

„PSA Alert“

Neues Verständnis / Umbruch

Zur Diagnose des Prostata-Karzinoms (PCa) auf der Basis des Serumgehalts an Prostata-spezifischem Antigen (PSA)

Version: 03.01.2010

Hans-Heinrich Glättli, dipl. Phys. ETH

Kürzest-Fassung: Teil I (Grundlagen)

Das neue Auswerte-Verfahren basiert auf dem Verständnis, dass der Serum-Gehalt an PSA aus Beiträgen durch BPH (Benigne Prostata-Hyperplasie) und PCa resultiert. Das neue Verfahren gestattet, diese beiden Beiträge quantitativ und in ihrer Abhängigkeit von der Zeit zu erkennen; bedienerfreundliche Software unterstützt Diagnose und Prognose mittels auf einen Blick erfassbarer Graphiken.

1. Der unverstandene PSA-Wert

Schon seit längerer Zeit ist der PSA-Wert zum Objekt eines Glaubenskrieges geworden, der bald wichtiger zu werden scheint als der PSA-Wert selbst. Grund dazu ist die bisher falsche Auswertung von Messungen dieser Grösse. Sogar ihr Tod wurde verkündet (Ref. [5]). Als Grund sollte der folgende falsche Doppelvorwurf dienen:

1.1. Der falsche Doppelvorwurf

Der PSA-Wert soll als Tumor-Marker weder sensitiv, noch spezifisch sein, d.h. er soll weder Kranke mit hoher Treffsicherheit als Kranke, noch Gesunde einigermaßen sicher als Gesunde erkennen. – Im folgenden werden wir ein neues Verfahren inklusive Software kennen lernen, das sich ein besseres Verständnis des PSA-Wertes zunutze macht und letzteren sogar zu einem ausserordentlichen Tumor-Marker werden lässt. Weil die Schritte dazu von unglaublicher Einfachheit sind, möchte der Schreiber in diesem Schriftstück die dazu erforderliche kurze Entdeckungsreise gleich nochmals zusammen mit Lesern von vorne beginnen:

1.2. Eine alte Erkenntnis wird neu formuliert

Betreffend den PSA-Wert findet man die folgende Aussage wohl seit bald etwa 20 Jahren und derart häufig, dass sich eine Quellenangabe erübrigt:

Sowohl Benigne Prostata-Hyperplasie (BPH), als auch PCa können den PSA-Serumspiegel erhöhen. (1a)

Gegen die obige Feststellung (1a) hat noch niemand Einspruch erhoben und auch der Schreiber hat keinerlei Anlass an ihrer Wahrheit zu zweifeln. Wir modifizieren sie jedoch zwecks erhöhter Klarheit sprachlich ein wenig, ohne dass ihre Substanz deswegen auch nur im geringsten verändert wird; die neue Fassung lautet:

Der einzig direkt der Messung zugängliche PSA-Gesamtwert setzt sich aus zwei Beiträgen PSA_{BPH} (herrührend von BPH) und PSA_{PCa} (herrührend von PCa) zusammen. (1b)

1.3. Ein richtiger neuer Schluss aus der alten Erkenntnis

Bisher zog man aus der alten Erkenntnis den falschen Schluss gemäss 1.1.

Neu sagen wir uns: Wenn der einzig der Messung zugängliche PSA-Gesamtwert aus zwei Komponenten besteht, so müssen wir unbedingt genaueres hierüber erfahren: Wir dürfen doch nicht aus der **Gesamtzahl** von z.B. 100 Stück zu einem Dessert verwendeter Heidelbeeren und Tollkirschen herausfinden wollen, ob diese Nachspeise sich nur für einmaligen, oder gegebenenfalls auch für mehrmaligen Genuss eignet!

1.4. Wie erfahren wir etwas über diese PSA-Komponenten?

Weil sich diese beiden Beiträge weder chemisch, noch physikalisch voneinander unterscheiden lassen, hilft uns auch keine physikalische oder chemische Analyse und müssen nach neuen Unterscheidungsmöglichkeiten Ausschau halten.

Wir wissen z.B. von sehr einfachen Lebewesen, dass sich deren Zellen in fixen Intervallen teilen, wobei man kein Endziel in Form eines zu bildenden Organismus erkennen kann. Ein derartiges Verhalten bewirkt exponentielles Wachstum in bezug auf die Zeit. Auch BPH scheint einem mangelhaften Bauplan zu folgen. Wir versuchen uns deshalb einmal vorzustellen, dass das Wachstum sowohl von BPH, als auch von PCa durch eine Exponentialfunktion beschrieben wird, was vorerst einmal einer kühnen Annahme entspricht, deren Berechtigung noch zu beweisen ist.

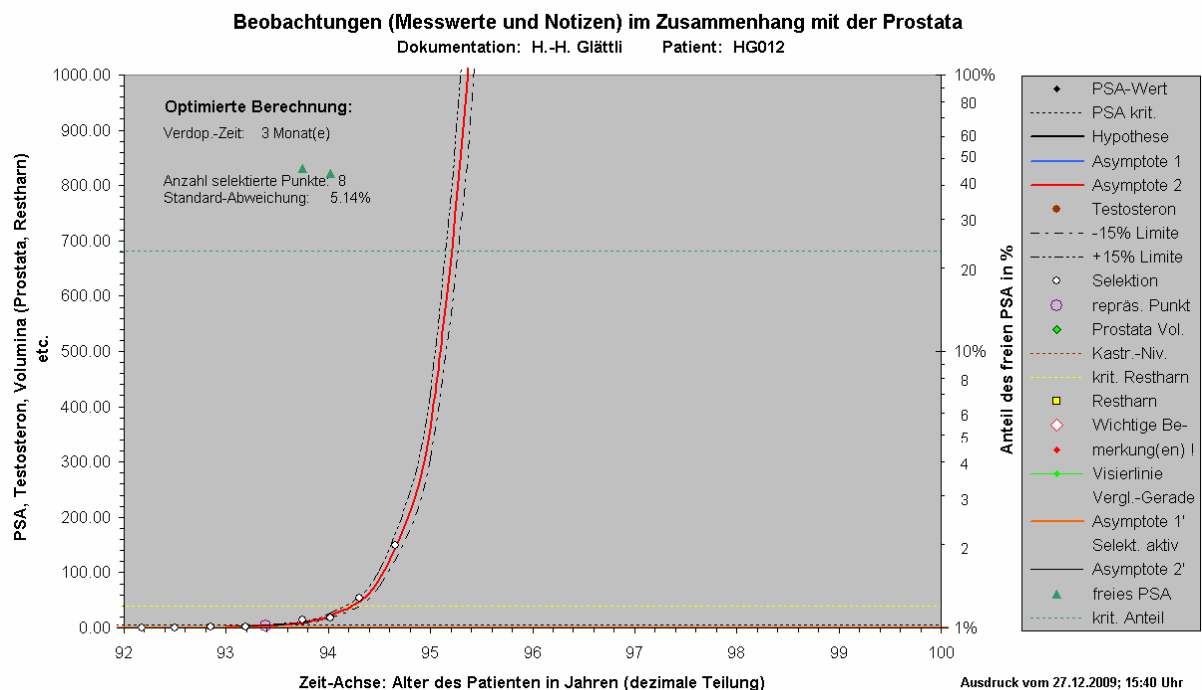
Die Attraktivität dieser Hypothese liegt in der Einfachheit der Exponentialfunktion: Lediglich drei Bestimmungsstücke reichen, um in einem speziellen Fall eine derartige Funktion eindeutig festzulegen: Es genügen z.B. ein Punkt (vorgegeben durch den PSA-Wert und das dazugehörige Alter und die dazugehörige Verdoppelungszeit (Die Natur versucht immer einfach zu sein!).

Wir wissen auch, dass sich BPH im Vergleich zu PCa merklich langsamer entwickelt, d.h. es könnte uns hier ein Unterscheidungsmerkmal zur Verfügung stehen.

Natürlich werden wir die Zweckmässigkeit dieser Annahme als erstes sofort nachkontrollieren, bevor wir zu weiteren Spekulationen ansetzen und ggf. auf Glatteis landen.

1.5. Sind PSA_{BPH} und PSA_{PCa} exponentiell von der Zeit abhängig?

Diese Überprüfung nehmen wir der Einfachheit halber mithilfe graphischer Darstellungen vor; Bild 1 zeigt einen ersten Fall, bei welchem BPH sicher nicht mitspielen kann:



Zeitliches Verhalten des PSA-Wertes bei Rezidiv nach Radikal-Prostatektomie
Bild 1

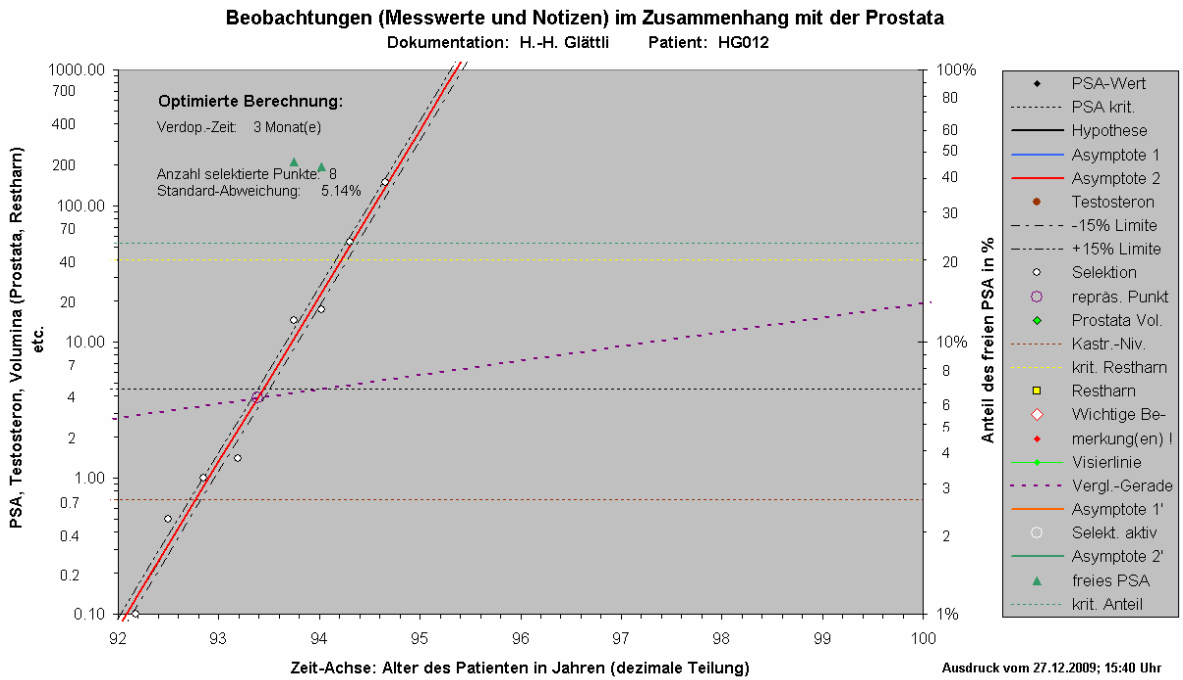
Verwendet wurde die weitverbreitete Darstellung mit linearen Skalen entlang beider Achsen. Die den PSA-Verlauf darstellende, immer steiler ansteigende rote Kurve entspricht weitgehend dem, was im Fall einer Exponentialfunktion allgemein zu erwarten ist. Für eine genauere Prüfung, müssten die Werte aber rechnerisch überprüft werden, was zu einem grösseren Aufwand führen würde, da ein genügend genaues Abschätzen der numerischen Werte im Bereich niedriger PSA-Werte nicht möglich ist.

Es gibt aber ein viel besseres Mittel zum raschen Überprüfen, ob eine Exponentialfunktion vorliegt: Man wählt eine einfach-logarithmische Darstellung!

In derartigen Graphiken weist die horizontale Zeitachse wiederum eine lineare Teilung auf; entlang der senkrechten PSA-Achse findet man jedoch eine logarithmische Skala. Dies führt dazu, dass eine Exponentialfunktion durch eine Gerade abgebildet wird, was von Auge ausserordentlich rasch und sicher zu erkennen ist.

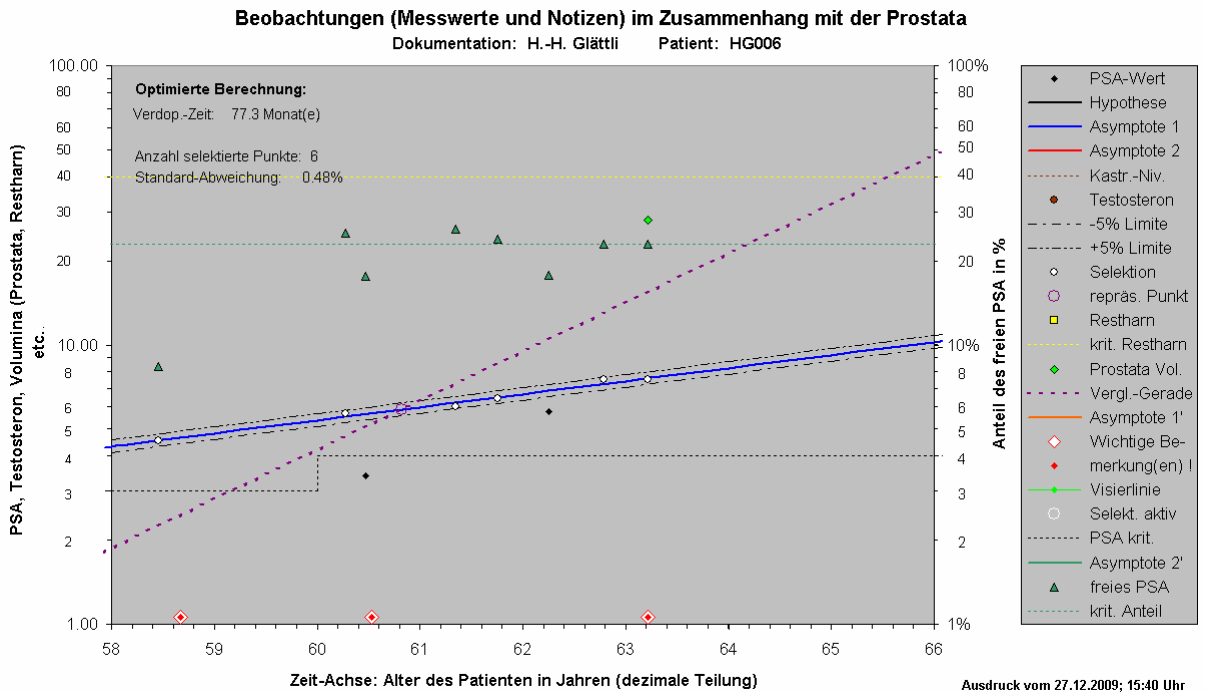
Gleichzeitig lassen sich die PSA-Werte über den gesamten Bereich optisch mit konstantem relativem Auflösungsvermögen erfassen, was bei linearen Skalen entlang beider Achsen nicht möglich ist und einen schweren Nachteil darstellt.

Bild 2 zeigt nochmals dieselben Verhältnisse wie in Bild 1 auf die neue, besser geeignete Art und Weise; man beachte den Bereich von .1 ng/ml bis beinahe 150 ng/ml:



Dasselbe Verhalten wie in Bild 1, jedoch in einfach-logarithmischer Darstellung
 Bild 2

Bild 3 zeigt noch einen ersten Fall von BPH; dass es sich hierbei wirklich um BPH handelt wird durch drei negative Biopsien bewiesen, auf welche die drei rot-weiss-roten Hinweismarken nahe dem unteren Diagrammrand aufmerksam machen.



Zeitliches Verhalten des PSA-Gesamtwertes wenn lediglich BPH dazu beiträgt
 Bild 3

Wiederum ist die eine Exponentialfunktion darstellende Gerade als solche äusserst rasch und eindeutig zu erkennen! deren Steilheit ist ein direktes Mass für die Verdoppelungsfrequenz, d.h. für die Anzahl Verdoppelungen pro Jahr.

Sie steht in einer sehr einfachen Beziehung zur Verdoppelungszeit in Monaten:

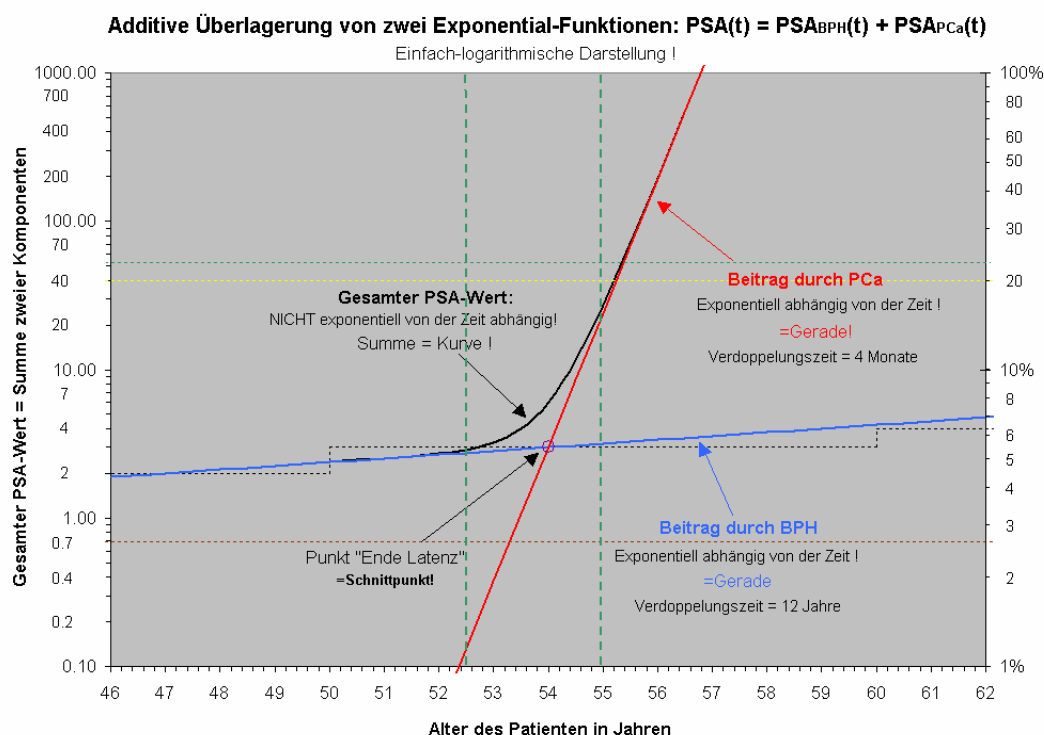
Verdoppelungsfrequenz pro Jahr. = 12 / Verdoppelungszeit in Monaten (2)

Alle Messpunkte liegen unverkennbar innerhalb eines Bereiches von $\pm 5\%$ der durch Ausgleichsrechnung als wahrscheinlichste Darstellung des Verlaufs der PSA-Werte ermittelten Kurve: Die gutartige Vergrößerung der Prostata folgt also gemäss ihrer Natur offensichtlich ebenfalls eindeutig einer exponentiellen Abhängigkeit von der Zeit.

1.6. Wie sieht die Summe von zwei Exponentialfunktionen aus?

Im nächsten Schritt wollen wir uns eine Vorstellung davon verschaffen, wie die Summe von zwei Exponentialkurven aussehen kann: Sie wird uns helfen, rasch die wichtigsten Merkmale von Sequenzen gemessener PSA-Gesamtwerte zu erkennen,

Bild 4 zeigt ein solches Beispiel, das die Software des Verfassers erstellt hat:



Summe von zwei Exponential-Funktionen in einfach-logarithmischer Darstellung
Bild 4

Die Summe (schwarze Kurve) zweier Exponentialfunktionen (blaue und rote Gerade) wird nicht mehr durch eine Gerade dargestellt und entspricht deshalb auch nicht mehr einer Exponentialfunktion!

Eine Gerade bedeutet also, dass nur eine einzige exponentiell verlaufende Komponente vorliegt, eine nach oben konkave Linie weist auf das Vorhandensein von zwei derartigen Komponenten hin.

Wir erkennen folgendes: Weit links des Schnittpunktes der blauen und roten Geraden fällt die schwarze Summenkurve mit der blauen Geraden zusammen; weit rechts vom Schnittpunkt, den wir vorläufig einmal mit der Bezeichnung „Ende Latenz“ versehen haben, fällt die schwarze Summenkurve mit der roten Geraden zusammen.

Dazwischen befindet sich ein durch zwei grüne gestrichelte Geraden eingegrenzter Streifen, mit dem es folgende Bewandnis hat: Nur innerhalb dieses Streifens wirken sich beide Komponenten, wie sie durch die blaue und die rote Gerade dargestellt werden, auf die schwarze Summenkurve aus!

Wenn wir diese letztere in die beiden Komponenten zerlegen wollen, so kann dies nur innerhalb dieses Streifens möglich und erforderlich sein und die rechnerische Analyse wird nur in diesem Bereich ein nicht-triviales Resultat liefern: Nur in diesem schmalen Fenster können wir zurück in die Vergangenheit zu blicken, und/oder (nach vorne gerichtet) die Zukunft erahnen.

Wenn wir früh genug vorsorglich den Verlauf des PSA-Wertes überwachen, werden wir ein exponentielles Verhalten feststellen, und gleichermassen werden wir (wieder) ein exponentielles Wachstum antreffen, wenn wir sehr spät mit Messen beginnen oder unsere Beobachtung ohne Einsatz einer Therapie genügend lange fortsetzen. Mit anderen Worten heisst dies auch, dass im Falle des Auftretens einer neueren kürzeren Verdoppelungszeit diese letztere bald dominant wird und die bisherige Erinnerung an die Vergangenheit auslöscht.

1.7. Einen beobachteten PSA-Verlauf analysieren

Natürlich ist es nicht unser Ziel, aus den in der Regel gar nicht direkt beobachtbaren Verläufen der einzelnen Komponenten den resultierenden PSA-Wert zu ermitteln: Solches geschieht ja in unserem Körper dauernd und automatisch; viel mehr möchten wir aus einer Reihe von Messungen des PSA-Gesamtwertes auf die sich darin ausdrückenden, von BPH und/oder PCa herrührenden Komponenten schliessen.

Dank besonderer mathematischer Eigenschaften von Exponentialfunktionen ist dies eindeutig möglich und das Verfahren hierzu ist sogar relativ einfach, obwohl es nicht in wenigen Sätzen beschrieben werden kann. Es benötigt aber einige Rechenleistung und erfordert hierzu entsprechende Software, mit welcher der Schreibende sein hier dargestelltes Verfahren ergänzt und dadurch dessen praktischen Einsatz ermöglicht hat. Auf eine Beschreibung soll an dieser Stelle aus Platzgründen verzichtet werden.

1.8. Die mögliche Ursache eines exponentiellen PSA-Anstiegs

Was uns jetzt noch für den praktischen Einsatz fehlt, ist die Möglichkeit auf die Ursache eines exponentiellen Anstiegs des PSA-Wertes zu schliessen, um dadurch möglichst beobachterunabhängige Hinweise zu erhalten, ob PCa involviert ist und deswegen therapeutischen Massnahmen angezeigt sind.

Zu derartigen Schlüssen führen uns Überlegungen der folgenden Art:

Damit PCa nachweisbar ist, muss ein minimaler Volumenanteil von Krebszellen gemessen am Volumen der Prostata vorliegen, wozu ein Karzinom nach bisherigen Kenntnissen etwa 28 bis 30 Verdoppelungszeiten benötigt. Dies ist nur dann möglich, wenn die zuletzt festgestellte Verdoppelungszeit nicht länger als ein kritischer Wert ist, den die Software aus dem Volumen der Prostata und der Differenz von aktuellem Alter des Patienten und dem Pubertätsalter errechnet. Dieser Wert wird in Form einer violetten, gestrichelten Vergleichsgerade mit entsprechender Steigung in die Graphiken eingezeichnet. Eine Gerade mit geringerer Steilheit wird blau oder grün eingezeichnet und deutet auf BPH, eine steiler ansteigende Gerade erscheint orange oder rot und ist als möglicher Hinweis auf PCa zu werten.

Diese Vergleichsgerade und entsprechende Interpretationen wurden bereits in die als Beispiele dienende Bilder 2 und 3 eingeschmuggelt: Sie sollen den Leser ein wenig darauf vorbereiten, was alles sich noch aus dem neuen Verständnis des PSA-Wertes herausholen lässt oder sich daraus entwickeln könnte (Siehe hierzu Ref. [5]). In Teil II werden wir einer Reihe von kommentierten Beispielen aus der Praxis begegnen und dabei regelmässig Angaben über ermittelte Verdoppelungszeiten erfahren, was zu den grössten Verdiensten des neuen Verfahrens gehört.

„PSA Alert“

Neues Verständnis / Umbruch

Zur Diagnose des Prostata-Karzinoms (PCa) auf der Basis des Serumgehalts an Prostata-spezifischem Antigen (PSA)

Version: 03.02.2010

Hans-Heinrich Glättli, dipl. Phys. ETH

Kürzest-Fassung: Teil II (Praxis)

Das neue Auswerte-Verfahren basiert auf dem Verständnis, dass der Serum-Gehalt an PSA aus Beiträgen durch BPH (Benigne Prostata-Hyperplasie) und PCa resultiert. Das neue Verfahren gestattet, diese beiden Beiträge quantitativ und in ihrer Abhängigkeit von der Zeit zu erkennen; bedienerfreundliche Software unterstützt Diagnose und Prognose mittels auf einen Blick erfassbarer Graphiken.

2. Einführung zu den Beispielen aus der Praxis

Im folgenden werden einige charakteristische Beispiele aus der Praxis gezeigt.

Es sei nochmals darauf aufmerksam gemacht, dass die in den Diagrammen für Geraden und Kurven verwendeten Farben nicht auf beliebiger Wahl oder Zufall beruhen: Sie sind vielmehr mit automatischen Diagnosevorschlägen verbunden: blau und grün weisen in Richtung BPH, orange und rot deuten auf PCa. Da die entsprechenden Kriterien mit experimentell zu bestimmenden Faktoren verbunden sind, sind in nächster Zeit mit fortschreitender Erfahrung noch einige kleinere Korrekturen zu erwarten.

Als kurze Rückblende auf den ersten Teil sei nochmals erwähnt, dass für den Fall, in welchem sich die Messpunkte innerhalb eines natürlichen Verlaufs entlang einer imaginären Gerade aufreihen, mit einer einzigen Komponente zu rechnen ist, die einen exponentiellen Anstieg des PSA-Wertes bewirkt. Eine nach oben konkave Kurve lässt auf zwei gleichzeitig erkennbare exponentielle Anstiege schliessen.

Nebst der Analyse der Entwicklung des PSA-Wertes in bezug auf zwei Komponenten ermöglicht das neue Verfahren eine Aussage von besonderer Wichtigkeit: Für jede nachgewiesene Komponente wird noch die dazugehörige Verdoppelungsfrequenz (bzw. die Verdoppelungszeit) bestimmt und zwar nicht eine bedeutungslose Pseudo-Verdoppelungszeit, sondern ein Charakteristikum, wie es sich z.B. am Anfang von BPH oder wie es z.B. sich nach einem Übergang in Form einer Kurve zu einer neuen (höheren) Verdoppelungsfrequenz im Fall von PCa für einige Zeit einstellt.

Im Falle von Messpunkten entlang einer Geraden ist die Bestimmung der Verdoppelungsfrequenz oder –zeit einfach: Wir legen mithilfe der zu minimisierenden Summe der Quadrate über den Abweichungen der Messpunkte die am besten passende Gerade und ermitteln deren Steigung mithilfe einer Gleichung/Formel, die freundlicherweise in diesem (und nur in diesem!) Fall tatsächlich eingesetzt werden darf, um die massgebende Verdoppelungsfrequenz oder –zeit zu erhalten.

Haben wir eine Kurve zu erwarten, so ist das Vorgehen ein wenig komplizierter: Etwas vereinfacht erklärt, müssen wir durch die vorliegenden Messpunkte wiederum mit der oben angedeuteten minimisierten Summe der Quadrate über den Abweichungen der Messpunkte von der „idealen“ Linie eine glatte Kurve erzeugen, und hernach diese Kurve in zwei Exponentialfunktionen zerlegen.

Auf diese Weise erhalten wir zwei Geraden, für welche wir aus ihren Steigungen wiederum die dazugehörigen Verdoppelungsfrequenzen, bzw. -Zeiten berechnen können, um daraus automatisch Vorschläge zur medizinischen Interpretation abzuleiten.

Wir wollen an dieser Stelle nicht auf alle Details des anzuwendenden Verfahrens eingehen: Es würde allein viel mehr Seiten füllen, als der ganze hiermit vorliegende Bericht; wir schauen uns lieber einige Beispiele aus der Praxis an.

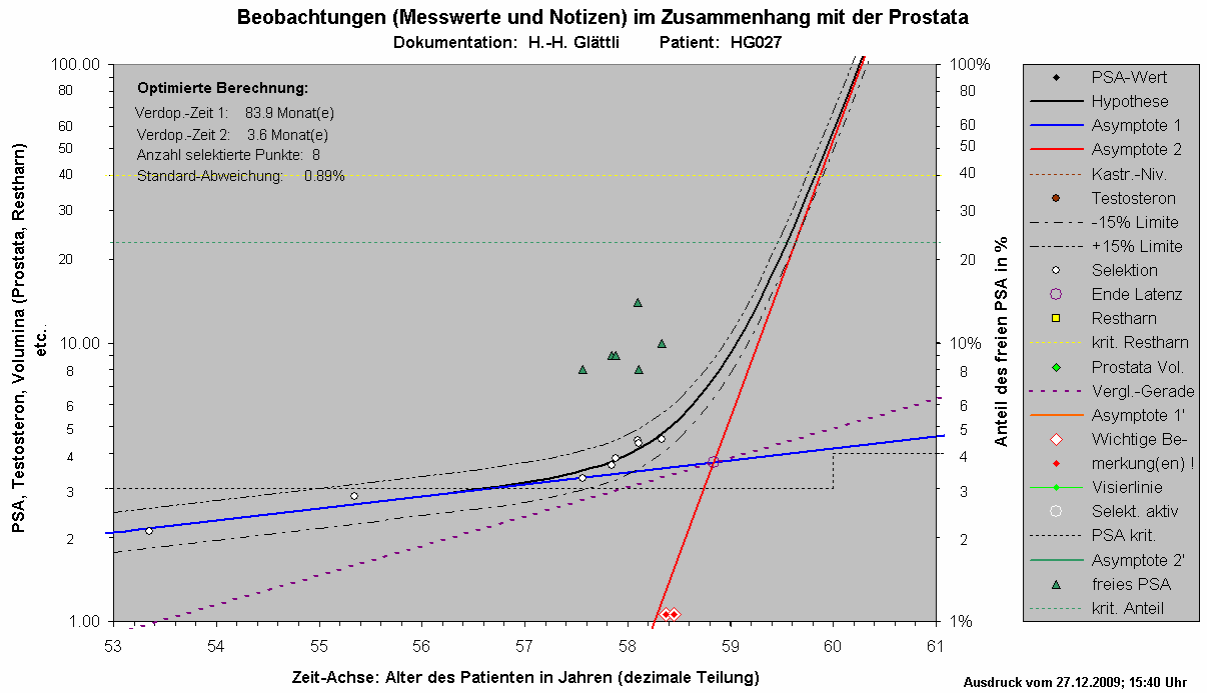
Die Beispiele selbst stellen bei weitem keinen vollständigen Katalog der möglichen Fälle dar: Teilweise entsprechen sie relativ häufig anzutreffenden Beobachtungen, teilweise handelt es sich um seltenere Fälle, die einer Begriff von der Vielfalt der leicht interpretierbaren Erscheinungen geben sollen.

Das Verfahren samt Software dürfte derzeit auch noch nicht am Ende des Erfassens aller Möglichkeiten angelangt sein: Gegenwärtig laufen z.B. noch Studien, die sich mit systematischen Effekten befassen, die Streuungen vortäuschen können.

2.1 und 2.2 Zwei im ersten Teil enthaltene Beispiele aus der Praxis

Zwei einfache Beispiele aus der Praxis sind bereits in Bild 1 und 2, sowie in Bild 3 des ersten Teils enthalten und werden auch daselbst kommentiert.

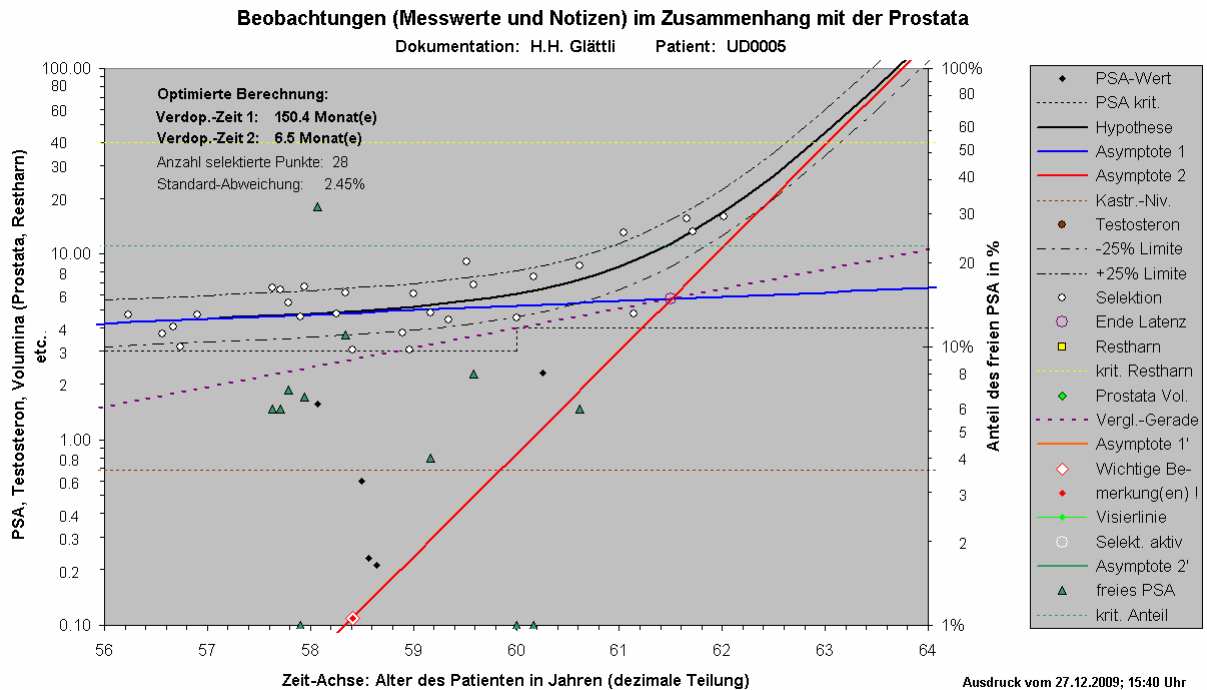
Bild 5 zeigt einen dritten, wesentlich interessanteren Fall:



Früherkennung eines Prostata-Karzinoms
Bild 5

Innerhalb weniger Monate nach dem zufälligen Überschreiten des altersabhängigen Grenzwertes nach Ref. [4] lässt die rote Gerade die Wahrscheinlichkeit eines Prostata-Karzinoms mit einer eher etwas kurzen Verdopplungszeit von 3.6 Monaten erkennen. Die beiden rot-weiss-roten Doppelrauten weisen auf zwei nachfolgende, wichtige Vermerke in der Tabelle für Messwerte und für Notizen: Eine positive Biopsie und die Radikal-Prostatektomie als kurative Therapie.

Bild 6 zeigt einen weiteren gleich gelagerten Fall von Früherkennung:

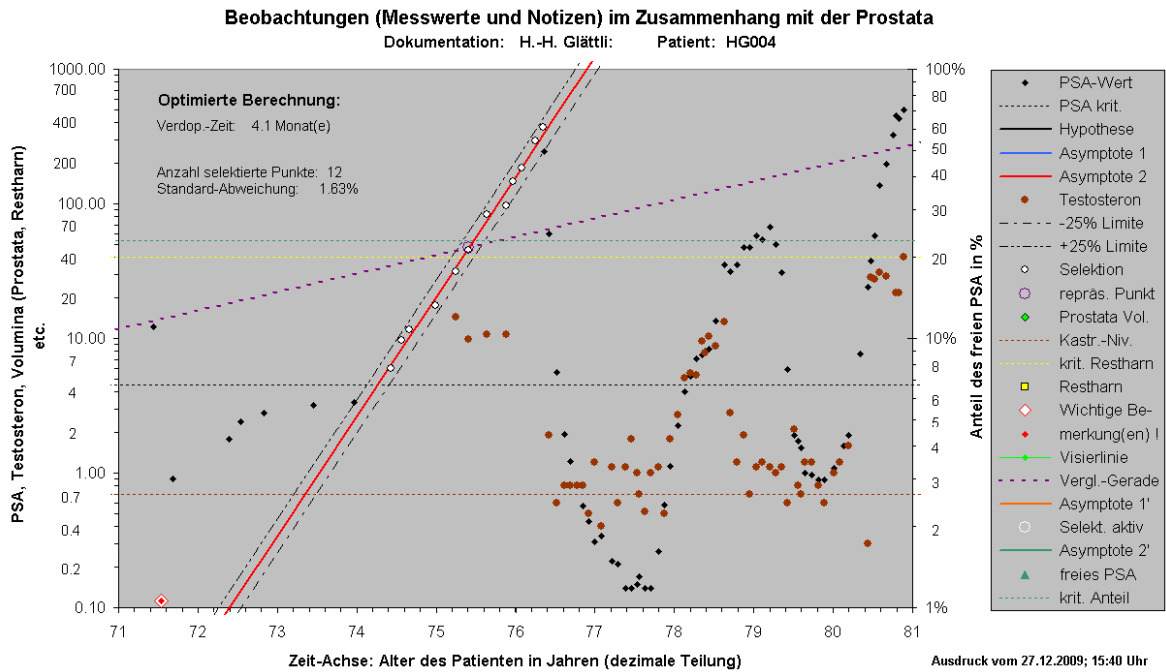


Früherkennung eines Prostata-Karzinoms
Bild 6

Dieses Beispiel zeigt, wie gut die Software stark streuende Messungen verarbeitet.

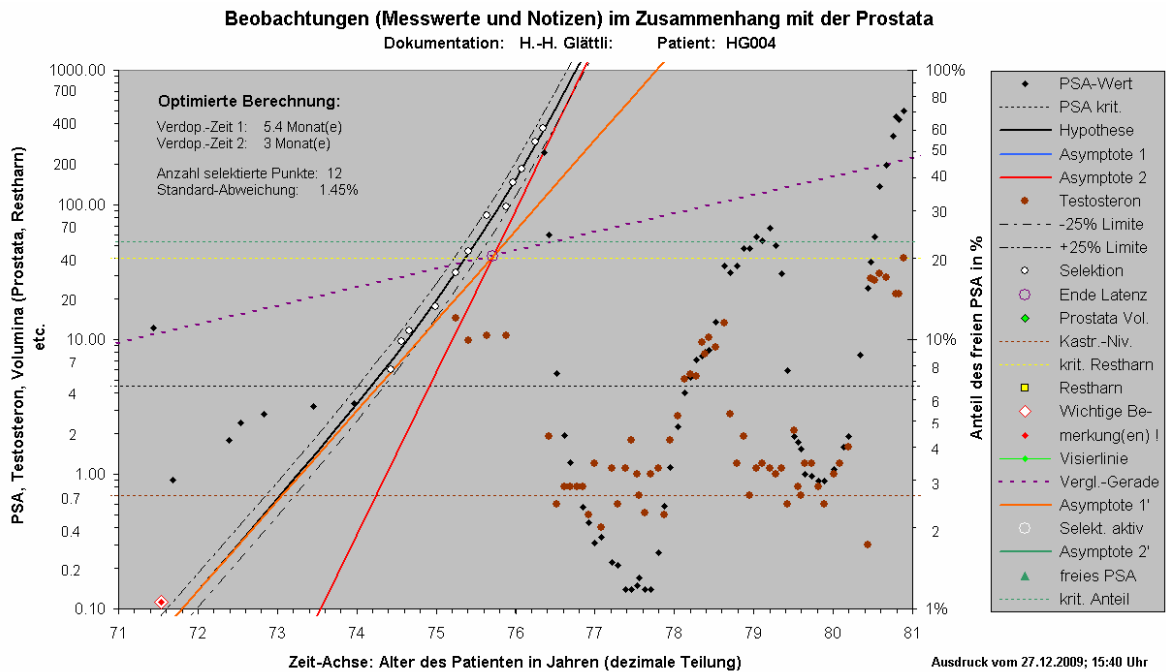
Diese starken Streuungen sind auch der Grund dafür, dass man nicht sofort zu einer kurativen Therapie griff, sondern noch weitere Messungen abwarten wollte.

Bild 7 zeigt einen interessanten Ausschnitt aus einer längeren Beobachtung:



Vermuteter rein exponentieller Anstieg des PSA-Werte über einen Faktor >100
 Bild 7

Hier glaubte der Schreibende anfänglich, einen rein exponentiellen Anstieg über zwei Zehnerpotenzen vor sich zu haben; die etwas verdächtige Lage der Messpunkte relativ zur optimierten Geraden veranlassten ihn aber zu einer weiteren Analyse nach zwei Komponenten gemäss Bild 8:



Ein Fall von Tumor-Progression: Übergang zu einer kürzeren Verdoppelungszeit!
 Bild 8

Die Auswertung des Verlaufs des PSA-Wertes durch die Software ist empfindlicher als unser Auge: Es liegt in Tat und Wahrheit eine Tumor-Progression vor!

Es handelt sich nicht um einen rein exponentiellen Anstieg, sondern um einen Übergang der Verdoppelungszeit von einem längeren zu einem kürzeren Wert. Dieser Wechsel erfolgt nach heutiger Vorstellung durch einen Chromosomenfehler sprunghaft; da aber die daraus resultierenden Zellen erst langsam überhand nehmen, wirkt sich der Übergang zu einer grösseren Steigung erst nach und nach aus.

Wir könnten uns noch viele weitere Graphiken mit teilweise beruhigenden, aber auch überraschenden bis zu erschreckenden (glücklicherweise aber seltenen) Verläufen ansehen; wir wollen aber lieber einige Konsequenzen der neuen Sichtweise zusammenfassen:

3. Einige Konsequenzen des neuen Verständnisses des PSA-Wertes

Wie bereits weiter oben erwähnt, löst das neue Verständnis in bezug auf das bisher Erarbeitete geradezu ein Erdbeben aus; Wir dürfen aber nie vergessen, dass frühere Irrtümer (wenn sie einmal als solche erkannt sind!) die notwendigen Wegbereiter für ein späteres besseres Verständnis sind: Wir wollen deshalb diesen Wegbereitern dafür dankbar sein, dass sie mutig genug waren, das Risiko von Irrtümern auf sich zu nehmen und damit Nachfolgern die Basis zu weiteren Fortschritten vorzubereiten.

Wir können die neu auftauchenden oder endgültig bestätigten Konsequenzen auf unvollständige Art etwa folgendermassen zusammenfassen:

- 3.1. Ein einzelner isolierter PSA-Wert sagt praktisch nichts aus. Aus mehreren Beobachtungen im Verlaufe der Zeit resultiert unvergleichlich mehr Information, weil wir nunmehr wissen, welches die einzelnen durch BPH oder PCa bedingten Anteile am PSA-Wert sind und ihr zeitliches Verhalten kennen.
- 3.2. Zur Charakterisierung des zeitlichen Verhaltens eines PCa genügt eine einzige Angabe: Die korrekt berechnete Verdoppelungsfrequenz oder -zeit!
(die weitherum bekannte Gleichung/Formel darf nur innerhalb eines exponentiellen An- oder Abstiegs eingesetzt werden, andernfalls liefert sie Pseudo-Verdoppelungszeiten, die aus Prinzip ohne weiteres bis zu einem Faktor 10 oder 20 zu lang ausfallen können und dadurch die Situation verharmlosen! – Die oft falsch berechnete Verdoppelungszeit war bisher eine unerkannte Fehlerquelle!)
- 3.3. Die neuerdings mögliche korrekte Ermittlung der Wachstums-„Geschwindigkeit“ in Form der Verdoppelungszeit stellt eine notwendige Ergänzung der Biopsie zum Erkennen der Behandlungsbedürftigkeit eines Prostata-Karzinoms dar.
- 3.4. Bisherige Kriterien zum Erkennen eines Prostata-Karzinoms aus Messungen des PSA-Wertes werden aus einfachen Gründen ungültig: Die PSA-Anstiegsgeschwindigkeit, weil sie z.B. erwiesenermassen keine Konstante sein kann. Im Bereich sehr tiefer PSA-Werte ist sie übrigens unempfindlich und bei hohen PSA-Werten entstand bisher sehr leicht ein falsch-positiver Hinweis auf PCa!).
- 3.5. Das Prostata-Volumen wird zu einer wichtigen Bestimmungsgrösse, trotzdem ist aber dessen Bestimmung nicht häufig erforderlich.
- 3.6. Auch die zeitliche Disposition der Messungen des PSA-Wertes ist wichtig. Messungen in sehr kurzen Abständen sind z.B. wenig sinnvoll.

Auch aus der Anwendung des Verfahrens „PSA Alert“ selbst resultieren wichtige Erfahrungen: Sie sind derart vielseitig, dass der Einsatz eines entsprechenden Spezialisten immer deutlicher ins Auge gefasst werden muss: Eine Neigung zur Auseinandersetzung mit Anwendungen mathematischer Kenntnisse reicht nicht: Mit genügender praktischer Erfahrung nimmt letztere dauernd zu und kann je länger, umso weniger durch lange und nicht mehr überblickbare Bedienungsanleitungen ersetzt werden.

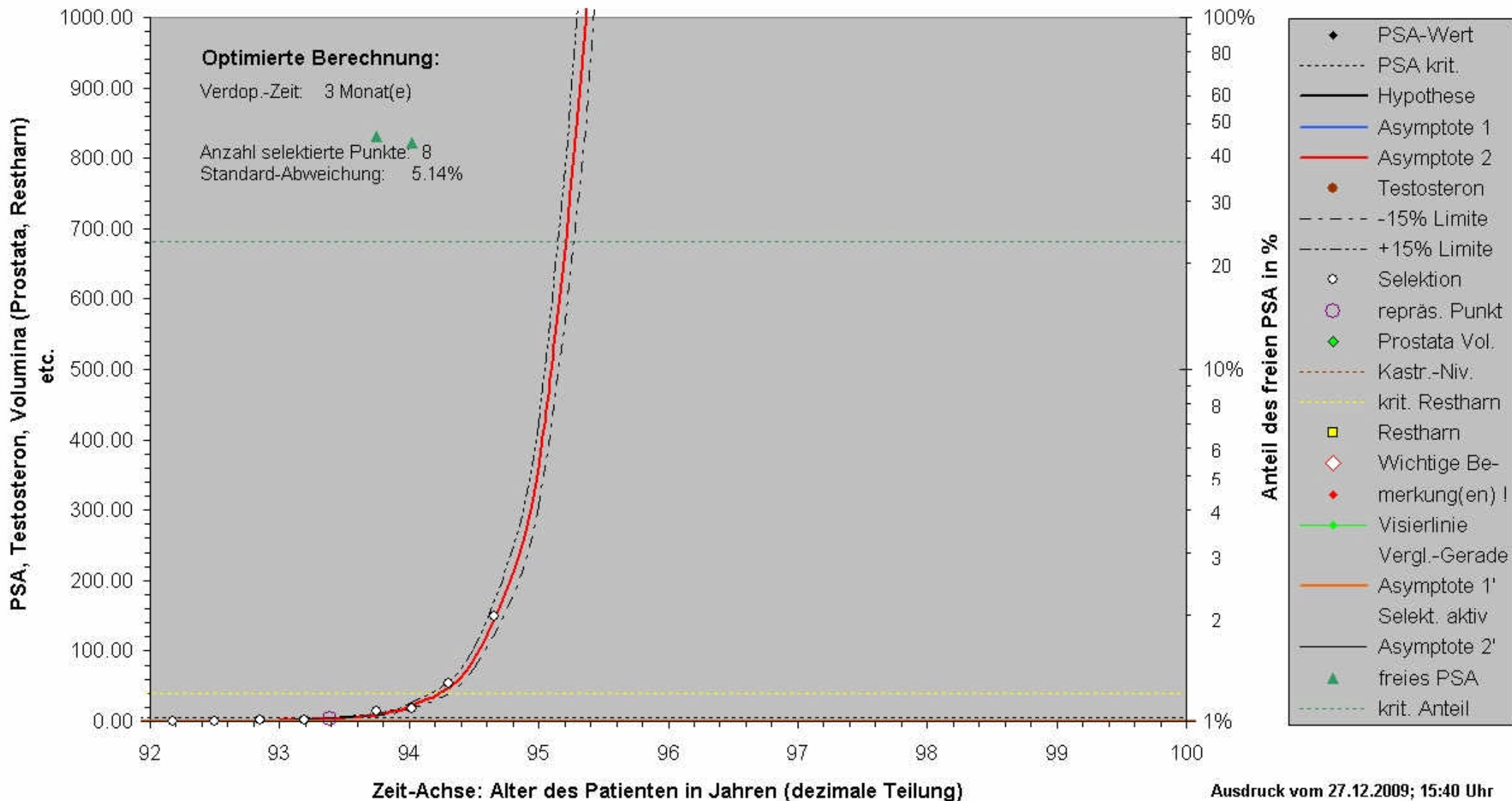
4. Einige Literaturangaben

Nur wenige Literaturstellen aus dem nachfolgenden Verzeichnis werden im Text erwähnt; kurze Angaben zum Inhalt sollen aber interessierten Lesern weiter helfen.

[1]	Stamey TA. PSA Era is Over in Predicting Prostate Cancer Risk. Journal of Urology, October 2004; 172, 1297-1301 Dokumentiert die Enttäuschung über die mittels Beobachtungen des PSA-Wertes bisher erreichten Resultate; neigt zum Verzicht auf PSA als Beobachtungsgösse.
[2]	M.J. Roobol-Bouts: Prostate Cancer Screening Tests and Algorithms, thesis (Department of Urology at the Erasmus Medical Centre Rotterdam, 2005) Erkennt notwendige Schritte für bessere Auswertung des Serumgehalts an PSA.
[3a]	Peter Duesberg: Krebsentstehung; Spektrum der Wissenschaft, Oktober 2008, 56 –64 Überzeugt mit seiner Darstellung von PCa als Folge von Chromosomen-Aberrationen.
[3b]	Peter Duesberg: Is cancer a genetic or a chromosomal disease? Talk delivered at a symposium "Prognostische und therapeutische Bedeutung der DNA-Zytometrie beim Prostatakarzinom", University of Bremen, Bremen Germany, May 12, 2005 (siehe [3a])
[4]	Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, Guess HA, Girman CJ, Panser LA, et al. Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men. Establishment of age-specific reference ranges. JAMA. 1993; 270: 860-4. Führte die altersabhängigen kritischen PSA-Werte ein.
[5]	Schmid HP, McNeal JE, Stamey TA. Observations on the Doubling Time of Prostate Cancer. CANCER, Vol. 71, No. 6, March 15, 1993 Erkannte die für den Nachweis von PCa erforderliche Notwendigkeit eines minimalen PCa-Volumens; weist auf die Möglichkeit exponentiellen Wachstums hin und verwendet teilweise den Logarithmus des PSA-Wertes in graphischen Darstellungen.
[6]	Chandan Kumar-Sinha, Scott A. Tomlins, Arul M. Chinnaiyan: Recurrent gene fusions in prostate cancer; NATURE REVIEWS/Cancer VOLUME 8, July 2008, 497-511 Erklärt den auch vom Verfasser gezogenen Schluss „Kein PCa ohne vorherige BPH“.
[7]	Sakr. W.A., Grignon, D.J., Haas G.P., Heilbrun L.K., Pontes J.E., and Crissman, J.D.: Age and racial distribution of prostatic intraepithelial neoplasia. Eur. Urol, 30 ; 138, 1996 Untersucht die Prostata von Unfallopfern histologisch und findet mit steigendem Alter bereits ab 20 Jahren immer höhere Anteile von Exemplaren, die Krebszellen aufweisen. Es muss offenbar auch Fälle von PCa geben, die nicht manifest werden!
[8]	Rich A.R.: On the frequency of occurrence of occult carcinoma of the prostate, J. Urol, 33: 215, 1935 Auch hier wird beobachtet, dass die nachgewiesene Existenz von Krebszellen in der Prostata nicht notwendigerweise zum manifesten Status führen muss.
[9]	K. Czelot, P. Albers (Klinik für Urologie, Klinikum Kassel GmbH: „Active surveillance“ des lokalisierten Prostata-Karzinoms, Onkologie 2007 13 ; 691-700; Online 20 Juli 2007 (Springer Medizin Verlag 2007) Das Erkennen von BEHANDLUNGSBEDÜRFTIGEM PCa wird immer wichtiger!
[10]	Anne H. Fortier, Barbara J. Nelson, Davida K.Grella, John W. Holaday: Antiangiogenic Activity of Prostate-Specific Antigen; Journal of the National Cancer Institute, Vol. 91, No. 19, October 6, 1999 Ein Blick in Richtung von Nekrosen, die durch „PSA Alert“ erkennbar sind!
[11] (The Ohio State University, Comprehensive Cancer Center-Arthur G. James Cancer Hospital and Richard J. Solove Research Institute, Collaborating with the Harvard School of US): Tumour blood vessels might predict prostate cancer behaviour; Journal of Clinical Oncology, October 26, 2009.

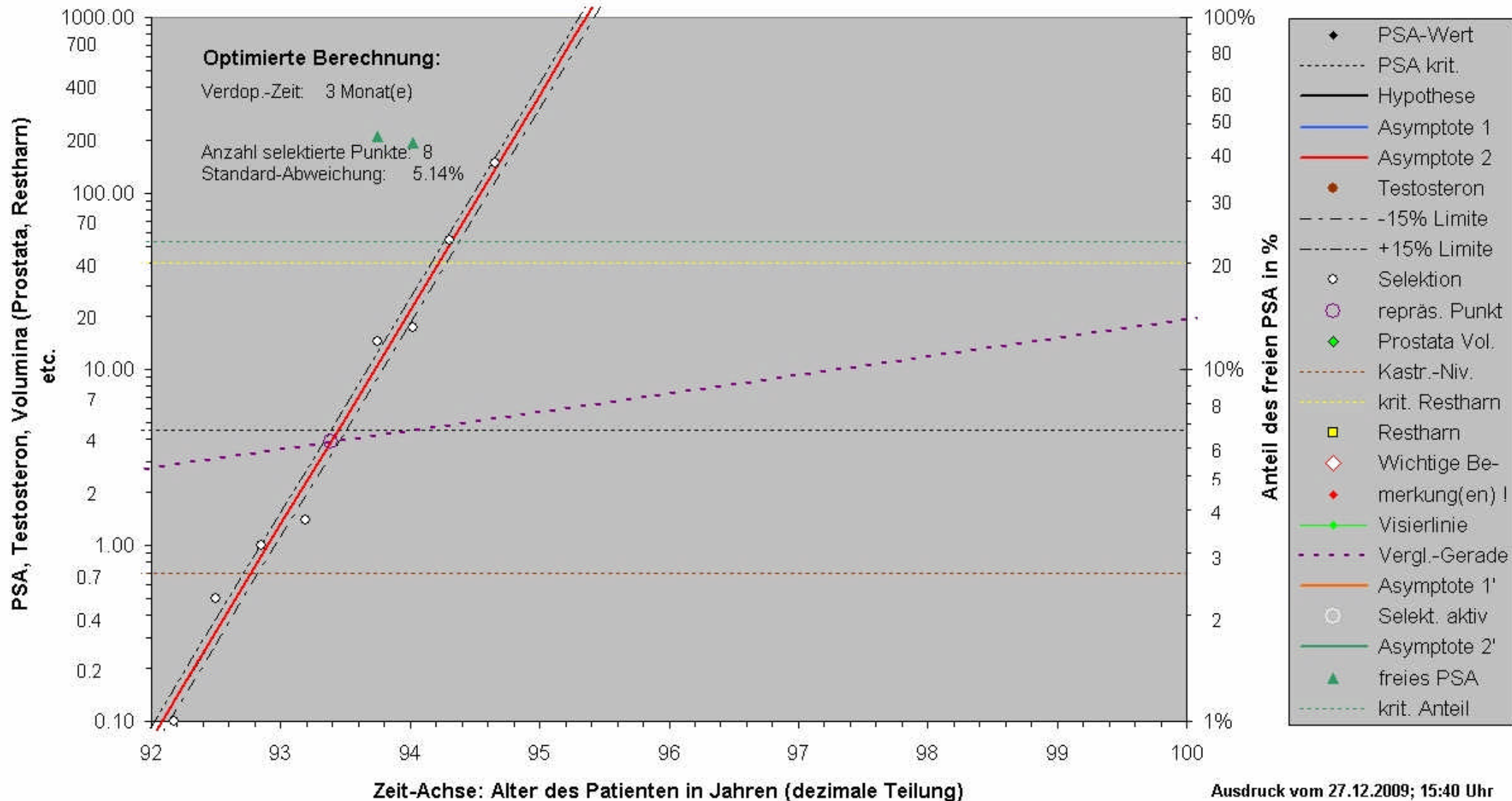
Beobachtungen (Messwerte und Notizen) im Zusammenhang mit der Prostata

Dokumentation: H.-H. Glättli Patient: HG012



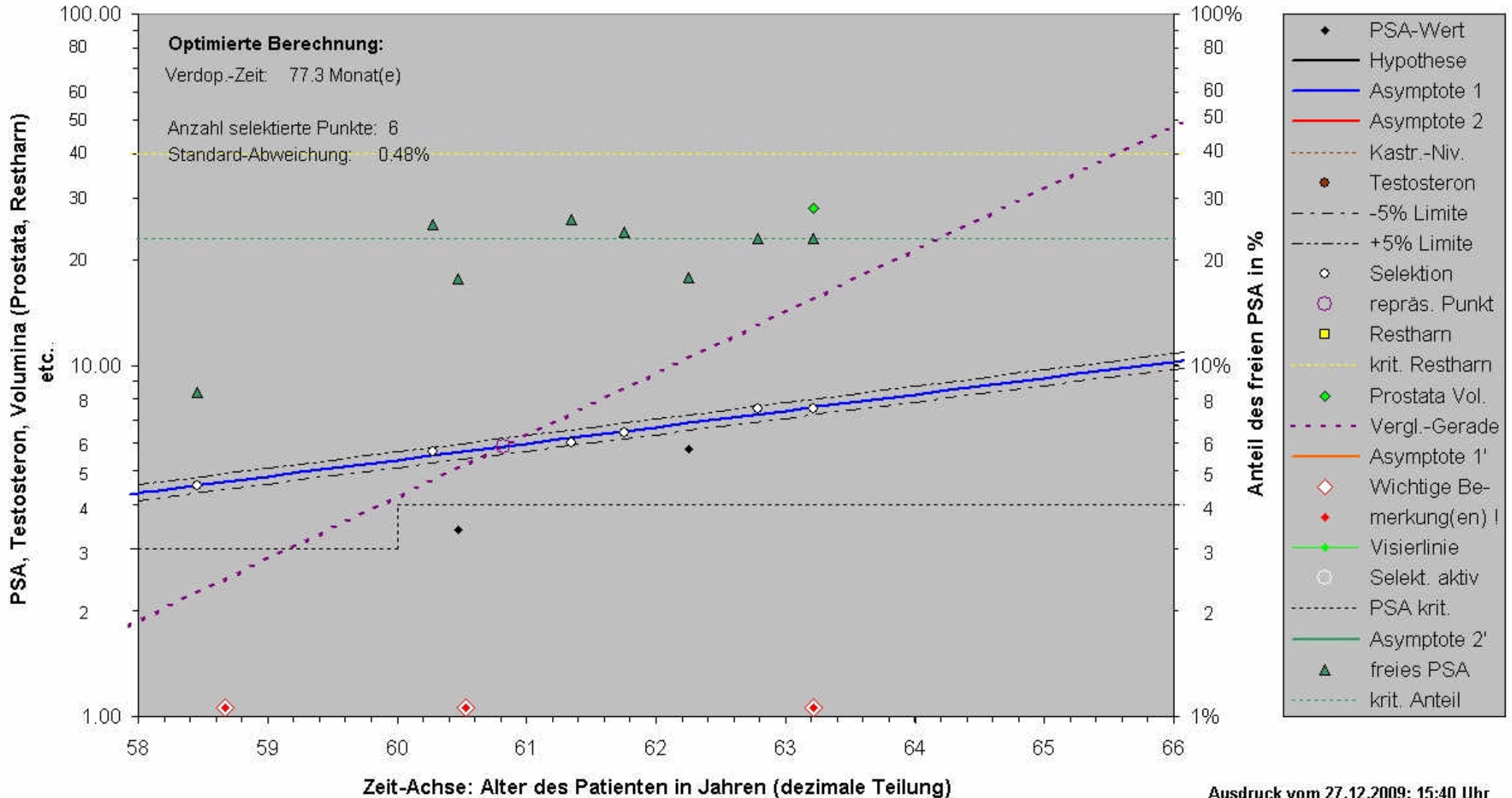
Beobachtungen (Messwerte und Notizen) im Zusammenhang mit der Prostata

Dokumentation: H.-H. Glättli Patient: HG012



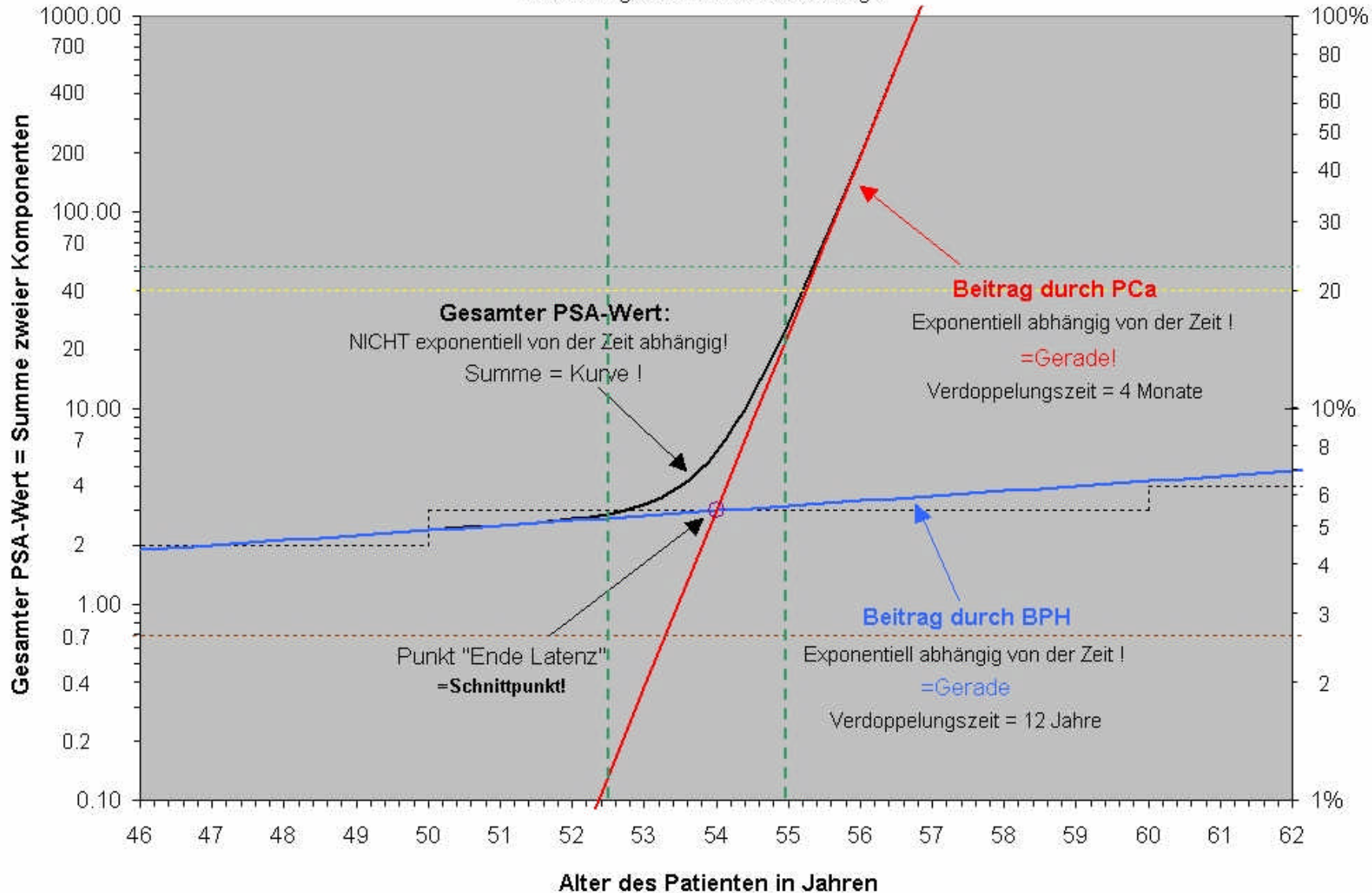
Beobachtungen (Messwerte und Notizen) im Zusammenhang mit der Prostata

Dokumentation: H.-H. Glättli Patient: HG006



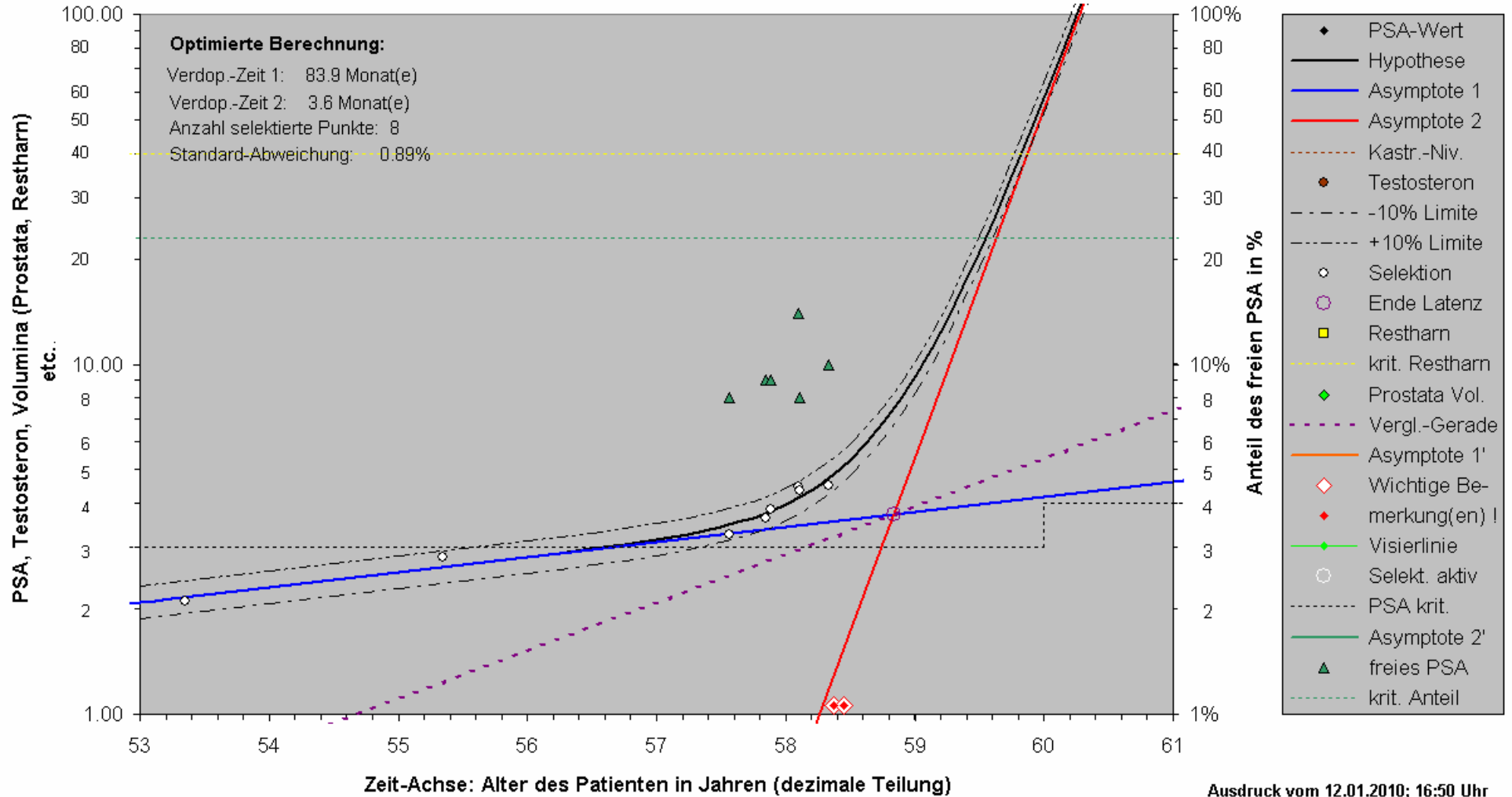
Additive Überlagerung von zwei Exponential-Funktionen: $PSA(t) = PSA_{BPH}(t) + PSA_{PCa}(t)$

Einfach-logarithmische Darstellung !



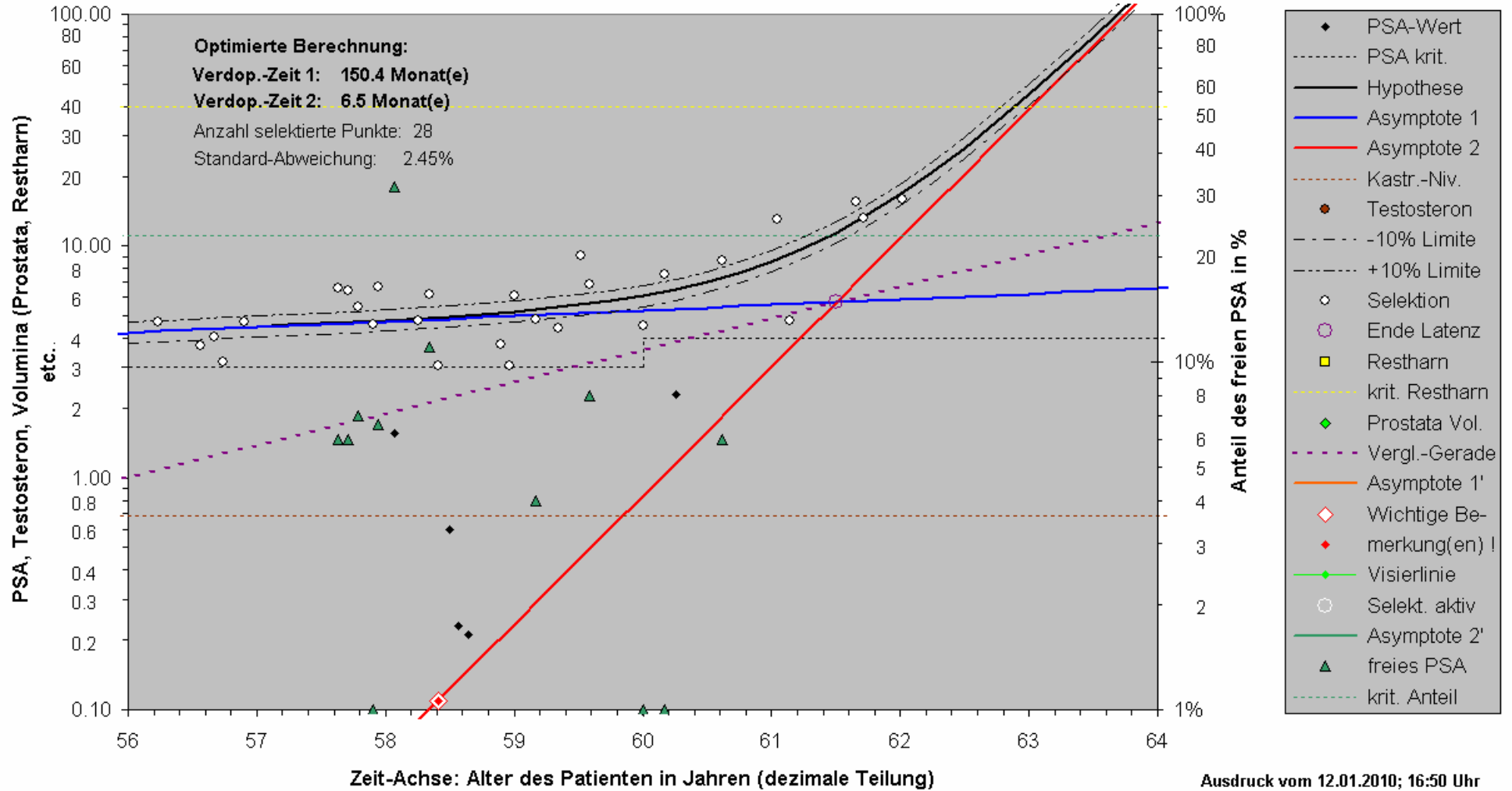
Beobachtungen (Messwerte und Notizen) im Zusammenhang mit der Prostata

Dokumentation: H.-H. Glättli Patient: HG027



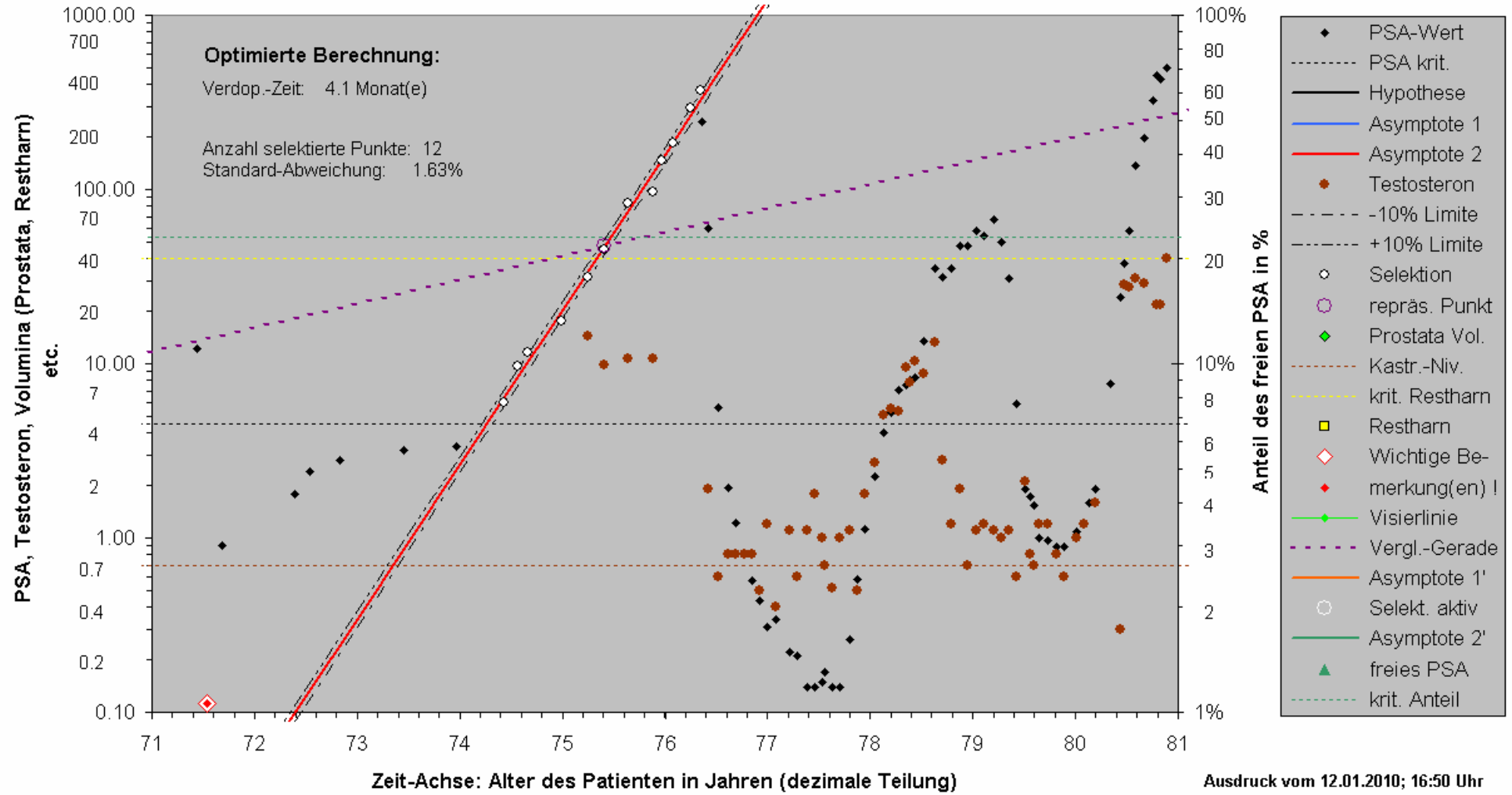
Beobachtungen (Messwerte und Notizen) im Zusammenhang mit der Prostata

Dokumentation: H.H. Glättli Patient: UD0005



Beobachtungen (Messwerte und Notizen) im Zusammenhang mit der Prostata

Dokumentation: H.-H. Glättli: Patient: HG004



Beobachtungen (Messwerte und Notizen) im Zusammenhang mit der Prostata

Dokumentation: H.-H. Glättli: Patient: HG004

