc-seagate-dataage-whitepaper.pdf>



## Literatura

- LIU, Yidong; MYRVANG, Helene K.; DEKKER, Lodewijk V., A nxn A 2 complexes with S 100 proteins: structure, function and pharmacological manipulation. *British journal of pharmacology*, 2015, 172 (7), 1664-1676.
- GÜNGÖR, Olcay, et al., Evaluation of blood neuron specific enolase and S-100 beta protein levels in acute mercury toxicity. *Trace Elements and Electrolytes*, 2018, 35 (3), 131-135.
- SATO, Yasunori, et al., Clinicopathological significance of S 100 protein expression in cholangiocarcinoma. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 2013, 28 (8), 1422-1429.
- PFORTMUELLER, Carmen Andrea, et al., S-100 B concentrations are a predictor of decreased survival in patients with major trauma, independently of head injury. *PLoS One*, 2016, 11 (3), e0152822.
- MÜLLER, Martin, et al., Increased S-100 B levels are associated with fractures and soft tissue injury in multiple trauma patients. *Injury*, 2020, 51 (4) 812-818.
- CHAPARRO-HUERTA, Verónica, et al., Proinflammatory cytokines, enolase and S-100 as early biochemical indicators of hypoxic-ischemic encephalopathy following perinatal asphyxia in newborns. *Pediatrics & Neonatology*, 2017, 58 (1), 70-76.
- CALIK, Mustafa, et al., Interictal serum S-100B protein levels in intractable epilepsy: a case-control study. *Neuroscience letters*, 2014, 558, 58-61.
- WOJTCZAK-SOSKA, K.; LELONEK, M., S-100B protein: An early prognostic marker after cardiac arrest. *Cardiology journal*, 2010, 17 (5), 532-536.
- HELÁNOVÁ, K., et al., S-100B protein elevation in patients with the acute coronary syndrome after resuscitation is a predictor of adverse neurological prognosis. *Vnitřní lékařství*, 2012, 58 (4), 266-272.
- MOCELLIN, S.; ZAVAGNO, G.; NITTI, D., The prognostic value of serum S100B in patients with cutaneous melanoma: A meta-analysis. *International journal of cancer*, 2008, 123 (10), 2370-2376.
- ERTEKIN, S. S., et al., Monthly changes in serum levels of S100B protein as a predictor of metastasis development in high-risk melanoma patients. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 2020, 34 (7), 1482-1488.
- MISSOTTEN, G. S., et al. S-100B protein and melanoma inhibitory activity protein in uveal melanoma screening. *Tumor Biology*, 2007, 28 (2), 63-69.