

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
15. Dezember 2005 (15.12.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2005/119564 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **G06F 19/00**,
G01N 33/68

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2005/005877

(22) Internationales Anmeldedatum:
1. Juni 2005 (01.06.2005)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2004 027 429.0 4. Juni 2004 (04.06.2004) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): **BAYER HEALTHCARE AG** [DE/DE]; 51368 Lev-
erkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **BUTZ, Hermann**
[DE/DE]; Fröbelstrasse 3, 35423 Lich (DE). **KELLER,**
Thomas [DE/DE]; Fockestr.57, 04275 Leipzig (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: **BAYER HEALTHCARE AG**;
Law and Patents, Patents and Licensing, 51368 Leverkusen
(DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA,
MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ,
OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL,
SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC,
VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL,
PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu ver-
öffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: METHOD FOR THE USE OF DENSITY MAPS BASED ON MARKER VALUES IN ORDER TO DIAGNOSE PA-
TIENTS WITH DISEASES, PARTICULARLY TUMORS

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR ANWENDUNG VON AUF MARKERWERTEN BASIERENDEN DICHTEKARTEN
BEI DER DIAGNOSE VON PATIENTEN MIT KRANKHEITEN INSBESONDERE VON TUMOREN

(57) Abstract: The invention relates to a method for using density maps based on marker values, especially of tumor markers and
other indicator substances and values, in order to diagnose patients with diseases, particularly tumor diseases, and most particularly
prostate carcinoma.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Anwendung von auf Markerwerten insbesondere von Tumormar-
kern und anderen Indikatorstoffen und -werten basierenden Dichtekarten bei der Diagnose von Patienten mit Krankheiten insbeson-
dere Tumorerkrankung, und ganz besonders dem Prostatakarzinom.



WO 2005/119564 A2

Verfahren zur Anwendung von auf Markerwerten basierenden Dichtekarten bei der Diagnose von Patienten mit Krankheiten insbesondere von Tumoren

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Anwendung von auf Tumormarkerwerten, anderen Indikatorstoffen und –werten basierenden Dichtekarten bei der Diagnose von Patienten mit einer Tumorerkrankung, insbesondere dem Prostatakarzinom. Die Erfindung betrifft insbesondere die Anwendung eines mathematischen Verfahrens, mit dessen Hilfe anhand von Tumormarkerwertepaaren einem Patienten ein Risiko, an einem Tumor erkrankt zu sein, zugeordnet werden kann.

Aufgabe der Erfindung ist es, auf der Basis von für den Patienten gemessenen Tumormarkerwerten bzw. anderen Indikatorstoffen und –werten anhand einer Dichtekarte dem Patienten ein Risiko, ausgedrückt durch den positiven Vorhersagewert für eine spezifische klinische Anwendungssituation, zuzuordnen, an einem Tumor, insbesondere einem Prostatakarzinom erkrankt zu sein.

Bisher wird dem Stand der Technik nach die Diagnose von Tumoren, insbesondere dem Prostatakarzinom, anhand von Tumormarkern und anderen Indikatorstoffen und –werten in folgender Weise vorgenommen:

- 15 a) ein Indikatorstoff wird gemessen, wobei die Höhe des Indikatorstoffes mit dem Vorhandensein einer Tumorerkrankung korreliert. Unter Zuhilfenahme eines an einer Studienpopulation ermittelten Cut-Off-Wertes wird je nach Lage des Messwertes oberhalb oder unterhalb dieses Cut-Off-Wertes der Patient der Gruppe maligne oder benigne zugeordnet.
- 20 b) mehrere Indikatorstoffe bzw. Tumormarkerwerte werden gemessen, und anhand eines Entscheidungsbaumes werden mehrere Entscheidungen entsprechend a) vorgenommen, oder sie werden mittels mathematischer Verfahren (z.B. Fuzzifizierung EP 0922266 B1) kombiniert, und mit Hilfe eines artifiziellen Cut-Offwertes (z.B. zwischen 0 und 1) Malignität und Histologie zugeordnet.
- 25 c) zwei Indikatorstoffe bzw. Tumormarkerwerte werden gemessen, und aus ihnen ein Verhältnis gebildet. Das Verhältnis ist in stärkerem Maße als ein Tumormarker allein mit dem Vorhandensein einer Tumorerkrankung korreliert. Unter Zuhilfenahme eines an einer Studienpopulation ermittelten Cut-Off-Wertes für dieses Verhältnis wird wieder eine Entscheidung im Sinne von a) gefällt.
- 30 d) zusätzlich zu den Indikatorstoffen bzw. Tumormarkern werden Parameter einbezogen (wie z.B. das Alter), die entweder das Krankheitsbild oder die Messeigenschaften der Indikatorstoffe beeinflussen,

- e) komplexe Rechenmethoden (z.B. Neuronale Netze), in die Tumormarkerwerte, Indikatorstoffe sowie –werte eingehen, werden angewendet, um Sensitivität und/oder Spezifität der diagnostischen Aussagen zu verbessern.

Die bisherigen Erfindungen zum Prostatakarzinom beschreiben meist die Messung von Tumormarkerwerten, und zugleich die Anwendung der Werte sowie deren Verhältnisse (Ratio) für die Diagnostik:

Als Beispiel ist hier zu nennen die US PS 5,501,983 für Verhältnisse von freiem PSA (fPSA) und komplexiertes PSA (cPSA).

Die dem Stand der Technik nach eingesetzten Lösungen zeichnen sich dadurch aus, dass generell ein großer Überlappungsbereich von an einem Tumor erkrankten und nicht erkrankten Patienten bzgl. o.g. Tumormarker, Indikatorstoffe und -werte bzw. der Rechengrößen vorhanden ist. Eine Lösung ist umso besser, je günstiger der Überlappungsbereich geteilt wird.

Alle bisher bekannten Methoden, die mehrere Tumormarker verwenden, teilen den Überlappungsbereich nicht in optimaler Weise. Weiterhin wird der Überlappungsbereich meist unzureichend (z.B. in Form von Scatterplots) dargestellt oder gar nicht beschrieben. Bei vorliegender, z.B. mathematischer Modellierung ist ein Zusammenhang zur klinischen Diagnostik nur im Sinne einer nicht direkt auf die Patientensituation anwendbaren Wahrscheinlichkeitsaussage darstellbar.

Die Anwendung komplexer Methoden (z.B. neuronaler Netze) führt zu verbesserten Resultaten, ist aber zu sehr den Einzeldaten verhaftet.

Damit weisen alle Lösungen, die auf mehreren Markern, Indikatorstoffen und –werten beruhen, den Nachteil auf, das Risiko, an einem Tumor erkrankt zu sein, nicht adäquat zu beschreiben. Die Lösungen haben entweder einen Messwert oder einen abgeleiteten Wert zum Ergebnis, die zwar mit dem Risiko, an einem Tumor erkrankt zu sein, verknüpft sind (Korrelation), jedoch nicht das Risiko direkt im Sinne des positiven Vorhersagewertes beschreiben.

Erfindungsgemäß wird die Aufgabe dadurch gelöst, dass für die nachfolgenden Verfahrensschritte Indikatorstoffe verwendet werden, die je nach ihrer Art von Tumorzellen produziert, in anderen Körperzellen durch den Tumor hervorgerufen und als tumorunspezifische Stoffe in ihrer Konzentration durch den Tumor verändert werden, die aus einer direkten Stoffanalyse ermittelt worden sind, und dass

(2) die Messwerte der Indikatorstoffe gemäß ihrer Anzahl in einem 2- oder mehrdimensionalen Scatterplot aufgetragen werden und

(3) anhand gespeicherter und diagnostisch gesicherter und mit Hilfe der kernel-density-Methodik mathematisch aufbereiteter Datenblöcke, die im besagten Scatterplot zu einer Dichtekarte führen, einer Dichte zugeordnet werden, die

(4) einem durch den positiven Vorhersagewert dargestellten Risiko entspricht, in einer spezifischen klinischen Anwendungssituation (z.B. Screeningsituation, klinische Eingangsdiagnostik, Nachsorge) an einem Tumor erkrankt zu sein.

Vorteilhaft ist es, wenn es sich bei den Indikatorstoffen zur Diagnose des Prostata-Karzinoms um Tumormarker handelt, die freie oder gebundene Formen oder Molekülanteile des Prostataspezifischen Antigens (PSA) sind. So seien die zweidimensionale Dichtekarten für die Paarungen cPSA – tPSA, fPSA – tPSA oder cPSA – fPSA explizit für die Diagnostik des Prostatakarzinoms aufgeführt. Darüber hinaus ist es möglich, auch Rechengrößen aus Indikatorstoffen als Indikatorwerte einzusetzen. So sind die Größen fPSA/tPSA (Quotient), cPSA/tPSA (Quotient) oder tPSA-fPSA (Differenz) als Indikatorwerte nutzbar, die auf einer – dann zusammen mit einem der oben genannten Parameter - oder beiden Achsen einer 2D-Dichtekarte aufgetragen werden.

Die Erfindung wird anhand von drei Ausführungsbeispielen näher erläutert. Für jedes Beispiel werden aus Blut oder von anderen Körperflüssigkeiten Makromoleküle als Indikatorstoffe verwendet, die je nach ihrer Art von Tumorzellen produziert, in anderen Körperzellen durch den Tumor hervorgerufen und als tumorunspezifische Stoffe in ihrer Konzentration durch den Tumor verändert werden. Die Messwerte der Indikatorstoffe werden aus einer direkten Stoffanalyse ermittelt. Ferner werden Indikatorwerte einbezogen, die mit dem Krankheitsbild in Zusammenhang stehen (z.B. anatomische Veränderungen) oder die Messeigenschaften der Tumormarker bzw. Indikatorstoffe beeinflussen (z.B. Alter). In den Ausführungsbeispielen werden nachfolgend die weiteren Verfahrensschritte zur Ermittlung der positiven Vorhersage ermittelt.

Die Erfindung ist auch bei der Diagnostik und Differentialdiagnostik anderer Tumore einsetzbar. Beispielsweise können bei der Diagnostik des Bronchialkarzinoms die Tumormarkerpaare CYFRA 21-1 und ProGRP, CYFRA 21-1 und NSE oder Tripel, wobei zusätzlich CEA erfasst wird, verwendet werden. Für die Differentialdiagnostik kleinzelliges vs. nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom kann eine Dichtekarte verwendet werden, die ebenfalls auf den Tumormarkerpaaren CYFRA 21-1 und ProGRP oder CYFRA 21-1 und NSE beruht. Für die Differentialdiagnostik innerhalb der nichtkleinzelligen Tumore (Adenokarzinom vs. Plattenepithelkarzinom) ist eine Dichtekarte einsetzbar, die auf den Markerpaaren CYFRA 21-1 und CEA oder SCC und CEA beruht.

Ferner ist der Einsatz der Erfindung nicht auf Tumore beschränkt. Beispielsweise können Dichtekarten bei der Diagnostik oder prognostischen Bewertung schweren entzündlichen Geschehens

eingesetzt werden. Hier kommen z.B. Entzündungs-Laborparameter wie CRP, IL-6 (oder andere Zytokin-Marker) zum Einsatz. Als zusätzlicher Indikatorwert kann ein Score-Wert benutzt werden (z.B. APACHE-Score), der den Patientenzustand zusammenfasst.

Die Anwendung der Dichtekarten ist sowohl in händischer Form (ähnlich Nomogramm) als auch
5 computergestützt umsetzbar.

Ausführungsbeispiel 1

(1) Die Messwerte der Indikatorstoffe im Blutplasma einer Person werden gemäß dem ersten Verfahrensschritt zusammengefasst. Im Ergebnis erhält man folgende Datenliste:

Tabelle 1

Indikatorstoff	Messwert
cPSA	3 µg/L
tPSA	4,2 µg/L

5

(2) Im zweiten Verfahrensschritt werden die Messwerte in einem Scatterplot aufgetragen. Die Auftragung ist in der Figur 1 gezeigt.

(3) Die Lage im Scatterplot wird in diesem Verfahrensschritt mit den gespeicherten, diagnostisch gesicherten und mit Hilfe der kernel-density-Methodik mathematisch aufbereiteten Datenblöcke, die im besagten Scatterplot zu einer Dichtekarte führen, einer Dichte zugeordnet (siehe Figur 2). Dies ist rechentechnisch oder in Form eines Nomogramms möglich.

10

Die mathematische Aufbereitung der gespeicherten und diagnostisch gesicherten Datenblöcke erfolgt hierbei in folgender Weise:

- a) Auswahl der Datenbasis und Zuordnung zu einer klinischen Anwendungssituation:
15 tPSA und cPSA-Daten aus Anwendungssituation „Klinische Eingangsdiagnostik bei Verdacht auf Prostatakarzinom“
- b) Unterteilung des Messbereiches in ein Raster (hier 20x20 Schritte)
- c) Berechnung der kernel-densities D_{dis} der Prostatakarzinom-(PCA-)Fälle und D_{nondis} der nicht an Prostatakarzinom erkrankten (nPCA-)Fälle für jeden Rasterpunkt nach z.B. Härdle
20 2003, wobei ein Gauss-Kernel verwendet wird, und die Linienbreite gemäß der im Zitat angegebenen „Thumbs-Rule“ berechnet wird.
(Zitat: Härdle W, Simar L: Applied Multivariate Statistical Analysis. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2003, S. 25 ff.)
- d) Ermittlung der Quotienten $D_{dis}/(D_{dis}+D_{nondis})$ für jeden Rasterpunkt.
- e) Erstellung der Grafik mit einem geeigneten Computerprogramm
25

Den Messwerten wird der Dichtebereich 0.5 – 0.6 zugeordnet. (Figur 2)

(4) Dem Dichtebereich entspricht ein positiver Vorhersagerwert von 50-60% für den Patienten, an einem Prostatakarzinom erkrankt zu sein.

5 Ausführungsbeispiel 2

(1) Die Messwerte der Indikatorstoffe im Blutplasma einer Person werden gemäß dem ersten Verfahrensschritt zusammengefasst. Im Ergebnis erhält man folgende Datenliste:

Tabelle 2

Indikatorstoff	Messwert
tPSA	6.2 µg/l
fPSA/tPSA %	16%

10 (2) Im zweiten Verfahrensschritt werden die Messwerte in einem Scatterplot aufgetragen. Die Auftragung ist in der Figur 3 gezeigt.

(3) Die Lage im Scatterplot wird in diesem Verfahrensschritt mit den gespeicherten, diagnostisch gesicherten und mit Hilfe der kernel-density-Methodik mathematisch aufbereiteten Datenblöcke, die im besagten Scatterplot zu einer Dichtekarte führen, einer Dichte zugeordnet (siehe Figur 4).

15 Dies ist rechentechnisch oder in Form eines Nomogramms möglich.

Die mathematische Aufbereitung der gespeicherten und diagnostisch gesicherten Datenblöcke erfolgt hierbei in folgender Weise:

- a) Auswahl der Datenbasis und Zuordnung zu einer klinischen Anwendungssituation:
tPSA und fPSA/tPSA-Daten aus Anwendungssituation „Eingangsdiagnostik Prostatakarzinom“
- b) Unterteilung des Messbereiches in ein Raster (hier 20x20 Schritte)
- c) Berechnung der kernel-densities D_{dis} der PCA-Fälle und D_{nondis} der nPCA-Fälle für jeden Rasterpunkt nach z.B. Härdle 2003, wobei ein Gauss-Kernel verwendet wird, und die Linienbreite gemäß der im Zitat angegebenen „Thumbs-Rule“ berechnet wird.

(Zitat: Härdle W, Simar L: Applied Multivariate Statistical Analysis. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2003, S. 25 ff.)

- d) Ermittlung der Quotienten $D_{\text{dis}}/(D_{\text{dis}}+D_{\text{nondis}})$ für jeden Rasterpunkt.
 - e) Erstellung der Grafik mit einem geeigneten Computerprogramm
- 5 Dem Messwerten wird der Dichtebereich 0.07- 0.14 zugeordnet.
- (4) Dem Dichtebereich entspricht ein positiver Vorhersagerwert von 7 – 14 % für den Patienten, an einem Prostatakarzinom erkrankt zu sein.

Ausführungsbeispiel 3

- 10 (1) Die Messwerte der Indikatorstoffe im Blutplasma einer Person werden gemäß dem ersten Verfahrensschritt zusammengefasst. Im Ergebnis erhält man folgende Datenliste:

Tabelle 3

Indikatorstoff, Indikatorwert	Messwert
tPSA	3 µg/l
cPSA	4,2 µg/l
Prostatavolumen	62 cm ³

- (2) Im zweiten Verfahrensschritt werden die Messwerte in einem 3D-Scatterplot eingetragen. Im vorliegenden Fall ist der 3D-Scatterplot in mehrere Schichten aufgeteilt (Schnitte), die je als 2D-Scatterplot dargestellt sind (Figur 5).
- (3) Die Lage im Scatterplot wird in diesem Verfahrensschritt mit den gespeicherten, diagnostisch gesicherten und mit Hilfe der kernel-density-Methodik mathematisch aufbereiteten Datenblöcke, die im besagten Scatterplot zu einer Dichtekarte führen, einer Dichte zugeordnet (siehe Figur 6).
- 20 Dies ist rechentechnisch oder in Form eines Nomogramms möglich.

Die mathematische Aufbereitung der gespeicherten und diagnostisch gesicherten Datenblöcke erfolgt hierbei in folgender Weise:

- a) Auswahl der Datenbasis und Zuordnung zu einer klinischen Anwendungssituation:
tPSA und cPSA-Daten aus Anwendungssituation „Klinische Eingangsdiagnostik bei Verdacht auf Prostatakarzinom“
- b) Unterteilung des Messbereiches in ein Raster (hier 20x20x3 Schritte)
- 5 c) Berechnung der kernel-densities D_{dis} der PCA-Fälle und D_{nondis} der nPCA-Fälle für jeden Rasterpunkt nach z.B. Härdle 2003, wobei ein Gauss-Kernel verwendet wird, und die Liniebreite gemäß der im Zitat angegebenen „Thumbs-Rule“ berechnet wird.
(Zitat: Härdle W, Simar L: Applied Multivariate Statistical Analysis. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2003, S. 25 ff.)
- 10 d) Ermittlung der Quotienten $D_{\text{dis}}/(D_{\text{dis}}+D_{\text{nondis}})$ für jeden Rasterpunkt.
- e) Erstellung der 3D-Grafik oder der 2D-Grafikschichten Grafikschichten mit einem geeigneten Computerprogramm

Dem Messwerten wird auf der zum Prostatavolumen zugehörigen Dichteschicht >45 ccm der Dichtebereich 0.18 – 0.27 zugeordnet.

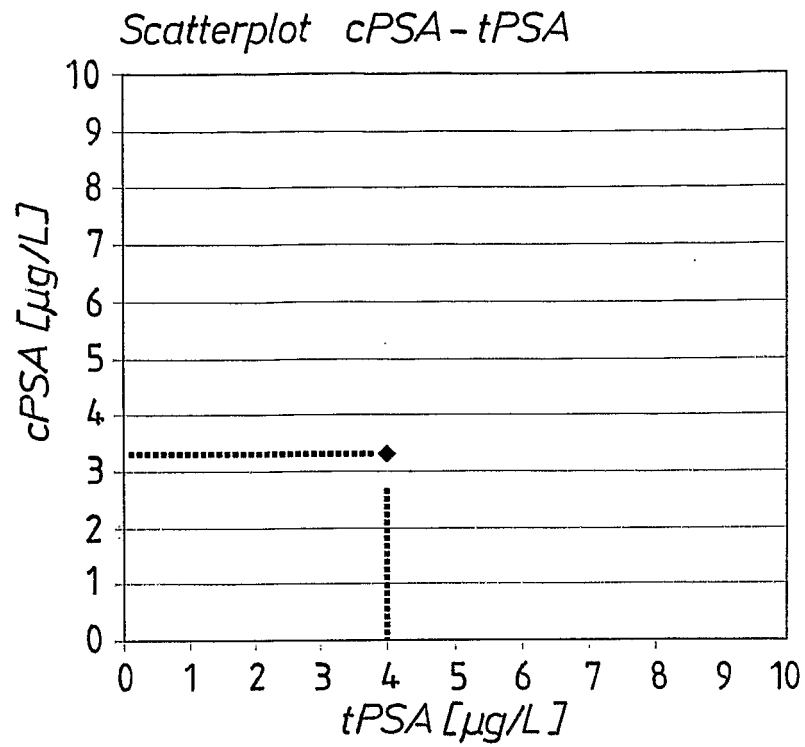
- 15 (4) Dem Dichtebereich entspricht ein positiver Vorhersagerwert von 18-27% für den Patienten, an einem Prostatakarzinom erkrankt zu sein (bei gleichen Tumormarkerwerten deutlich geringer als im Ausführungsbeispiel 1).

Patentansprüche

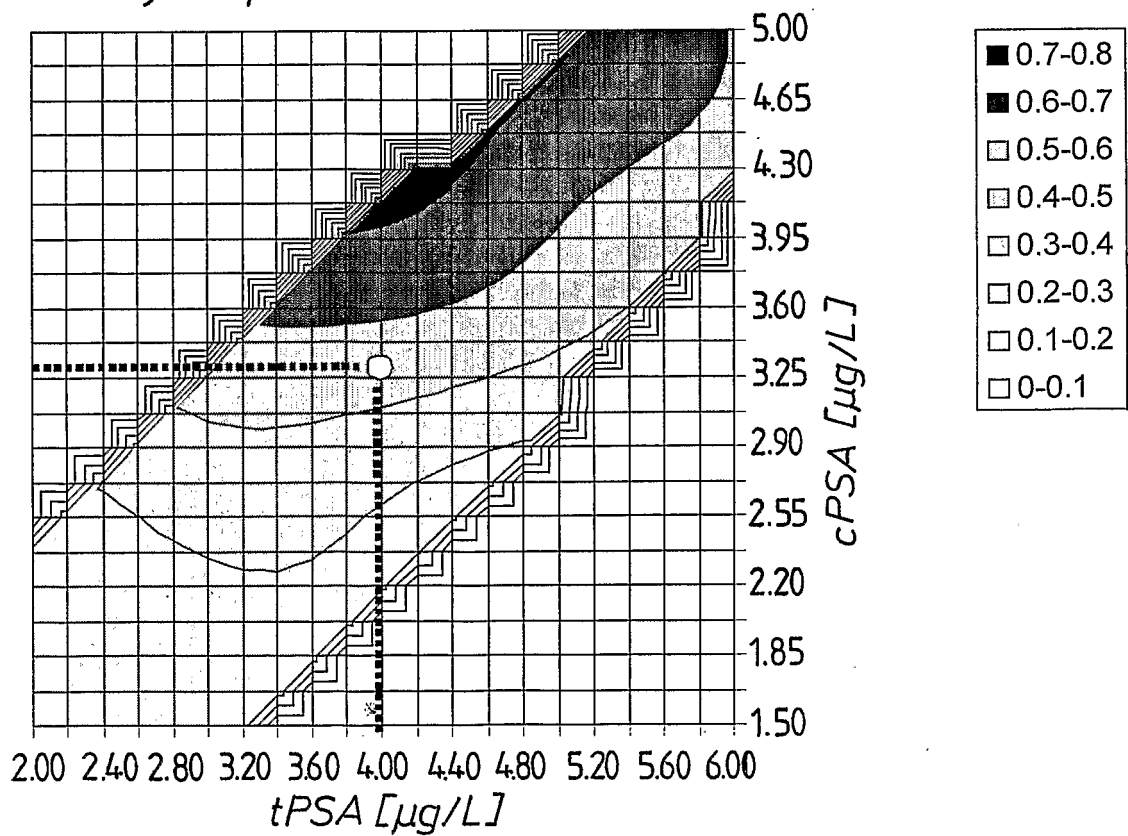
1. Verfahren zur patientenspezifischen Zuordnung eines Risikos, an einer Krankheit erkrankt zu sein, anhand von n Indikatorstoffen aus Körperflüssigkeiten, dadurch gekennzeichnet, dass
 - 5 a) $n > 1$ ist,
 - b) die Messwerte $x_{i,pat}$ des Patienten von n Indikatorstoffen ($i=1, \dots, n$) in einem n -dimensionalen Koordinatensystem aufgetragen werden, so dass sich der Punkt $(x_{1,pat}, x_{2,pat}, \dots, x_{n,pat})$ ergibt,
 - 10 c) in dem Koordinatensystem innerhalb des durch die Wertebereiche der einzelnen Indikatorstoffe aufgespannten Raumes Kurven oder Flächen berechnet werden, die Funktionen g für den Indikatorstoff k in Abhängigkeit von den restlichen $n-1$ Indikatorstoffen ($1, \dots, k-1, k+1, \dots, n$) darstellen und sich dadurch auszeichnen, dass sie Kurven oder Flächen gleicher Funktionswerte y einer Funktion $y = f(x_1, x_2, \dots, x_n)$ sind, wobei sich die Funktion y aus dem
15 Quotienten aus den mittels kernel-density-Methodik berechneten Dichteflächen für (i) erkrankte Patienten und (ii) der Summe aus erkrankten und nichterkrankten Patienten einer in dem n -dimensionalen Koordinatensystem aufgetragenen Studienpopulation ergibt,
 - d) aus der Gesamtheit der berechneten Kurven oder Flächen eine Subgruppe mit p
20 Kurven oder Flächen ausgewählt wird,
 - e) dem Punkt $(x_1, x_2, \dots, x_n)$ ein Wert zwischen den durch die beiden nächstgelegenen Kurven oder Flächen der Subgruppe repräsentierten Funktionswerten zugeordnet wird und dieser zugeordnete Wert einem bestimmten Risiko an einer Krankheit erkrankt zu sein entspricht.
- 25 2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der zugeordnete Wert in Schritt e) der Mittelwert zwischen den Funktionswerten ist.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Studienpopulation in Schritt c) eine solche ist, wie sie üblicherweise zur Festlegung von Cut-Off-Werten für die einzelnen Indikatorwerte zur Diagnostik der Krankheit verwendet wird.

4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Krankheit Prostatakarzinom ist und die Indikatorstoffe cPSA oder tPSA oder fPSA oder andere molekularen Formen von PSA (z.B. BPSA, proPSA, intact-PSA, PSA-API, PSA-ACT, PSA-alpha-2M) oder Rechengrößen aus beliebigen Kombinationen dieser molekularen PSA-Formen aus dem Blutserum verwendet werden.
5
5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass zusätzlich weitere Glättungsverfahren, Wichtungsverfahren sowie Verfahren zur Ausreißerkontrolle bei der Berechnung nach der kernel-density-Methodik in Schritt c) zur Anwendung kommen.
- 10 6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass statt der Indikatorstoffe andere Parameter, die spezifisch mit der Tumorerkrankung verbunden sind, in eine gleichartige die Auswertung einbezogen werden, wobei jedoch mindestens ein Indikatorstoffe in die Analyse eingeht.
- 15 7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass die in Anspruch 1 genannte Funktion y eine Modellfunktion für den Krankheitszustand ist, die sich anhand nichtlinearer Regressionsverfahren unter Verwendung der in dem $(n+1)$ -dimensionalen Koordinatensystem aufgetragenen Studienpopulation berechnen lassen, wobei die zusätzliche Dimension den Krankheitszustand anhand zweier Zustände 0 (nicht an Krankheit erkrankt) und 1 (an Krankheit erkrankt) oder in anderer, gleichartiger Weise
20 darstellt. (Achtung, dieses Verfahren nach Anspruch 7 könnte z.T. als bereits bekannt kritisiert werden, obwohl eine Veröffentlichung meines Wissens nicht vorliegt)
8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass die Funktionen g Polynome m -ten Grades für den Indikatorstoff k (k beliebig aus $1, \dots, n$) in Abhängigkeit von den restlichen $n-1$ Indikatorstoffen $(1, \dots, k-1, k+1, \dots, n)$ darstellen.

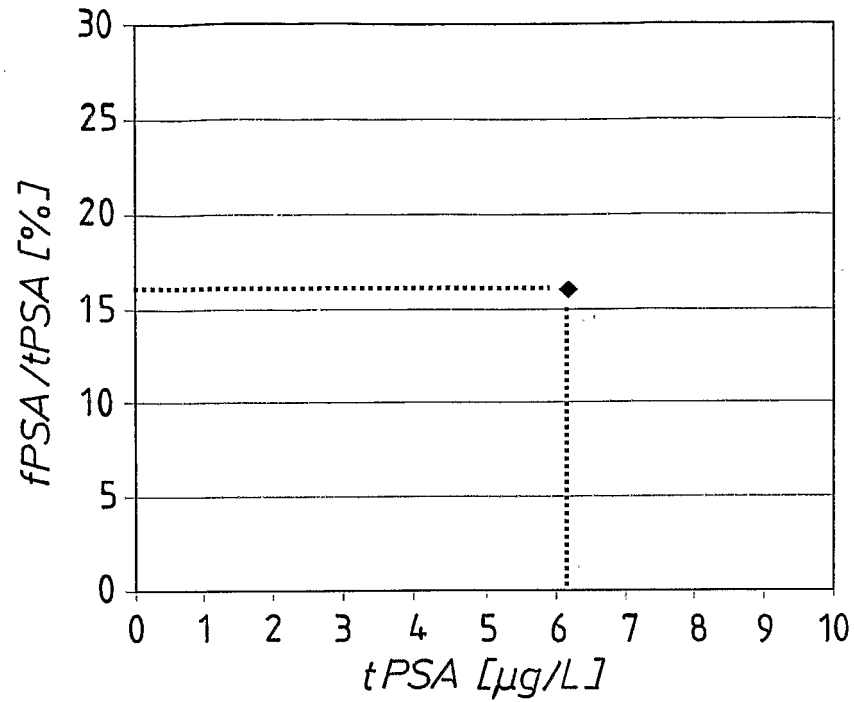
- 1/4 -

Fig. 1**Fig. 2**

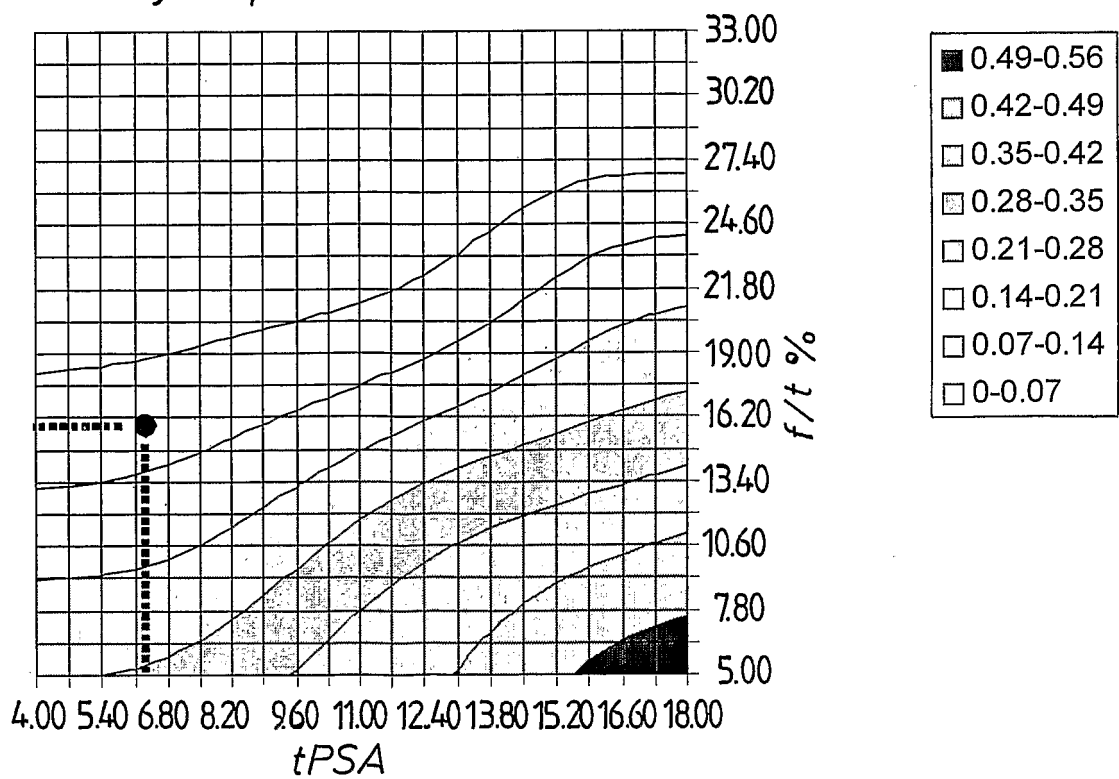
density map



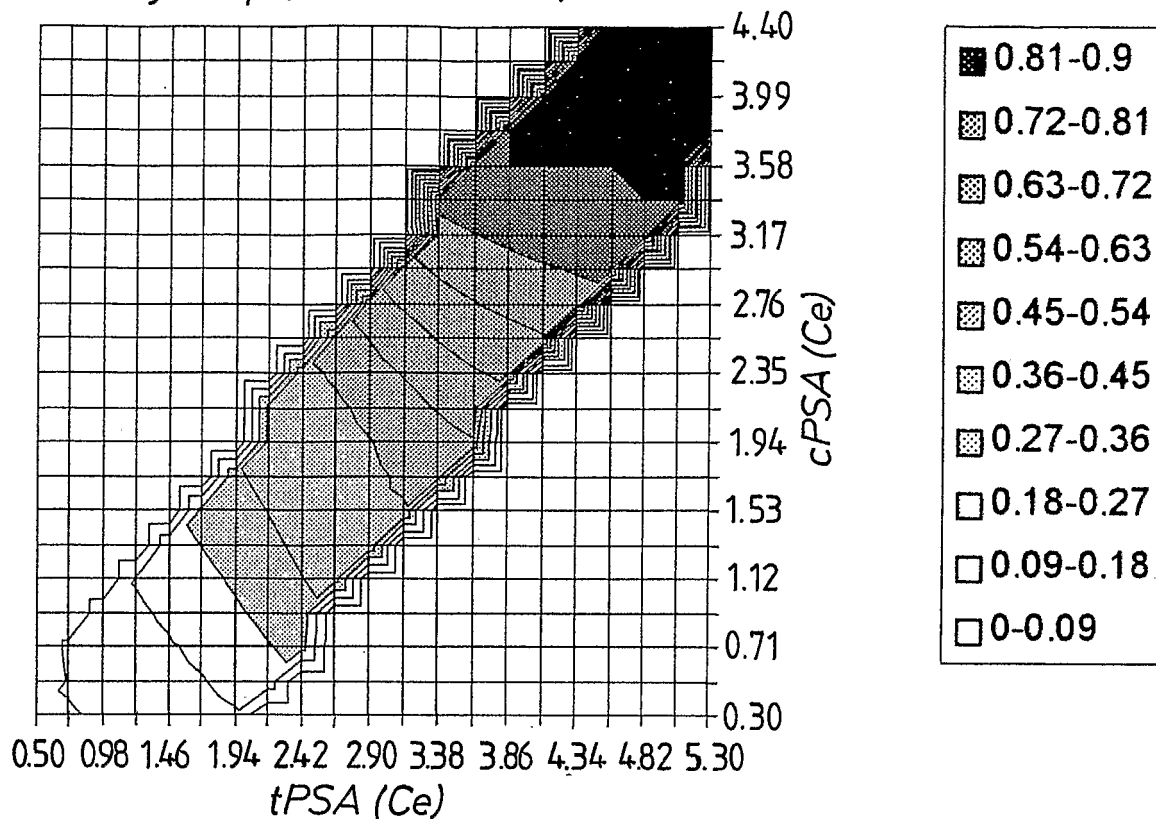
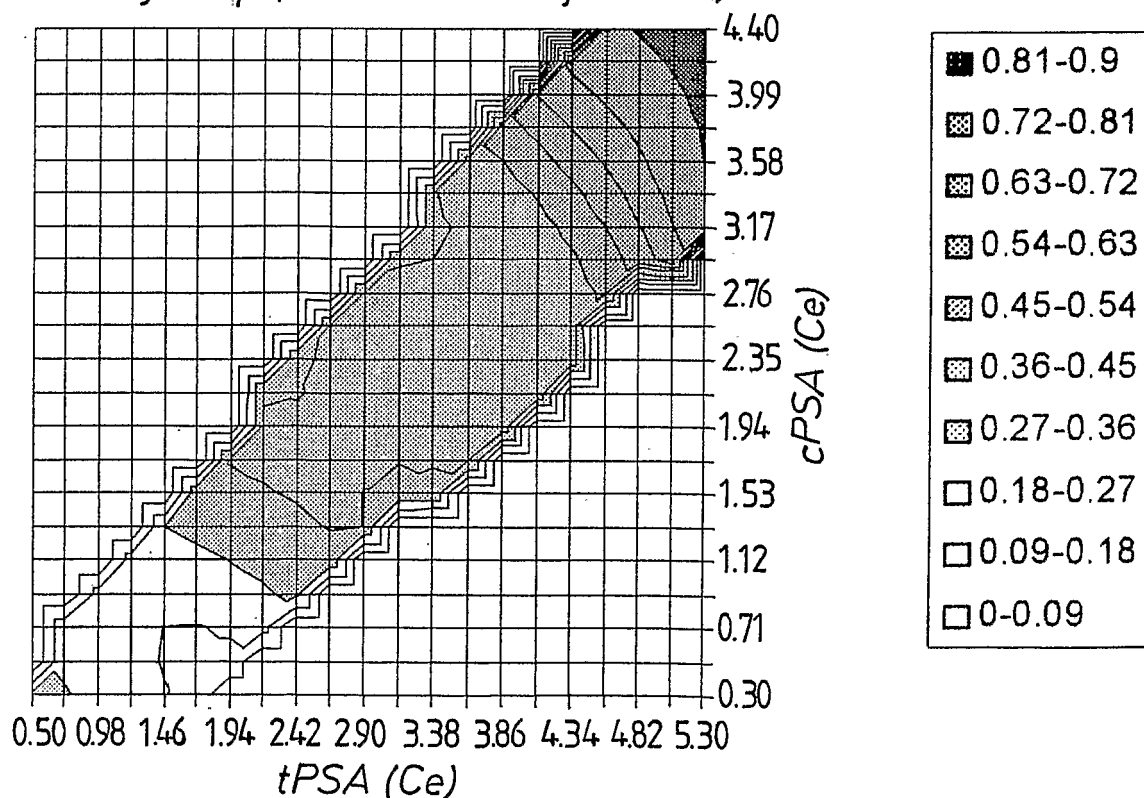
- 2 / 4 -

Fig. 3Scatterplot $fPSA/tPSA - tPSA$ **Fig. 4**

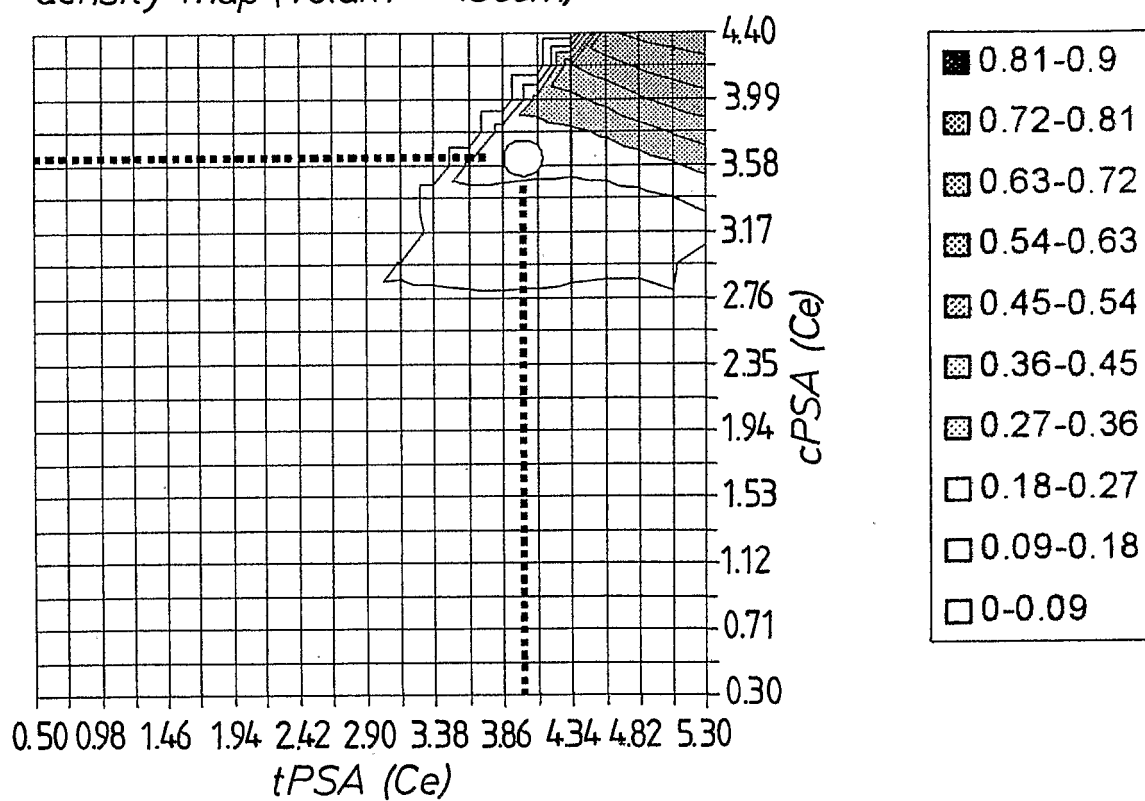
density map



- 3 / 4 -

Fig. 5a*density map (volum < 30 ccm)***Fig. 5b***density map (volum >= 30 ccm, < 45 ccm)*

- 4 / 4 -

Fig. 5c*density map (volum $\geq 45\text{ccm}$)*

专利名称(译)	基于标记值使用密度图的方法，以诊断患有疾病，特别是肿瘤的患者		
公开(公告)号	EP1751684A2	公开(公告)日	2007-02-14
申请号	EP2005748183	申请日	2005-06-01
[标]申请(专利权)人(译)	拜尔健康护理有限责任公司		
申请(专利权)人(译)	拜耳医药保健公司		
当前申请(专利权)人(译)	西门子医疗诊断GMBH		
[标]发明人	BUTZ HERMANN KELLER THOMAS		
发明人	BUTZ, HERMANN KELLER, THOMAS		
IPC分类号	G06F19/00 G01N33/68 G01N33/574 A61B5/00 G01N33/50		
CPC分类号	G01N33/57434		
优先权	102004027429 2004-06-04 DE		
其他公开文献	EP1751684B1		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

本发明涉及一种基于标记值，特别是肿瘤标记物和其他指示物质和值使用密度图的方法，以便诊断患有疾病，特别是肿瘤疾病，最特别是前列腺癌的患者。