

3. Prostataspezifisches Antigen

3.1 Stellenwert des PSA und seiner molekularen Formen

Bereits in den 70er Jahren wiesen verschiedene Arbeitsgruppen ein Antigen im Seminalplasma nach, welches von Wang et al. [3] im Jahr 1979 nach Reinigung aus Prostatagewebe als „prostataspezifisches Antigen“ bezeichnet wurde. Der Nachweis des PSA im Serum von PCa-Patienten [4] und die Beschreibung des Zusammenhangs mit dem Fortschreiten der Erkrankung [5] erfolgten zu Beginn der 80er Jahre. Das PSA erwies sich später als der entscheidende Serummarker für die frühzeitige Entdeckung des PCa [6] und als geeigneter Verlaufsparemeter nach erfolgter Operation [7]. Das PSA ist ein Glykoprotein mit einer Größe von etwa 30 kDa, welches aus 237 Aminosäuren besteht und primär in den Prostataepithelzellen synthetisiert und dann in das Seminalplasma sezerniert wird [8]. Dort ist das PSA für die Verflüssigung des Samens verantwortlich und liegt in etwa 10^6 -fach höherer Konzentration (ca. 0,5-3 g/l) als im Serum (bis ca. 4 µg/l von gesunden Männern) vor. Obwohl die Bestimmung des PSA gemeinsam mit der digital-rektalen Untersuchung (DRU) die Grundlage für die Diagnose des PCa bildet, zeigte sich frühzeitig, dass mit Hilfe des Serummarkers PSA wesentlich früher ein PCa diagnostiziert werden kann als durch die alleinige DRU [9, 10]. Trotzdem bleibt die DRU ein wichtiger Bestandteil der urologischen Diagnostik, da ein suspekter Tastbefund deutlich häufiger bei PCa-Patienten als bei Patienten ohne histologischen Malignitätsnachweis vorhanden ist und immer mittels Prostatastanzbiopsie abgeklärt werden muss. Neben der PSA-Bestimmung und der Durchführung der DRU kann auch der transrektale Ultraschall (TRUS) der Prostata durch die Erkennung suspekter Areale einen Hinweis auf ein PCa geben und gilt somit als weitere Säule der PCa-Diagnostik [11]. Die Ultraschalluntersuchung der Prostata kann allerdings nicht die beiden erstgenannten Methoden ersetzen, sondern sie nur ergänzen [12].

Das PSA ist in den USA seit 1986 durch die zuständige Gesundheitsbehörde *Food and Drug Administration (FDA)* als Tumormarker zur Therapieüberwachung und seit 1994 gemeinsam mit der DRU zur Früherkennung des PCa zugelassen. In Deutschland wird im Rahmen der kostenfreien Krebsvorsorge weiterhin nur die DRU durchgeführt, da eine Senkung der Mortalität durch ein PSA-Screening bisher nicht nachgewiesen wurde. Es zeigt sich zwar, dass immer mehr PCa in einem früheren Stadium entdeckt werden und damit mehr Patienten kurativ therapiert werden können [13]. Eine gesicherte Aussage zum Einfluss des PSA-Screenings auf die Mortalitätsrate wird aber erst 2008/2009 aus zwei großen Multizenter-Studien zu erwarten sein.

Dessen ungeachtet ist der positiv prädiktive Wert einer PSA-Bestimmung von hoher Bedeutung. In einer Multizenter-Studie an 6630 Männern stieg der positive prädiktive Wert des PSA von etwa 10% bei Patienten mit PSA-Konzentrationen <4 µg/l auf über 80% bei einem PSA-Wert >20 µg/l [14]. Im PSA-Bereich von 4-10 µg/l wurde bei den meisten Patienten mit einem PCa ein nicht-organüberschreitendes Stadium festgestellt, während bei über 50% der Patienten mit PSA-Werten >10 µg/l ein PCa im fortgeschrittenen Stadium vorlag [14]. Diese Untersuchungen machen aber auch

die begrenzte Aussagekraft des PSA als Tumormarker deutlich. Wenn man 4 µg/l als allgemein akzeptierten PSA-Grenzwert zugrundelegt, werden bis zu 65% falsch-positive Ergebnisse beobachtet [15].

Das PSA ist trotz extraprostatatischen Nachweises [16] weitgehend organ-, nicht jedoch tumorspezifisch. Erhöhte PSA-Konzentrationen werden auch bei gutartigen Prostataerkrankungen wie bei der benignen Prostatahyperplasie (BPH), der Prostatitis und nach diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen an der Prostata festgestellt. Darüber hinaus weisen ca. 20% der Patienten mit einem histologisch gesicherten PCa zum Zeitpunkt der Diagnosestellung einen unauffälligen PSA-Wert von <4 µg/l auf [6, 9], sind also falsch-negativ. Aktuelle Daten an fast 3000 biopsierten Männern mit einem PSA-Wert <4 µg/l zeigen, dass die Prävalenz des PCa in den niedrigen PSA-Bereichen 2-3 und 3-4 µg/l mit 24% und 27% fast der Karzinomentdeckungsrate im PSA-Graubereich 4-10 µg/l entspricht [17]. Der Überlappungsbereich zwischen gutartigen und bösartigen Prostataerkrankungen schränkt die Diskriminationsfähigkeit mittels PSA-Bestimmung damit erheblich ein.

Deshalb wurden in den 90er Jahren die Konzepte des PSA-Prostatavolumenquotienten [18], der PSA-Anstiegsgeschwindigkeit [19] und der altersabhängigen PSA-Referenzgrenzen entwickelt [20], um die Rate der falsch-positiven und falsch-negativen Befunde eines PCa auf der Basis der PSA-Bestimmung zu reduzieren. Diese Verfahren konnten jedoch nur teilweise die an sie gestellten Erwartungen erfüllen [21-23]. Einen vielversprechenden Ansatz, die Differenzierung zwischen BPH und PCa zu verbessern, bieten die Bestimmungen der molekularen Formen (Isoformen) des PSA im Serum.

PSA zirkuliert im Serum als an Proteaseinhibitoren gebundenes sowie als freies, nicht gebundenes Molekül [24-26]. Das freie PSA (fPSA) bildet mit etwa 10-30% des Gesamt-PSA (tPSA) die kleinere Fraktion des PSA im Serum. Etwa 70-90% des PSA sind an α_1 -Antichymotrypsin (ACT-PSA) gebunden. Frühere Schwierigkeiten bei der Messung des ACT-PSA-Komplexes durch Interferenzen mit dem ACT-Cathepsin G-Komplex haben dazu geführt, dass Mitte der 90er Jahre zunächst die Bestimmung des fPSA und nicht die des ACT-PSA zur Charakterisierung eines veränderten Verhältnisses von freiem bzw. gebundenem PSA herangezogen wurde [27]. Mittlerweile sind diese präanalytischen Probleme der Erfassung des ACT-PSA gelöst [28]. Einen Vorteil durch Ersetzen von fPSA mit ACT-PSA ergab sich jedoch nicht [29]. Im Jahr 1998 wurde eine Methode beschrieben, mit der das sogenannte komplexierte PSA (cPSA) erfasst wird [30]. Das Prinzip der Bestimmung basiert darauf, dass der zum Nachweis vom tPSA verwendete monoklonale Antikörper seine Bindungsfähigkeit zum fPSA in Anwesenheit eines zweiten, für fPSA spezifischen monoklonalen Antikörpers verliert [30]. Dabei wird neben dem ACT-PSA auch der PSA- α_1 -Protease-Inhibitor-Komplex erfasst (API-PSA) [30]. Ein Vorteil der alleinigen cPSA Messung oder des cPSA/tPSA-Quotienten gegenüber dem fPSA/tPSA-Quotienten wird seitdem kontrovers diskutiert [29].

Deutlich geringere Anteile des PSA können neben dem α_1 -Antitrypsin (entspricht dem α_1 -Protease-Inhibitor: API) [31], auch an Inter- α -Trypsin-Inhibitor, Antithrombin III oder an Protein C

binden, wobei der Komplex mit Protein C bisher nur im Seminalplasma nachgewiesen wurde [32]. Ein weiterer Anteil des PSA wird vom ca. 25fach größeren α_2 -Makroglobulin-Molekül (A2M) gebunden [33]. Bedingt durch eine komplette Umschließung des kleineren PSA-Moleküls werden die PSA-Epitope mit kommerziell erhältlichen PSA-Testsystemen im A2M-PSA-Komplex nicht erfasst. Dieser PSA-Anteil kann deshalb erst nach einer Aufspaltung des Komplexes detektiert werden [34]. Die für A2M-PSA [35] und API-PSA [36] entwickelten Teste verbessern zwar die Unterscheidung von BPH und PCa, eine klinische Anwendung ergab sich aber aufgrund des komplizierten Messverfahrens [35] oder des prozentual zu unbedeutenden Anteils am tPSA bisher nicht.

Dahingegen zeigte die Messung des fPSA mit dem dann berechneten Quotienten zum tPSA (f/tPSA oder auch prozentuales freies PSA bzw. %fPSA genannt) in mehreren Studien eine klinisch relevante Verbesserung der Diskrimination zwischen PCa und BPH [37-42]. Mit Hilfe des %fPSA lassen sich etwa 20-25% aller Prostatabiopsien einsparen [39, 43, 44]. Dieses gilt für den tPSA-Bereich 4-10 $\mu\text{g/l}$ und mit geringen Einschränkungen auch für den niedrigen PSA-Bereich $<4 \mu\text{g/l}$ [38, 45-47]. Die Wahrscheinlichkeit, an einem PCa erkrankt zu sein, steigt dabei mit sinkenden %fPSA-Werten [41, 48]. Für die molekularen Ursachen der bei BPH-Patienten geringeren Bindung des PSA an ACT und dem daraus resultierenden höheren Anteil des fPSA im Blutkreislauf wurden mehrere Hypothesen aufgestellt, welche in eigenen Übersichtsarbeiten bereits ausführlich diskutiert wurden [27, 29, 49, 50]. Sie bedürfen deshalb an dieser Stelle nur einer kurzen Erläuterung. Es ist nach dem derzeitigen Erkenntnisstand am wahrscheinlichsten, dass bei BPH-Patienten das inaktive und zu etwa 98% freie PSA (nach zellulärer Freisetzung) durch eine partielle proteolytische Spaltung im Extrazellulärraum zu einem gewissen Teil dann nicht mehr in der Lage ist, mit ACT in der Blutzirkulation eine Bindung einzugehen [51]. Zusätzlich kann aufgrund der veränderten Gewebearchitektur beim Karzinom das PSA direkt in die Zirkulation abgegeben werden. Dabei wird bei PCa-Patienten die vermehrte Freisetzung von proPSA-Formen, die als Vorformen des freien PSA nur bedingt Bindungen zu den Proteaseinhibitoren eingehen können, ebenfalls als eine der Ursachen für die unterschiedlichen Anteile des %fPSA zwischen PCa und BPH diskutiert [51]. Das freie PSA mit seinen 237 Aminosäuren entsteht durch Abspaltung von bis zu 7 Aminosäuren aus dem unreifen proPSA. Je nach der im Vergleich zum freien PSA verbleibenden zusätzlichen Anzahl von Aminosäuren werden diese proPSA-Formen entsprechend als -1 bis -7 proPSA bezeichnet. Eine klinische Bewertung des proPSA erfolgt später im Kapitel 3.3.2 ab Seite 19. Neben dem proPSA wurden in den letzten Jahren weitere Subformen des freien PSA, wie das benigne PSA (bPSA) und das „nicked“ PSA oder auch inaktive freie PSA (fPSA-i) nachgewiesen [52]. Eine Übersicht der verschiedenen Formen des PSA verdeutlicht Abbildung 1.

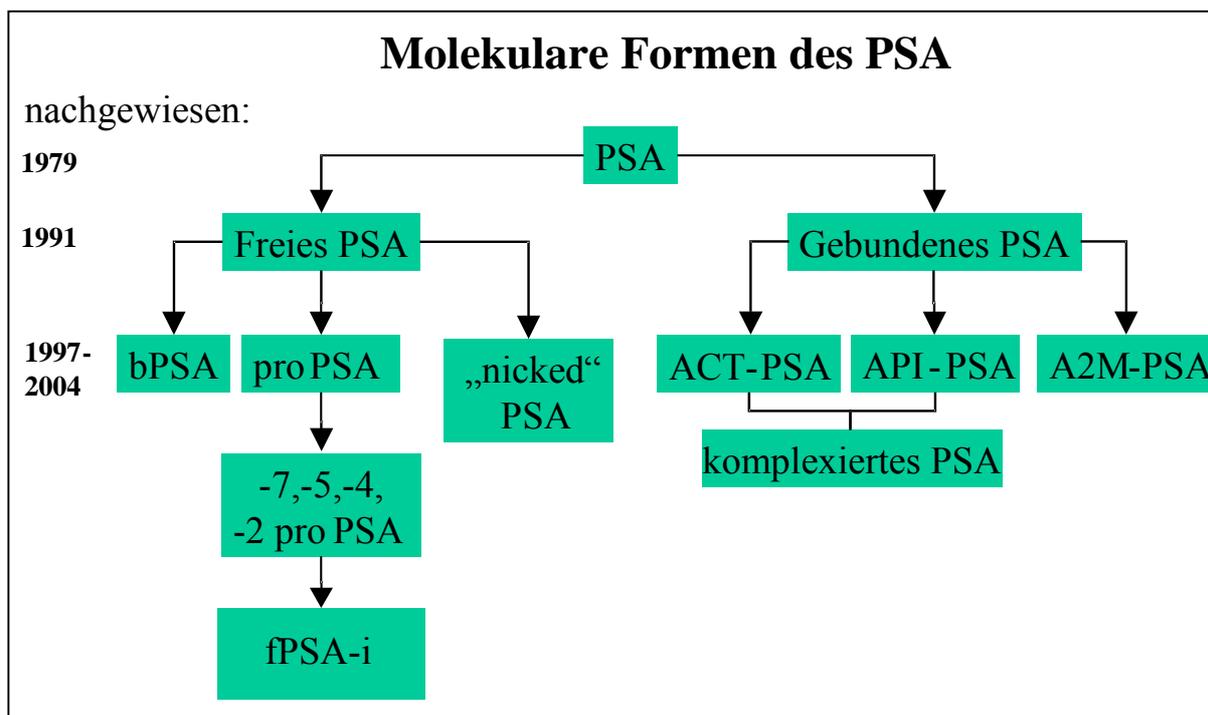


Abbildung 1: Molekulare Formen des PSA und Entdeckungsjahr

(modifiziert nach einer Abbildung von Stephan et al. in *Urology* 2002;59:2-8)

Im folgenden Kapitel werden die eigenen Arbeiten zur PSA-Kinetik, zu den Einflussfaktoren des %fPSA und zu den resultierenden klinischen Empfehlungen bezüglich der Isoformen des PSA zusammengefasst.

3.2 Eigene Arbeiten zu Isoformen des PSA und zu verschiedenen Auswerteverfahren hinsichtlich ihrer diagnostischen Validität

Die ersten eigenen Arbeiten erfolgten im Rahmen meiner Dissertation im Zeitraum 1995-98. Dabei zeigte die Initialstudie mit dem ersten kommerziell erhältlichen fPSA-Test eine Verbesserung der PCa-Detektion bei Verwendung des zusätzlichen Parameters %fPSA gegenüber dem tPSA [53]. Anschließend wurde ein Vergleich zweier Teste publiziert, welcher einen Vorteil des Immulite fPSA und tPSA Testsystems der Fa. DPC im Vergleich zum Testsystem der Fa. Canag nachwies [40]. Mit diesem Testsystem werden seit März 1996 durch das Institut für Laboratoriumsmedizin und Pathologische Biochemie (Direktor: Prof. Dr. med. E. Köttgen) die PSA-Bestimmungen für unsere Klinik und Poliklinik für Urologie durchgeführt.

Weitere Publikationen unserer Arbeitsgruppe bestätigten den Vorzug des %fPSA gegenüber der alleinigen tPSA-Anwendung [54, 55]. Ein wesentlicher Bestandteil bei der Bewertung eines neuen Tumormarkers ist die Überprüfung unterschiedlicher Einflussfaktoren. Eine eigene Studie zeigte, dass neben der Bedeutung präanalytischer Faktoren wie der Stabilität des fPSA [56, 57] das Prostatavolumen einen entscheidenden Einfluss auf den %fPSA-Wert hat [58]. Das Prostatavolumen korreliert deutlich mit dem %fPSA [58]. Diese Korrelation des %fPSA zum Prostatavolumen wurde

hierbei erstmals beschrieben [58]. Es ergab sich, dass die diagnostische Effizienz des %fPSA gegenüber dem tPSA nur dann besser ist, wenn die Prostatagröße nicht 40 cm^3 überschreitet [59]. So wurde bei einem Grenzwert des %fPSA von 15% nur einer von 26 PCa-Patienten falsch negativ eingeordnet (**Artikel Nr. E1**). Bei Volumina größer als 40 cm^3 und insbesondere größer als 60 cm^3 verliert das %fPSA die Fähigkeit, zwischen PCa und BPH zu unterscheiden [59]. Im Gegensatz zu Grenzwerten des %fPSA mit anderen Testsystemen, die oftmals zwischen 17% und 25% lagen [39, 41, 42, 48], erzielten wir bei einem Grenzwert des %fPSA von 15% eine optimale Trennung von PCa- und BPH-Patienten [59]. Eine spätere Studie einer anderen Arbeitsgruppe mit demselben fPSA- und tPSA-Test (Fa. DPC) bestätigte den Nutzen des %fPSA bei Prostatagrößen bis 60 cm^3 [60]. Die Berücksichtigung des Prostatavolumens für die Wahl des %fPSA-Grenzwertes führte zur Änderung der Biopsieindikation an unserer Klinik seit 1997 [61]. In einer zusammenfassenden Arbeit stellten wir die Problematik der verschiedenen fPSA-Teste und %fPSA-Grenzwerte erstmals 1998 dar [62]. Eine Studie mit 1809 Patienten (**Artikel Nr. E2**), die in unserer Klinik 1996-2004 untersucht wurden, weist neben dem %fPSA auch den PSA-Prostatavolumenquotienten als eine Kenngröße zur besseren PCa-Früherkennung aus [63]. Im tPSA-Bereich von $2-4 \mu\text{g/l}$ fiel auf, dass der PSA-Prostatavolumenquotient sogar signifikant besser als das %fPSA zwischen PCa und BPH unterscheidet [63].

Neben dem Effekt des Prostatavolumens wurden weitere Einflussgrößen auf die Kenngröße %fPSA von unserer Arbeitsgruppe untersucht, so z.B. das Verhalten des %fPSA bei chronischer Prostatitis und die Altersabhängigkeit des %fPSA. Mit zunehmenden Alter steigen die tPSA- und auch fPSA-Konzentrationen im gleichen Maße, so dass die %fPSA-Werte altersunabhängig sind [64].

Für ein besseres Verständnis des PSA-Metabolismus und für eine Bewertung des %fPSA nach radikaler Prostatektomie ist die Kenntnis der Eliminationskinetik von tPSA und fPSA von Bedeutung. Dazu wurden in kurzen Zeitabständen nach radikaler Prostatektomie Blutabnahmen vorgenommen. Die Seren wurden bei $-80 \text{ }^\circ\text{C}$ aufbewahrt und nach Abschluss der Studie in Serie bestimmt [65]. Unsere vorhergehenden Untersuchungen hatten gezeigt, dass fPSA, cPSA und tPSA bei $-80 \text{ }^\circ\text{C}$ -Lagerung der Seren über 12 Monate stabil sind [56, 57]. Sowohl tPSA als auch fPSA wiesen eine biphasische Eliminationskurve auf [65]. Die Elimination des fPSA war mit einer Halbwertszeit von 2-3 Stunden deutlich schneller als die des tPSA mit ca. 2,3 Tagen. Somit ist das fPSA für den ersten sehr schnellen PSA-Abfall nach radikaler Prostatektomie verantwortlich [65]. Kenntnisse über die Eliminationskinetik des PSA und seiner Subformen sind wichtig, um das Zeitintervall festlegen zu können, das nach diagnostischen Manipulationen an der Prostata, wie z.B. der DRU oder der Stanzbiopsie, abzuwarten ist, bevor eine Blutentnahme zur PSA-Bestimmung erfolgen kann. Dieser Zeitraum sollte 6-7 Halbwertszeiten, also ca. 3 Wochen betragen. In einer fortführenden Untersuchung zur cPSA-Eliminationskinetik ergab die Analyse der Daten relativ konstante Werte bis 6 Stunden nach OP und vergleichbare Werte zum tPSA [66]. Bezüglich der Halbwertszeit und der Stabilität zeigt das cPSA, welches mit etwa 80% den größten Anteil am tPSA ausmacht, somit vergleichbare Werte zum tPSA. Ein weiterer Vergleich mit zusätzlicher Messung des ACT-PSA während der Elimination

(Artikel Nr. E3) stützt die Theorie, dass nach radikaler Prostatektomie eine neue Komplexierung des freien PSA mit ACT möglich ist [67].

Zur Nutzung des ACT-PSA und auch des cPSA publizierte unsere Arbeitsgruppe umfangreich [46, 68-73]. Die alleinige cPSA-Messung zeigt zwar immer einen kleinen Vorteil gegenüber der tPSA-Bestimmung, ein Vorteil gegenüber den Quotienten c/tPSA und %fPSA über den gesamten tPSA-Bereich 2-20 µg/l kann jedoch nicht erzielt werden. In mehreren Briefen an die Editoren verschiedener urologischer Journale begründeten wir, dass dieses allein schon theoretisch nicht möglich ist [71-73]. Das cPSA könnte aber durchaus als Initialparameter der PCa-Diagnostik genutzt werden [71]. Diese Erkenntnisse zum cPSA und c/tPSA (**Artikel Nr. E4**) wurden bereits im Jahr 2000 ausführlich diskutiert [29] und auch in weiteren Übersichtsarbeiten beschrieben [27, 49, 50].

Als Alternative zur Bestimmung des freien PSA haben wir ein weiteres Messverfahren eingesetzt, das mit Hilfe von ACT-Antikörpern ACT-PSA entfernt und danach das im Überstand verbleibende, also indirekt freie PSA erfasst [74, 75]. Die analytische Zuverlässigkeit und klinische Validität der Methode waren jedoch im Vergleich zu den üblichen fPSA-Bestimmungen nicht zufriedenstellend. Eine Anwendung in der Praxis ist deshalb nicht zu empfehlen [74, 75].

Die Entstehung der Subformen des freien PSA ist bisher ebenfalls nicht eindeutig geklärt. Eine Analyse dieser Subformen mittels Immunoabsorption des PSA aus dem Serum von 50 Patienten und anschließender zweidimensionaler Gel-Elektrophorese ergab bei der Auswertung der durch Chemilumineszenz sichtbaren fPSA-Punktwolken mittels eines Image-Analyzers zwei Punkte (F2 und F3), die in allen Proben von BPH- und PCa-Patienten vorhanden waren [76]. Während F2 in der Intensität in den Proben von PCa-Patienten signifikant erhöht war, zeigte F3 ein inverses Verhalten, so dass der Quotient aus der Intensität beider Punkte die diagnostische Spezifität gegenüber dem %fPSA verbesserte [76]. Obwohl diese Methodik aufgrund ihrer Kompliziertheit nicht für die klinische Routine geeignet ist, konnten wir durch sie eine weitere Möglichkeit aufzeigen, dass einzelne Subformen des fPSA geeignet sind, die diagnostische Spezifität des PSA-Tests zu erhöhen. Eine Bestimmung der beiden Subformen F2 und F3 z.B. auf immunologischer Basis ist durchaus denkbar.

Neben diesen umfangreichen Arbeiten zu Einflussfaktoren, präanalytischen Bedingungen und neuen Nachweismethoden der molekularen Formen des PSA war und ist die kritische Bewertung unterschiedlicher Auswerteverfahren ein weiterer Schwerpunkt meiner Forschungstätigkeit.

Ein Maß für die Möglichkeit, zwischen zwei Gruppen (in der Regel krank und gesund) zu unterscheiden, ist die Fläche unter der sogenannten Receiver-operating-characteristic (ROC)-Kurve, der area under the curve (AUC). ROC-Kurven lassen sich aus den korrespondierenden Sensitivitäten und Spezifitäten jedes einzelnen Patienten erstellen. Wenn z.B. bei der Validitätsuntersuchung eines neuen PCa-Markers im Vergleich zum tPSA die zwei zu differenzierenden Studienpopulationen (PCa- und BPH-Patienten) unterschiedliche tPSA-Werte aufweisen, kann daraus bereits eine Differenzierung zwischen beiden Gruppen resultieren. Sie spiegelt sich z.B. in einer AUC von 0,7 bis 0,8 wider. Die Bewertung des neuen Parameters im Vergleich zum tPSA basiert damit auf einer falschen

Voraussetzung. Denn in der Praxis ist es ja gerade die Frage, dass z.B. der tPSA-Wert im Bereich von 4-10 µg/l keine Differenzierung zwischen PCa- und BPH-Patienten ermöglicht. Der statistische Nachweis eines diagnostischen Vorteils des neuen Parameters gelingt damit unter diesen Umständen häufig nicht. Aus diesem Grund wurde das Matching-Verfahren von unserer Arbeitsgruppe erarbeitet. Hierbei wird durch Zuordnung von BPH-Patienten zu PCa-Patienten mit weitgehend identischen tPSA-Werten eine AUC von etwa 0,5 für das tPSA angestrebt [77]. Dadurch kann jeder neue Parameter unter identischen Bedingungen mit dem tPSA verglichen werden [77].

Bei der Bewertung des %fPSA im Vergleich zum tPSA hinsichtlich der Differenzierung zwischen PCa und BPH werden dazu neben der AUC auch die Spezifitäten z.B. bei 80%, 90% oder 95% Sensitivität verglichen. Hierfür sind mittlerweile verschiedene Computerprogramme sowohl frei im Internet als auch kommerziell erhältlich. In einem Vergleich haben wir 8 Programme für die ROC-Analyse hinsichtlich verschiedener Kriterien (Richtigkeit, Bedienbarkeit, Signifikanzangaben, Grafikausgabe usw.) getestet (**Artikel Nr. E5**). Neben dem Programm GraphROC, das von uns bereits seit 1996 eingesetzt wird, hat sich hierbei vor allem das Programm MedCalc als sehr praktikabel erwiesen [78]. Es wird inzwischen in unserer Arbeitsgruppe bevorzugt genutzt [78].

Eine weitere Möglichkeit, zwei Parameter vor allem innerhalb eines begrenzten tPSA-Bereiches zu bewerten, ist die sogenannte Diskordanz-Analyse [79]. Damit wird ein exakter Vergleich z.B. des tPSA mit dem cPSA möglich, da nicht nur der Grenzwert des tPSA, sondern auch der des cPSA in die Bewertung einfließt [79]. Mit Hilfe dieses Verfahrens [79] haben wir inzwischen durch Auswertung weiterer Studiendaten belegt, dass cPSA, bedingt durch seinen signifikanten Vorteil gegenüber dem tPSA innerhalb eines begrenzten tPSA-Bereiches von 3-5 µg/l, als Initialparameter beim PCa-Screening gegenüber dem tPSA Vorteile bietet [80].

In diesem Kapitel habe ich die diagnostische Bewertung des PSA und seiner Subformen als Einzelbefunde erläutert. Im folgenden Kapitel werde ich das Arbeiten mit einem sogenannten artifiziellen neuronalen Netzwerk darstellen, mit dem gewissermaßen eine Integration der Einzelbefunde zu einem Gesamtbefund erfolgt. Damit kann eine deutlich verbesserte PCa-Diagnostik erzielt werden. Erst kürzlich haben wir dazu auf Bitte des Herausgebers der neuen Zeitschrift *Nature Clinical Practice Urology* in einem „Viewpoint“ den augenblicklichen Stand und die zukünftige Entwicklung für artifizielle neuronale Netzwerke in der Urologie aufgezeigt [81].

4. Artifizielle neuronale Netzwerke und neue Serummarker für das PCa

4.1 Aufbau artifizieller neuronaler Netzwerke

Die ersten Versuche, mit nicht-linearen Methoden Populationen aufgrund verschiedener Charakteristika zu trennen, wurden bereits in den 50er Jahren unternommen. Aufgrund des hohen technischen Aufwandes erfuhren diese Methoden lange Zeit keine breite klinische Anwendung. Erst die Entwicklung der Computertechnik führte zu einem sprunghaften Anstieg des Einsatzes nicht-