



(12) **PATENTTIJULKAISU  
PATENTSKRIFT**



**SUOMI – FINLAND  
(FI)**

**PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS  
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN**

(10) **FI 119572 B**

(45) Patentti myönnetty - Patent beviljats

31.12.2008

(51) Kv.lk. - Int.kl.

**G01N 33/74 (2006.01)  
G01N 33/573 (2006.01)  
G01N 33/569 (2006.01)**

(21) Patenttihakemus - Patentansökning

20040359

(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag

05.03.2004

(24) Alkupäivä - Löpdag

05.03.2004

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig

06.09.2005

(73) Haltija - Innehavare

**1 •Biohit Oyj, Laippatie 1, 00880 Helsinki, SUOMI - FINLAND, (FI)**

(72) Keksijä - Uppfinnare

**1 •Sarna,Seppo, Mellstenintie 7 A, 02170 Espoo, SUOMI - FINLAND, (FI)  
2 •Tiusanen,Tapani, Ratsutie 2 C, 01280 Vantaa, SUOMI - FINLAND, (FI)  
3 •Suovanlempi, Osmo, Kulopolku 6, 00570 Helsinki, SUOMI - FINLAND, (FI)**

(74) Asiamies - Ombud: Oy Jalo Ant-Wuorinen Ab

Iso Roobertinkatu 4 - 6 A, 00120 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

**Menetelmä vatsan limakalvon tilan ennustamiseksi  
Förfarande för att förutspå tillståndet hos magslemhinnan**

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

WO 96/15456 A1, WO 00/67035 A1, WO 02/054084 A1, Sipponen et al., Lääkärehti 56 (38), 2001, p. 3833-3839, Sipponen et al. "Atrofisen gastriitin toteaminen verinäytteestä", koko julkaisu. Medline NLM12867799, European Journal of Gastroenterology & Hepatology 15 (8) p. 885-891, Väänänen et al. "Non endoscopic diagnosis of atrophic gastritis with a blood test. Correlation between gastric histology and serum levels of gastrin-17 and pepsinogen I: a multicentre study, Tiivistelmistä Medline NLM8669856, Anticancer Research 15 (6B) p. 2739-7005 Wu et al. "A novel tree-structured analysis for non-invasive diagnosis of gastric adenocarcinoma". Tiivistelmä Medline NML7773344, Lin et al., Journal of Gastroenterology 30 (2) p. 156-161, Lin et al. "Diagnosis of gastric adenocarcinoma using a scoring system: combines assay of serological markers of Helicobacter pylori infection".

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksintö kohdistuu menetelmään vatsan limakalvon tilan arvioimiseksi tai ennustamiseksi yksilössä, määrittämällä mainitussa yksilössä todennäköisyys jolla vatsan limakalvo kuuluu ainakin yhteen vatsan limakalvoluokkaan, joka menetelmä käsittää  
- pepsinogeeni I (PGI)- ja gastriini 17 (G17)-analyyttien konsentraatioiden mittaamisen, ja, sen lisäksi, Helicobacterpylori-markkerin konsentraation tai läsnäolon määrittämisen mainitun yksilön näytteestä,  
- näin saatujen tietojen syöttämistietojenkäsittelyjärjestelmään, joka käsittää käyttöjärjestelmän, tietokannan ja elimet tietojen lähettämiseksi ja vastaanottamiseksi sekä käsittelemiseksi, joka mainittu tietojenkäsittelyjärjestelmä on sovitettu määrittämään todennäköisyys millä vatsan limakalvo kuuluu sanottuun ainakin yhteen vatsan limakalvoluokkaan, perustuen syötettyyn dataan, ja, sen lisäksi, ennalta määrättyyn kliiniseen dataan tietokannassa, ja näin tuotetun tiedon käyttämisen vatsan limakalvon tilan arvioimiseksi tai ennustamiseksi mainitussa yksilössä.

119572

Uppfinningen avser ett förfarande för att uppskatta eller förutsäga tillståndet hos magens slemhinnor genom att hos en individ bestämma sannolikheten med vilken magslemhinnan tillhör åtminstone en magslemhinneklass, där förfarandet omfattar mätning av pepsinogen I (PGI)- och gastrin-17-koncentrationerna, och ytterligare bestämning av koncentrationen eller närvaron av en *Helicobacter pylori*-markör i ett prov från nämnda individ, inmatning av så erhållna uppgifter i ett databehandlingssystem som omfattar ett operativsystem, en databas samt medel för att motta och sända, samt behandla uppgifterna, vilket nämnda databehandlingssystem är anpassat att bestämma sannolikheten med vilken magslemhinnan tillhör nämnda åtminstone ena magslemhinneklass, baserad på de inmatade uppgifterna, samt på förutbestämd klinisk data i databasen, och användning av så producerade uppgifter för att uppskatta eller förutsäga magslemhinnans tillstånd hos nämnda individ.

## MENETELMÄ VATSAN LIMAKALVON TILAN ENNUSTAMISEKSI

## Keksinnön ala

- 5 Tämä keksintö kohdistuu menetelmään vatsan limakalvon tilan tai kunnan arvioimiseksi tai ennustamiseksi, määrittämällä todennäköisyys jolla yksilön vatsan limakalvo kuuluu ainakin yhteen vatsan limakalvoluokkaan tai -ryhmään. Menetelmässä määritetään erityisten limakalvospesifisten analyyttien konsentraatio, kuten pepsinogeeni I:n konsentraatio, gastriini 17:n konsentraatio ja myös *Helicobacter pylori*
- 10 markkerin konsentraatio tai läsnäolo yksilössä, ja dataprozessointivälineitä käytetään määrittämään todennäköisyys jolla yksilön vatsan limakalvo kuuluu ainakin yhteen vatsan limakalvoluokkaan tai -ryhmään.

## Keksinnön tausta

15

Vaikka uusien mahasyöpätapauksien esiintyminen onkin vähentynyt viime vuosina, on mahasyöpä edelleen yksi tavallisimmista maligniteeteista. Suomessa uusia syöpätapauksia rekisteröidään n. 250-300 tapausta / milj. henkilöä / vuosi. Yli 50-vuotiaiden ikäryhmässä Suomessa on arviolta 2350 mahalaukun syöpätapausta, joka on

20 noin 3 promillea ikäryhmän väestöstä (Suomen Syöpärekisteri - Syöpätautien tilastollinen ja epidemiologinen tutkimuslaitos 1993). Suomen lisäksi Islannissa, Etelä-Amerikassa ja erityisesti Japanissa sekä Kiinassa on korkea mahasyöpäinsidenssi.

- 25 Mahasyövän ennuste on yleensä huono, koska spesifistä hoitoa ei ole. Tällä hetkellä ainoa mahdollisuus hoitaa mahasyöpä menestyksellisesti on sen varhaistoteaminen ja totaali poistaminen kirurgisin toimenpitein.

- 30 Mahasyöpä ei varhaisvaiheessaan anna välttämättä mitään oireita. Oireiden myöhäinen esiintyminen luonnollisesti viivästyttää potilaan hoitoon hakeutumista. Toisaalta mahasyövän varhaisvaiheessa kliiniset löydökset ovat usein epäspesifisiä. Ma-

hasyövän ensisijainen diagnostinen menetelmä tällä hetkellä on gastroskopia ja siihen liittyvät biopsiat, irtosolu- ja aspiraatio-sytologia. Koska rutiinigastroskopioiden suoritetaan oireiden, kuten ylävatsavaivojen tai mahasuolikanavan verenvuotojen selvittämiseksi, on näin löydetty oireiden mahasyöpä yleensä jo pitkälle edennyt ja siten inoperaabeli. Primaaridiagnostiikkaa on yritetty parantaa myös monin immunologisilla menetelmin, mutta ei ole onnistuttu kehittämään riittävän spesifistä immunologista menetelmää.

Ensisijainen tavoite on löytää keinot, joilla voitaisiin helposti ja kohtuullisin kustannuksin tunnistaa yleisväestöstä ne henkilöt, joilla saattaa olla alkuvaiheen mahasyöpä. Nämä henkilöt tulisi heti tunnistuksen jälkeen tutkia gastroskopiolla. Samalla voidaan tunnistaa ne henkilöt, joiden mahassa on seuranta vaativia pre-maligneja muutoksia.

Mahasyöpää voi edeltää joukko erilaisia mahasairauksia tai tiloja (ns. syöpää edeltävät tilat), joita ovat krooninen atrofinen gastriitti, pernisiöosi anemia, ventrikkeliulcus, polyypimaha sekä Ménétrier'n tauti (giant hypertrophic gastritis). Selkeästi tunnistettavia limakalvon muutoksia ovat dysplasia ja adenooma. Edellä mainittuihin tautitiloihin liittyy keskimäärin noin 4-5-kertainen suhteellinen syöpäriski verrattuna väestöön yleensä. Riskin on todettu välittyvän lähes kaikissa taudeissa kroonisen atrofisen gastriitin välityksellä.

Kroonisella gastriitilla tarkoitetaan mahan limakalvon pitkäaikaista tulehdustilaa. Tauti voidaan jakaa karkeasti ns. superficielliseen ja atrofiseen muotoon. Superficiellissa gastriitissa tulehdus-solulinfiltraatio keskittyy pintaepiteelin alle. Mikäli tulehdus etenee diffuusisti myös mahan spesifisten erittävien maharauhasten väliin, puhutaan kroonisesta atrofisesta gastriitista. Tällöin mahalaukun limakalvon normaalit rauhasrakenteet korvautuvat ainakin osittain metaplastisilla muutoksilla.

Suomalaisesta syöpätalastoista laskettu suhteellinen mahasyövän riski mahan korpus-alueen atrofisesta gastriitista kärsivillä potilailla on arvioitu n. 4-5-kertaiseksi

terveen limakalvon omaaviin henkilöihin verrattuna. Lisäksi on olemassa vaara saada intrinsic-tekijän puutoksesta ja B 12-vitamiinin imeytymishäiriöstä johtuva pernisiöosi anemia. Antrumien alueen vaikeassa atrofiassa riski on peräti 18-kertainen. Jos atrofisia muutoksia esiintyy sekä antrumien että korpuksen alueella (pangastriitti), voi riski kohota jopa 90 prosenttiin (Sipponen P., Kekki M., Haapakoski J., Ihamäki & Siurala M. 1985, Gastric cancer risk in chronic atrophic gastritis: statistical calculations of cross-sectional data. Int. J Cancer 35: 173-77).

*Helicobacter pylori* on spiraalinmuotoinen, gram-negatiivinen bakteeri, joka viihtyy mahan limakalvon pintaepiteelisolujen välittömässä läheisyydessä limassa ja solujenvälisessä liitoskohdassa. Bakteeri siirtyy ilmeisesti peroraalista tietä ihmisestä toiseen. Bakteerin vaikutus mahan limakalvoon on tulehdusreaktio, joka välittyy komplementin kautta vapauttamalla voimakkaita tulehduksen välittäjäaineita. Akuutin vaiheen jälkeen tulehdus muuttuu krooniseksi gastriitiksi. Kroonista gastriittia sairastavilla potilailla todetaan 70-90-prosenttisesti *Helicobacter pylori*-infektio (Calam, J (1994) *Helicobacter pylori* (Review) Eur. J. Clin Invest 24:501-510). Koska *Helicobacter pylori*-infektio ja mahalaukun krooninen gastriitti liittyvät hyvin läheisesti toisiinsa, on ajateltu, että tämä bakteeri-infektio olisi eräs etiologinen tekijä mahalaukun syövän synnylle. Tämän vuoksi on mahdollista, että *Helicobacter pylori*-bakteerien hävittäminen tulehduksen alkuvaiheessa voisi estää krooniseen gastriittiin liittyvän atrofian synnyn ja siten vähentää syöpäriskiä ja peptisen haavan riskiä.

Julkaisussa WO 96/15456, joka on tähän sisälletty viitteenä, käsittää menetelmän syöpäriskin seulontaa varten määrittämällä pepsinogeeni I- ja gastriini-17-analyyttikonsentraatiot yksilön seeruminäytteestä. Sanotun julkaisun mukaan, tällä tavalla määritetyt konsentraatioarvot verrataan sitten cut-off-arvoon ja viitearvoon kullekin analyyttille. Seerumin pepsinogeeni I-konsentraatio joka on alle pepsinogeeni I:n cut-off-arvon yhdistettynä gastriini-17:n konsentraatioarvoon joka on yli ylemmän viiteraja-arvon, osoittaa vatsan korpus-alueen vakavaa atrofiaa. Seerumin gastriini-17-arvo alle gastriini-17:n cut-off-arvon yhdistettynä pepsinogeeni I-

arvoon joka on yli pepsinogeeni I:n cut-off-arvon toisaalta osoittaa atrofiaa vatsan antrum-alueella. Siinä tapauksessa että seerumin pepsinogeeni I on alle pepsinogeeni I:n cut-off-arvon ja gastriini-17-taso on viitearvon alarajalla, tämä on osoitus vakavasta atrofiasta koko vatsassa, eli atrofisesta pangastritiksesta.

5

Erään kuvatun suoritusmuodon mukaan, mainitut kokeet voidaan yhdistää *Helicobacter pylori* vasta-aine-kokeeseen.

Mainitun WO-julkaisun mukaan menetelmää voidaan täydentää niin sanotulla proteiinistimulaatiokokeella, jonka mukaan verikoe otetaan aamulla paastoamisen jälkeen, jonka jälkeen potilas syö proteiinerikkaan standardiaterian ja verinäytteitä otetaan 15 minuutin välein kahden tunnin aikana. Maksimaalinen korotus on ilmeinen noin 20 minuutin kuluttua. Siinä tapauksessa että atrofia sijaitsee antrum-osassa, tässä kokeessa on voimakkaasti alentunut vaste. Kun atrofia sijaitsee korpus-osassa, vaste on normaali tai korostunut, kun taas koko vatsakalvon atrofia johtaa alentuneeseen vasteeseen.

WO-julkaisu WO 00/67035, joka on tähän sisälletty viitteenä, käsittää menetelmän peptisen haavan riskin arvioimiseksi määrittämällä kvantitatiivisesti seerumin pepsinogeeni I- ja gastriini-17-konsentraatio. Tämän menetelmän mukaan, jos sekä mitattu seerumin pepsinogeeni I- että gastriini-17-arvot ovat korkeita, kulloisen viitearvon ylärajan yläpuolella, tai seerumin pepsinogeeni I-arvo on yli viitearvonsa ylärajan yhdistettynä gastriini-17-arvoon joka on viitevälin sisällä tai alle cut-off-arvonsa, tämä on indikaatio korotetusta peptisen haavan riskistä.

25

Tunnetaan menetelmiä eri analyyttien konsentraatioiden mittaamiseksi ja on myös olemassa kaupallisia pakkauksia (kittejä) tähän tarkoitukseen. Muutama esimerkkinen menetelmä mainittujen määritysten suorittamiseksi on myös kuvattu WO-julkaisussa 96/15456.

30

Keksinnön yhteenveto

Keksinnön kohteena on menetelmä vatsan limakalvon tilan arvioimiseksi tai enustamiseksi yksilössä, määrittämällä mainitussa yksilössä todennäköisyys jolla vatsan limakalvo kuuluu ainakin yhteen vatsan limakalvoluokkaan, joka menetelmä käsittää

- 5        - pepsinogeeni I (PGI)- ja gastriini 17 (G17)-analyyttien konsentraatioiden mittaamisen, ja, sen lisäksi, *Helicobacter pylori* -markkerin konsentraation tai läsnäolon määrittämisen mainitun yksilön näytteestä,
- näin saatujen tietojen syöttämisen tietojenkäsittelyjärjestelmään, joka käsittää käyttöjärjestelmän, tietokannan ja elimet tietojen lähettämiseksi ja vastaanottamiseksi sekä käsittelemiseksi, joka mainittu tietojenkäsittelyjärjestelmä on sovitettu määrittämään todennäköisyys millä vatsan limakalvo kuuluu sanottuun ainakin yhteen vatsan limakalvoluokkaan, jossa vatsan limakalvoluokka valitaan ryhmästä luokkia joukosta normaali (N), antrum-atrofia (A), antrum- ja korpusatrofia (AC), korpusatrofia (C) ja superfisiaalinen tai ei-atrofinen gastriitti (S), perustuen syötettyyn dataan, ja, sen lisäksi, ennalta määrättyyn kliiniseen dataan tietokannassa, jossa ennalta määrätty kliininen data tietokannassa käsittää dataa joka on saatu referenssiväestöryhmästä gastroskopisten tutkimusten ja PGI ja G-17 analyyttien ja *Helicobacter pylori*-markkerin määrittämisen avulla mainitussa referenssiväestöryhmässä, tietojenkäsittelyjärjestelmän näin tuotetun tiedon ollessa indikaatiivinen vatsan limakalvon tilasta mainitussa yksilössä.
- 10
- 15
- 20

Keksinnön kohteena on myös pakkaus ja tietokoneohjelmatuote erityisesti käytettäväksi keksinnön mukaisessa menetelmässä.

- 25
- Keksinnön mukainen pakkaus sisältää välineet pepsinogeeni I- ja gastriini-17-konsentraation määrittämiseksi näytteestä, ja välineet *Helicobacter pylori*-markkerin konsentraation tai läsnäolon määrittämiseksi, kuten myös tietokoneohjelmatuotteen sisällytettynä tietokoneella luettavalle välineelle ja sisältäen tietokonekoodielimet
- 30
- joita on sovitettu määrittämään vatsan limakalvoluokan todennäköisyys, perustuen mainituille analyyteille ja/tai markkerille mitattuihin arvoihin, kuten myös ennalta

määrättyyn kliiniseen dataan tietokannassa, ja tuottamaan tietoa vasteena mainittuun määrittämiseen ja optimaalisesti muuhun syötettyyn dataan, suoritettuna tietokoneella.

- 5 Keksinnön mukainen tietokoneohjelmatuote on sisällytetty tietokoneella luettavalle välineelle ja sisältää tietokonekoodielimet jotka on sovitettu määrittämään vatsan limakalvoluokan todennäköisyys, perustuen mitattuihin arvoihin PGI ja G17- analyysiteille ja *Helicobacter pylori* markkerille, kuten myös ennalta määrättyyn kliiniseen dataan tietokannassa, ja tuottamaan tietoa vasteena mainittuun määrittämiseen ja
- 10 mahdollisesti muuhun syötettyyn dataan, suoritettuna tietokoneella.

#### Keksinnön yksityiskohtainen kuvaus

- Tässä keksinnössä, termillä ”vatsan limakalvoluokan todennäköisyys” tarkoitetaan
- 15 todennäköisyyttä jolla testattavan yksilön vatsan limakalvo kuuluu vatsan limakalvoluokkaan.

- Termillä yksilön ”vatsan limakalvoluokka” viitataan siihen että yksilön vatsan limakalvo luokitellaan normaaliksi (N), sillä on superfisiaalinen tai ei-atrofinen gastriitti (S), korpusatrofia (C), antrumatrofia (A) tai antrum- ja korpusatrofia (AC),
- 20 vastaavasti. Keksintö mahdollistaa todennäköisyyden määrittämisen millä yksilön vatsa kuuluu yhteen tai useampaan mainittuun luokkaan, ja/tai todennäköisyysjakuman määrittämisen useiden luokkien välillä.

- 25 Tässä keksinnössä kliininen tietokanta käsittää dataa joka on saatu gastrokoppisista tutkimuksista ja koepaloista, vastaavat konsentraatiot limakalvospesifisille analyysiteille ja/tai markkereille, vaihtoehtoisesti muuta syötettyä dataa, ja informaatiota eri ennustettavista luokista. Todennäköisyydet määritetään edullisesti käyttämällä statistista menetelmää ja edullinen statistinen menetelmä luokitustodennäköisyyksien
- 30 laskemiseksi on multinominaalinen logistinen regressiomenetelmä. Ennalta määrätty kliininen data tietokannassa käsittää dataa joka on saatu referenssiväestöryh-



mästä gastroskopisten tutkimusten ja PGI- ja G17- analyyttien ja *Helicobacter pylori* markkerin määrittämisellä mainitussa referenssiväestöryhmässä.

5 Tämän keksinnön mukaan *Helicobacter pylori*-markkeri on *Helicobacter pylori*-vasta-aine, jonka konsentraatio mitataan näytteestä, tai *Helicobacter pylori*-antigeeni, jonka läsnäolo määritetään näytteessä. Gastriini-arvo joka mitataan on stimuloitu gastriini-17 arvo (G-17st), tai sekä paasto-(perus) gastriini-17 että stimuloitu gastriini-17.

10 Keksinnön eräässä suoritusmuodossa mitataan lisäksi analyytin pepsinogeeni II (PGII) konsentraatio ja suhdetta PGI/PGII käytetään statistisissa laskelmissa.

Keksinnön mukaan analyytit mitataan kehonnesteestä, kuten seerumi-, kokoveri-, virtsa-, sylki- tai kyynelnestenäytteestä, erityisesti seeruminäytteestä.

15

Keksinnön erään suoritusmuodon mukaan, tuotettu informaatio liittyy edullisesti ainakin yhteen vatsan limakalvoluokan todennäköisyyteen, jolloin arviota mainitun todennäköisyyden muutoksesta voidaan käyttää informaation antamiseksi vatsan limakalvon tilan muuttumisesta.

20

Tietojenkäsittelyelimet voivat käsittää näytön jolla tuotetut tiedot esitetään.

25

Keksinnössä käytetty statistinen perusmenetelmä vatsan limakalvon luokittelemiseksi perustuu stokastiseen multinominaaliseen logistiseen regressioanalyysiin (MLR; multinominal logistic regression) ajettuna kliinisellä datalla. Stokastisen version etuna verrattuna yksinkertaisempaan deterministiseen lähestymistapaan, jossa arvo arvioidaan yksinkertaisen cut-off analyysin perusteella, on siinä että stokastisissa malleissa epävarmuus huomioidaan ongelman tärkeänä piirteenä. Tämä tarkoittaa sitä että stokastinen lähestymistapa on vähemmän epäherkkä erilaisille virheille ja sattumanvaraisille vaihteluille, joita esiintyy monimutkaisessa prosessissa kuten tässä ja on selvästi edullisempi menetelmä käyttää.

30

Logistista regressiota pidetään parempana kuin lineaarista koska se ratkaisee ongelmat jotka liittyvät ”klassisiin regressio-oletuksiin” kuten virhetermien heteroskedastisyyteen, normaalijakaumavaatimukseen ja negatiivisiin (tai  $>1$ ) todennäköisyyksiin. Tämä tarkoittaa sitä että logistista regressiota usein suositaan koska se ei vaadi lineaarista suhdetta riippuvaisten ja riippumattomien muuttujien välillä, mikä on asian laita useimpien kliinisten kokeiden kohdalla, jossa suhde tyypillisesti seuraa S-muotoista käyrää.

- 10 Multinomiaalista logistista regressiota käytetään tapauksissa jossa on useita riippuvaisia muuttujia, keksinnön tapauksessa vatsan limakalvoluokkia. Yleinen multinomiaalinen logistinen regressiomalli esitetään seuraavasti:

$$\ln(P / 1 - P) = BX + E,$$

15

jossa,

P on vektori ( $n \times 1$ ) joka sisältää responssimuuttujan (luokan todennäköisyyden)

B on vektori ( $q \times 1$ ) joka sisältää malliparametrit

- 20 X on matriisi ( $n \times q$ ) joka sisältää q-kertoimet

E on vektori ( $n \times 1$ ) joka sisältää kohinatermit

jossa n on luokkien määrä ja q on parametrien lukumäärä.

- 25 Ennen mallien luomista  $B_j$  kerrointen arvot lasketaan käyttämällä eri luokkien maksimitodennäköisyysestimaattien menetelmää tietokannan kliinisestä datasta.

- 30 Kun vatsan limakalvon eri luokat ovat ennalta määrätty, jokainen riippumattomien muuttujien yhdistelmä tuottaa eri kertoimet  $B_j$ lle. Sen vuoksi mallipohjainen menetelmä todennäköisyyksien arvioimiseksi vaatii useita malleja jotka kattavat kaikki mahdolliset syötetyn datan yhdistelmät. Jos yhdistelmä on rajoitettu, ja jos

tietokanta on statistisesti riittävän iso, tämä on parhaana pidetty menetelmävalinta sen laskennallisen yksinkertaisuuden takia.

5 Jos tietokanta on statistisesti pieni ja on ilmeisen selvä epätasapaino eri luokille saatavissa olevan datan suhteen, parametrien yhdistäminen voi antaa parempia arvioita kuin muut. Kaksi muunnosta mallipohjaisen menetelmän mahdollisista modifikaatioista kuvataan seuraavassa. ”Iteratiivinen menetelmä” käyttää kaikkia syötettyjä parametreja ensimmäisille todennäköisyysarvioille. Riippuen tuloksesta, se käyttää automaattisesti syötettyjen parametrien osajoukkoa uutta  
10 todennäköisyysarvion laskua varten. ”Permutatiivinen menetelmä” toisaalta, käyttää kaikkia eri mallipermutaatioita todennäköisyysennusteiden laskemiseksi todennäköisimmän luokan löytämiseksi syötetyille parametreille.

15 Jos tietokanta on statistisesti pieni tai luonnoltaan dynaaminen ja dataprosessointijärjestelmä on riittävän nopea, todennäköisyysarviot voidaan laskea käyttämällä maksimitodennäköisyysestimaatteja syötetylle datalle reaaliajassa.

Joko malliparametrit tai eteenkin tietokanta voi olla sijoitettuna etäällä data-  
20 prosessointijärjestelmästä joka laskee todennäköisyydet syötetylle datalle.

Etätietokannan tapauksessa on käytännöllistä perustaa tietokantapalvelin palvelin-  
pohjaisella sovelluksella joka ajaa mallit joka kerta kun syötetään uutta kliinistä dataa kliiniseen tietokantaan. Etäasiakasohjelmasovellus jossa parametreja  
25 syötetään hakee malliparametrit etätietokantapalvelimelta todennäköisyyslaskuja varten. On ilmeistä että Internet-teknologia tuo informaatiopääväylän datasiirrolle asiakas- ja palvelinjärjestelmien välillä.

Keksinnön mukaan, jatkuva todennäköisyysarvo parametrina antaa välineet  
muutoksen havaitsemiseksi kyseessä olevien luokkien tilassa. Ottamalla uusi näyte  
30 potilaalta myöhempanä ajankohtana, tieto todennäköisyyskehityksestä ajan suhteen

mahdollistaa paremman diagnoosin tai hoito- tai lisätutkimusehdotusten ja/tai testiehdotusten saamisen perustuen näin saatuihin tuloksiin.

Kliininen data kerätään suorittamalla kokeita potilaille ja luokittelemalla potilaitten  
 5 vatsoja eri ryhmiin, jolloin saadaan vatsan limakalvoluokat N = normaali antrum, S  
 = superfisiaalinen, C = korpusatrofia, A = antrumatrofia, AC = antrum +  
 korpusatrofia, perustuen gastroskopiaan ja koepalatutkimuksiin.

Sitten suoritetaan statistinen ajo vakioiden löytämiseksi eri malleille. Malli-  
 10 pohjainen sovellusohjelma käyttää ennalta määrättyjä malleja todennäköisyyksien  
 laskemiseksi eri luokille (N, S, C, A, AC) syötetyistä parametreista.

Jos tulos viittaa epänormaaliin tapaukseen ja läsnä olevaan helicobacter infekioon,  
 aloitetaan hoito. Aikajakson jälkeen (esim. 3 kuukautta) voidaan suorittaa uusi koe.  
 15 Vertaamalla todennäköisyysjakaumaa aikaisempiin, voidaan ennustaa hoitotulos.

Ehdotettu diagnoosi perustuu todennäköisimmän vatsan limakalvoluokan maksimi-  
 todennäköisyysestimaatteihin mitatuilla koetasoilla. Diagnoosi näytetystä toden-  
 20 näköisimmästä tapauksesta ei ole juuri koskaan 100% todennäköinen, vaan paljon  
 matalampi, mutta kuitenkin korkeampi kuin mikään muu vaihtoehto.

Tosiasiallisesti stokastinen versio näyttää nämä todennäköisyydet jokaiselle vatsan  
 limakalvoluokalle eron kuvaamiseksi. Tästä voidaan sitten helposti nähdä mikä on  
 todennäköisyys terveille verrattuna epänormaaleihin arvoihin.

Todennäköisyysjakauma antaa tärkeätä informaatiota lääkäreille, ei pelkästään  
 25 ehdottamalla diagnoosia vaan myös opastamalla uudelleen testaukseen tai  
 lisätutkimuksiin.

Kun esitelty stokastinen menetelmä antaa todennäköisimmän vatsan  
 limakalvoluokan, se tarjoaa vielä toisen edun deterministiseen malliin nähden. Heti  
 30 kun hoito, esim. hävityshoito *Helicobacter pylorille* on suoritettu, voidaan helposti  
 ottaa verinäyte 3-6 kuukauden päästä ja voidaan suorittaa yksinkertaisia ja halpoja



serologisia kokeita. Seuraamalla koetasoja ja erityisesti ennustettuja todennäköisyyksiä, mahdollinen parantuminen voidaan nähdä yksinkertaisesti piirtämällä todennäköisyydet ajan suhteen tai käyttämällä matemaattista menetelmää aikajaksoille tilan muuttumisen ennustamiseksi.

5

Keksinnön edullisessa suoritusmuodossa maksimitodennäköisysestimaattilaskut luokitustodennäköisyyksille perustuen syötetyille analyytti- tai markkeridatalle voidaan tehdä samanaikaisesti olemassa olevassa tietokannassa tai käyttäen ennalta laskettuja multinominaalisia regressiomalleja jotka on aiemmin ajettu kliinisessä tietokannassa.

10

Keksinnön erään suoritusmuodon mukaan yhdistetään sarja mittauksia luokitustodennäköisyyksineen mikä mahdollistaa muutoksen, eli vatsan limakalvon paranemisen, ennustamisen.

15

Arvioitaessa vatsan limakalvon tilan muutosta ajan suhteen, määritetään sanotun ainakin yhden vatsan limakalvoluokan todennäköisyys uudelleen myöhempanä ajankohtana, ja sillä tavalla laskettuja todennäköisyyksiä verrataan muutoksen ennustamiseksi mainituissa todennäköisyyksissä ja tiedon saamiseksi koskien vatsan limakalvon tilan muutoksia.

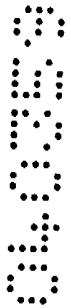
20

Tuotettua informaatiota käytetään edullisesti diagnoosin tai hoito- tai lisätutkimus- ja/tai testiehdotuksen tuottamiseksi.

25

Seuraavien esimerkkien tarkoitus on kuvata keksintöä rajoittamatta sitä millään tavoin. Mitatut analyytit ovat pepsinogeeni I, gastriini-17 ja *Helicobacter pylori* vasta-aineet. Todennäköisyydet jokaiselle vatsan limakalvoluokalle määritetään multinominaalisella logistisella regressiolla. Myös vastaava diagnoosi annetaan jokaisessa esimerkissä, lisäehdotusten kera tutkimuksista ja hoidoista, mikäli sovellettavissa.

30



## ESIMERKKI 1

Seuraavat analyttikonsentraatiot mitattiin potilaan näytteestä.

	Pepsinogeeni I	7	µg/l
5	Gastriini-17 (post pr.)	49,9	pmol/l
	<i>H. pylori</i> IgG:	156	EIU

Perustuen määritettyihin konsentraatioihin laskettiin seuraavat todennäköisyydet.

Todennäköisyydet:

10	NORMAALI	0,2	%
	ANTRUMATROFIA	0	%
	ANTRUM- JA KORPUSATROFIA	19	%
	KORPUSATROFIA	66,7	%
	EI-ATROFINEN GASTRIITTI	13,8	%

15

Perustuen laskettuihin todennäköisyyksiin ehdotetaan diagnoosina atrofinen korpusgastriitti.

Tällaiseen diagnoosiin yhdistetään:

1. Kohonnut vatsasyövän riski (riskikerroin 5X).
2. Peptinen haava (pohjukaissuoli tai maha) epätodennäköinen.
3. *Helicobacter pylori* infektio.

## ESIMERKKI 2

25 Seuraavat analyttikonsentraatiot mitattiin potilaan näytteestä.

	Pepsinogeeni I	87	µg/l
	Gastriini-17	0,3	pmol/l
	<i>H. pylori</i> IgG:	12	EIU

30 Perustuen määritettyihin konsentraatioihin laskettiin seuraavat todennäköisyydet.

Todennäköisyydet:

	NORMAALI	84,5	%
	ANTRUMATROFIA	6,2	%
	ANTRUM- JA KORPUSATROFIA	0	%
	KORPUSATROFIA	0,1	%
5	EI-ATROFINEN GASTRIITTI	8,9	%

Perustuen laskettuihin todennäköisyyksiin ehdotetaan diagnoosina normaali limakalvo.

Tällaiseen diagnoosiin yhdistetään:

- 10
1. Hyvin alhainen vatsasyövän riski.
  2. Hyvin alhainen peptisen haavan riski.
  3. Ei *Helicobacter pylori* infektiota.

### ESIMERKKI 3

15

Seuraavat analyttikonsentraatiot mitattiin potilaan näytteestä.

	Pepsinogeeni I	7	µg/l
	Pepsinogeeni II	3	µg/l (PGI/PGII: 2.3)
	Gastriini-17	20	pmol/l
20	<i>H. pylori</i> IgG:	48	EIU

Perustuen määritettyihin konsentraatioihin laskettiin seuraavat todennäköisyydet.

Todennäköisyydet:

	NORMAALI	2,6	%
25	ANTRUMATROFIA	1,9	%
	ANTRUM- JA KORPUSATROFIA	16,1	%
	KORPUSATROFIA	73,5	%
	EI-ATROFINEN GASTRIITTI	5,6	%

- 30
- Perustuen laskettuihin todennäköisyyksiin ehdotetaan diagnoosina atrofinen korpusgastriitti.

Tällaiseen diagnoosiin yhdistetään:

1. Kohonnut vatsasyövän riski (riskikerroin 5X).
2. Peptinen haava (pohjukaissuoli tai maha) epätodennäköinen.
3. *Helicobacter pylori* infektio.

5

#### ESIMERKKI 4

Seuraavat analyttikonsentraatiot mitattiin potilaan näytteestä.

	Pepsinogeeni I	11,5	µg/l	
10	Pepsinogeeni II	1,6	µg/l	(PGI/PGII: 7,1)
	Gastriini-17	33,1	pmol/l	
	<i>H. pylori</i> IgG:	26,9	EIU	

Perustuen määritettyihin konsentraatioihin laskettiin seuraavat todennäköisyydet.

15 Todennäköisyydet:

	NORMAALI	25,6	%
	ANTRUMATROFIA	6,9	%
	ANTRUM- JA KORPUSATROFIA	5,5	%
	KORPUSATROFIA	49,3	%
20	EI-ATROFINEN GASTRIITTI	12,4	%

Perustuen laskettuihin todennäköisyyksiin ehdotetaan diagnoosina atrofinen korpusgastriitti.

Tällaiseen diagnoosiin yhdistetään:

- 25 1. Kohonnut vatsasyövän riski (riskikerroin 5X).
2. Peptinen haava (pohjukaissuoli tai maha) epätodennäköinen.
3. Ei *Helicobacter pylori* infektiota – atrofinen gastritti ilmeisesti alkuperältään autoimmuuninen.

30 ESIMERKKI 5



Seuraavat analyttikonsentraatiot mitattiin potilaan näytteestä.

	Pepsinogeeni I	14,2	µg/l	
	Pepsinogeeni II	1,7	µg/l	(PGI/PGII: 8,3)
	Gastriini-17	21,7	pmol/l	
5	<i>H. pylori</i> IgG:	27	EIU	

Perustuen määritettyihin konsentraatioihin laskettiin seuraavat todennäköisyydet.

Todennäköisyydet:

	NORMAALI	38,2	%
10	ANTRUMATROFIA	7,5	%
	ANTRUM- JA KORPUSATROFIA	5,7	%
	KORPUSATROFIA	33,1	%
	EI-ATROFINEN GASTRIITTI	15,2	%

15 Perustuen laskettuihin todennäköisyyksiin ehdotetaan diagnoosina normaali limakalvo. Tällaiseen diagnoosiin yhdistetään:

1. Hyvin alhainen vatsasyövän riski.
2. Hyvin alhainen peptisen haavan riski.
3. Ei *Helicobacter pylori* infektiota.

20

#### ESIMERKKI 6

Seuraavat analyttikonsentraatiot mitattiin potilaan näytteestä.

	Pepsinogeeni I	14,7	µg/l	
25	Pepsinogeeni II	2,2	µg/l	(PGI/PGII: 6,6)
	Gastriini-17	24,2	pmol/l	
	<i>H. pylori</i> IgG:	25,7	EIU	

Perustuen määritettyihin konsentraatioihin laskettiin seuraavat todennäköisyydet.

30 Todennäköisyydet:

	NORMAALI	30,6	%
--	----------	------	---

ANTRUMATROFIA	6,2	%
ANTRUM- JA KORPUSATROFIA	6,3	%
KORPUSATROFIA	42,9	%
EI-ATROFINEN GASTRIITTI	13,9	%

5

Perustuen laskettuihin todennäköisyyksiin ehdotetaan diagnoosina atrofinen korpusgastriitti.

Tällaiseen diagnoosiin yhdistetään:

1. Kohonnut vatsasyövän riski (riskikerroin 5X).
- 10 2. Peptinen haava (pohjukais-suoli tai maha) epätodennäköinen.
3. Ei *Helicobacter pylori* infektiota – atrofinen gastritti ilmeisesti alkuperältään autoimmuuninen.

Yhtäpitävyys referenssimenetelmän kanssa, eli gastroskopian ja koepalan oton kanssa, riippuu vatsan limakalvoluokasta ja käytetystä mallista. Kokonaisyhteensopivuus käyttäen mallia jossa on PGI, PGII, G17st ja HPab on 80,2%. Luokalle N, normaali terve limakalvo, kokonaisyhteensopivuus on 90, 8%. Korpusatrofialle (C) ja ei-atrofiselle gastriitille (S) tulos on 85,5% ja 74,0% vastaavasti. Vastaavat arvot luokille A ja AC ovat hieman alhaisemmat, koska luokkia on vaikeampi ennustaa.

20

Testeissä on myös näytetty että näin ennustettu korkein luokka vastaa samaa, gastroskopiolla saatua gastriittiluokkanäyttöä paljon korkeammalla prosenttiluvulla.

Esim. jos todennäköisin luokka on ennustettu todennäköisyydellä 65%, sama luokkanäyttö gastroskopiolla saavutetaan 90% tapauksista. Sen takia, jos todennäköisin luokka ennustetaan yli 90%:n todennäköisyydellä, on käytännössä yksi-yhteen vastaavuus gastroskopian ja koepalan oton kanssa.

25

Kuvien lyhyt kuvaus

30

Kuviossa 1 luokittelutodennäköisyys esimerkin 1 potilaalle, jolloin ensimmäiset koetulokset PGI:lle ja G17:lle vastaavat Esimerkissä 1 annettuja arvoja, on annettu

ajan funktiona eri luokille (N, A, AC, C, S). Kahden vuoden aikana tehtiin viisi koesarjaa. Potilas sai hoitoa *Helicobacterin* hävittämiseksi. Voidaan nähdä että kun hoito aloitettiin, korpusgastriitin todennäköisyys pieneni, kolmen kuukauden päästä todennäköisyys oli laskenut 70%:sta 50%:iin ja 8 kuukauden kuluttua se on noin 33%. Myös korpus- ja antrumgastriitin todennäköisyys oli laskenut 20%:sta noin 5%:iin samana aikajaksona. Normaalin terveen limakalvon todennäköisyys oli tämän aikajakson aikana noussut 0%:sta melkein 40%:iin.

Kuvio 2 on graafinen kuvaus, ”todennäköisyyskartta”, tuotettu kvantitatiivisista todennäköisyysarvoista vatsan eri limakalvoluokille. Kolmen kvantitatiivisen markkeriarvon tapauksessa, jokainen piste avaruudessa edustaa todennäköisintä luokkaa ja sen todennäköisyysarvoa. Kyseinen kuvio 2 kuvaa tapausta jossa G17 on 3 pmol/l, tarjoten kaksiulotteisen kuvauksen kartasta PGI ja HP-ab akseleina. Sijoittamalla mitatut arvot PGI:lle ja HPab:lle koordinaatistoon, voidaan kuviosta nähdä mikä luokista (A, AC, C, S, N) on todennäköisin. Jos piste sijaitsee kaukana muiden luokkien alueista (A, AC, C, S, N), tämän luokan todennäköisyys on korkea, jos piste sijaitsee toisen alueen rajan lähellä, tulos on epävarmempi ja toista mahdollista luokkaa on harkittava.

Jos HP-tulos (negatiivinen tai positiivinen) on tunnettu serologisista tai muista testeistä, kaksi karttaa, toinen HP- (kuvio 3) ja toinen HP+ (kuvio 4) tarjoaa käytännön apua luokittelussa. Tässä tapauksessa akselit ovat luonnollisesti PGI ja G-17. Yleisesti, esittämällä todennäköisimmät luokat kartalla tarjoaa ei ainoastaan käytännöllisen tavan dokumenttimuotoluokittelulle, vaan myös visuaalisen avun ajettuna ja näytettynä dataprosessointinäytöllä, esim. kun näytteitä eri potilasryhmistä (esim. tupakoimattomat –tupakoivat, naiset – miehet, hoidetut – ei hoidetut) piirretään samalle kartalle. Tällainen visuaalinen apu tarjoaa helpon tavan ryhmien vertaamiseksi toisiinsa.



## Patenttivaatimukset

1. Menetelmä vatsan limakalvon tilan arvioimiseksi tai ennustamiseksi yksilössä, määrittämällä mainitussa yksilössä todennäköisyys jolla vatsan limakalvo kuuluu

- 5 ainakin yhteen vatsan limakalvoluokkaan, **tunnettu** siitä, että menetelmä käsittää
- pepsinogeeni I (PGI)- ja gastriini 17 (G17)-analyyttien konsentraatioiden mittaamisen, ja, sen lisäksi, *Helicobacter pylori* -markkerin konsentraation tai läsnäolon määrittämisen mainitun yksilön näytteestä,
  - näin saatujen tietojen syöttämisen tietojenkäsittelyjärjestelmään, joka käsit-

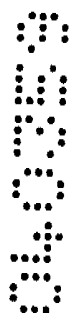
10 tää käyttöjärjestelmän, tietokannan ja elimet tietojen lähettämiseksi ja vastaanottamiseksi sekä käsittelemiseksi, joka mainittu tietojenkäsittelyjärjestelmä on sovitettu määrittämään todennäköisyys millä vatsan limakalvo kuuluu sanottuun ainakin yhteen vatsan limakalvoluokkaan, jossa vatsan limakalvoluokka valitaan ryhmästä luokkia joukosta normaali (N), antrum-

15 atrofia (A), antrum- ja korpusatrofia (AC), korpusatrofia (C) ja superfisiaalinen tai ei-atrofinen gastriitti (S), perustuen syötettyyn dataan, ja, sen lisäksi, ennalta määrättyyn kliiniseen dataan tietokannassa, jossa ennalta määrätty kliininen data tietokannassa käsittää dataa joka on saatu referens-

20 sivistäjäryhmästä gastrokopisten tutkimusten ja PGI ja G-17 analyyttien ja *Helicobacter pylori*-markkerin määrittämisen avulla mainitussa referenssiväestöryhmässä, tietojenkäsittelyjärjestelmän näin tuotetun tiedon ollessa indikaatiivinen vatsan limakalvon tilasta mainitussa yksilössä.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä vatsan limakalvon tilan muutoksen arvioimiseksi, **tunnettu** siitä, että menetelmä käsittää todennäköisyyden määrittämisen toistamisen ainakin sanotulle yhdelle vatsan limakalvoluokalle, ja niin saatujen todennäköisyyksien vertaamisen aikaisemmin määritettyihin todennäköisyyksiin informaation tuottamiseksi liittyen vatsan limakalvon tilan muutokseen.

3. Minkä tahansa edellisen patenttivaatimuksen mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että todennäköisyydet määritetään käyttämällä statistista menetelmää luokittelutodennäköisyyksien laskemiseksi.
- 5 4. Patenttivaatimuksen 3 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että statistinen menetelmä luokittelutodennäköisyyksien laskemiseksi on multinominaalinen logistinen regressiomenetelmä (MLR).
- 10 5. Minkä tahansa edellisen patenttivaatimuksen mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että *Helicobacter pylori*-markkeri on *Helicobacter pylori*-vasta-aine, jonka konsentraatio mitataan näytteestä.
- 15 6. Minkä tahansa edellisen patenttivaatimuksen mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että *Helicobacter pylori*-markkeri on *Helicobacter pylori*-antigeeni, jonka läsnäolo määritetään näytteessä.
- 20 7. Minkä tahansa edellisen patenttivaatimuksen mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että mitattu gastriiniarvo on stimuloitu gastriini-17 arvo (G-17st), tai sekä gastriini-17 että stimuloitu gastriini-17.
- 25 8. Minkä tahansa edellisen patenttivaatimuksen mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että lisäksi mitataan pepsinogeeni II (PGII)-analyytin konsentraatio, ja suhdetta PGI/PGII käytetään statistisessa laskussa.
- 30 9. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että analyytit mitataan kehonnesteestä, kuten seerumi-, kokoveri-, virtsa-, sylki- tai kyynelnestenäytteestä, erityisesti seeruminäytteestä.
10. Minkä tahansa edellisen patenttivaatimuksen mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että dataprosessointielimet käsittävät näytön, ja tuotettu informaatio esitetään näytöllä.



11. Välinepakkaus **tunnettu** siitä, että se käsittää välineet pepsinogeeni I ja gastriini-17 konsentraatioiden ja *Helicobacter pylori*-markkerin konsentraation tai läsnäolon määrittämiseksi näytteestä, ja tietokoneohjelmatuotteen sisällettynä tietokoneella luettavissa olevalle välineelle ja käsittäen tietokonekoodielimet jotka on sovitettu määrittämään vatsan limakalvoluokan todennäköisyys, jossa vatsan limakalvoluokka valitaan ryhmästä luokkia joka koostuu normaalista (N), antrumatrofiasta (A), antrum- ja korpusatrofiasta (AC), korpusatrofiasta (C) ja superfisiaalisesta tai ei-atrofisesta gastriitista (S), perustuen mainittujen analyyttien ja/tai markkerin mitattuihin arvoihin ja ennalta määrättyyn kliiniseen dataan tietokannassa, jossa ennalta määrätty kliininen data tietokannassa käsittää dataa joka on saatu referenssiväestöryhmästä gastroskopiusten tutkimusten ja PGI ja G-17 analyyttien ja *Helicobacter pylori*-markkerin määrittämisen avulla mainitussa referenssiväestöryhmässä, ja tuottamaan informaatiota vasteena mainittuun määrittämiseen ja vaihtoehtoisesti muun syötetyn tiedon perusteella, ajettuna tietokoneella.

12. Tietokoneohjelmatuote sisällettynä tietokoneella luettavalle välineelle **tunnettu** siitä, että se käsittää tietokonekoodielimet jotka on sovitettu määrittämään vatsan limakalvoluokan todennäköisyys, jossa vatsan limakalvoluokka valitaan ryhmästä luokkia joka koostuu normaalista (N), antrumatrofiasta (A), antrum- ja korpusatrofiasta (AC), korpusatrofiasta (C) ja superfisiaalisesta tai ei-atrofisesta gastriitista (S), perustuen PGI ja G-17 analyyttien ja *Helicobacter pylori*-markkerin mitattuihin arvoihin ja ennalta määrättyyn kliiniseen dataan tietokannassa, jossa ennalta määrätty kliininen data tietokannassa käsittää dataa joka on saatu referenssiväestöryhmästä gastroskopiusten tutkimusten ja PGI ja G-17 analyyttien ja *Helicobacter pylori*-markkerin määrittämisen avulla mainitussa referenssiväestöryhmässä, ja tuottamaan informaatiota vasteena mainittuun määrittämiseen ja vaihtoehtoisesti muun syötetyn tiedon perusteella, ajettuna tietokoneella.

## Patentkrav

1. Förfarande för att uppskatta eller förutsäga tillståndet av magslemhinnan hos en individ, genom att hos nämnda individ bestämma sannolikheten med vilken magslemhinnan tillhör åtminstone en magslemhinneklass, **kännetecknat** därav, att

- 5
- mätning av pepsinogen I (PGI)- och gastrin-17-analytkoncentrationerna, och ytterligare bestämning av koncentrationen eller närvaron av en *Helicobacter pylori*-markör i ett prov från nämnda individ,
  - 10 - inmatning av så erhållna uppgifter i ett databehandlingssystem som omfattar ett operativsystem, en databas och medel för att sända och motta, samt behandla uppgifterna, vilket nämnda databehandlingssystem är anpassat att bestämma sannolikheten med vilken magslemhinnan tillhör åtminstone ena magslemhinneklass, där magslemhinneklassen väljs ur en grupp
  - 15 klasser från gruppen normal (N), antrumatrofi (A), antrum- och korpusatrofi (AC), korpusatrofi (C) och superficiell eller nonatrofisk gastrit (S), baserad på de inmatade data, och dessutom på förutbestämd klinisk data i databasen, vari de förutbestämda kliniska data i databasen omfattar data som erhållits från en referensbefolkningsgrupp medelst gastrokopiska undersökningar
  - 20 och bestämning av PGI och G-17 analyter och *Helicobacter pylori*-markör i nämnda referensbefolkningsgrupp, varvid den av databehandlingssystemet producerade informationen är indikativ för magslemhinnans tillstånd hos nämnda individ.

- 25 2. Förfarande enligt patentkravet 1 för att uppskatta en förändring av magslemhinnans tillstånd, **kännetecknat** därav, att förfarandet omfattar upprepning av bestämningen av sannolikheten för åtminstone nämnda ena magslemhinneklass, och jämförelse av de så erhållna sannolikheterna med tidigare bestämda sannolikheter för att åstadkomma information som hänför sig till förändringen av magslemhinnans
- 30 tillstånd.

3. Förfarande enligt något av de föregående patentkraven, **kännetecknat** därav, att sannolikheterna bestäms genom användning av ett statistiskt förfarande för beräkning av klassificeringssannolikheterna.

5 4. Förfarande enligt patentkravet 3, **kännetecknat** därav, att det statistiska förfarandet för beräkning av klassificeringssannolikheterna är ett multinominalt logistiskt regressionsförfarande (MLR).

10 5. Förfarande enligt något av de föregående patentkraven, **kännetecknat** därav, att *Helicobacter pylori*-markören är en *Helicobacter pylori*-antikropp, vars koncentration mäts från provet.

15 6. Förfarande enligt något av de föregående patentkraven, **kännetecknat** därav, att *Helicobacter pylori*-markören är *Helicobacter pylori*-antigenen, vars närvaro bestäms från provet.

7. Förfarande enligt något av de föregående patentkraven, **kännetecknat** därav, att det uppmätta gastrinvärdet är det stimulerade gastrin-17 värdet (G-17st), eller både gastrin-17 och stimulerat gastrin-17.

20 8. Förfarande enligt något av de föregående patentkraven, **kännetecknat** därav, att dessutom mäts koncentrationen av pepsinogen II (PBII)-analyten, och förhållandet PGI/PGII används i den statistiska beräkningen.

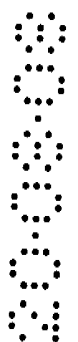
25 9. Förfarande enligt patentkravet 1, **kännetecknat** därav, att analyterna mäts från en kroppsvätska, såsom ett serum-, helblods-, urin-, saliv- eller tårvätskeprov, speciellt ett serumprov.

30 10. Förfarande enligt något av de föregående patentkraven, **kännetecknat** därav, att databehandlingsmedlen omfattar en display, och den producerade informationen visas på displayen.

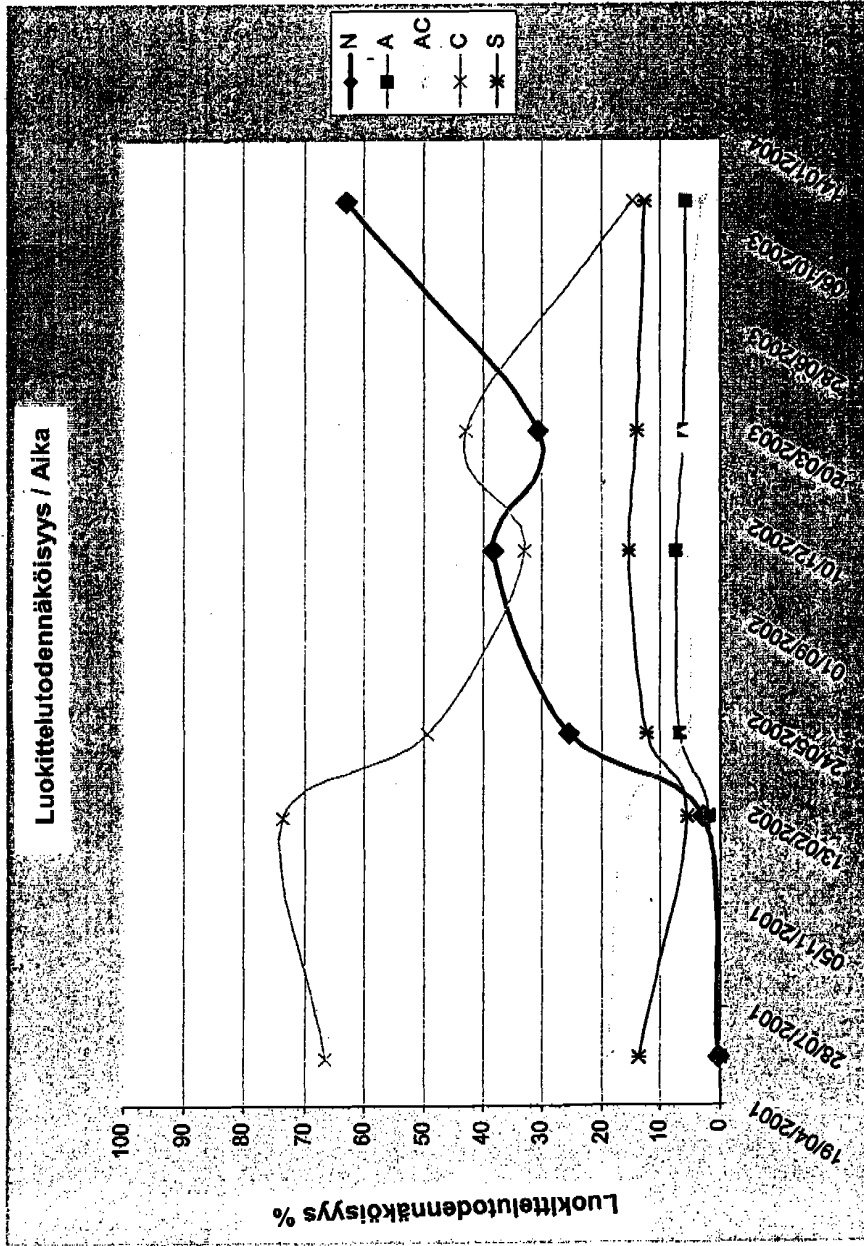


11. Förpackning av medel, **kännetecknad** därav, att den omfattar medel för bestämning av pepsinogen I och gastrin-17 koncentrationerna och koncentrationen eller närvaron av en *Helicobacter pylori*-markör från ett prov, och en datorprogramprodukt införd på ett med dator läsbart medium och omfattade datorkodorgan, vilka är anpassade att bestämma sannolikheten för en magslemhinneklass, vari magslemhinneklassen väljs ur en grupp klasser som består av normal (N), antrumatrofi (A), antrum- och korpusatrofi (AC), korpusatrofi (C) och superficiell eller nonatrofisk gastrit (S), baserad på de uppmätta värden av nämnda analyter och/eller markör och förutbestämt kliniskt data i databasen, vari det förutbestämda kliniska data i databasen omfattar data som erhållits från en referensbefolkningsgrupp medelst gastrokopiska undersökningar och bestämning av PGI och G-17 analyterna och *Helicobacter pylori*-markören i nämnda referensbefolkningsgrupp, och att producera information som svar på nämnda bestämning och alternativt på basen av annan inmatad data, körd på en dator.

12. Dataprogramsprodukt införd på ett med dator läsbart medium, **kännetecknad** därav, att den omfattar datorkodorgan vilka är anpassade att bestämma sannolikheten för en magslemhinneklass, vari magslemhinneklassen väljs ur en grupp klasser som består av normal (N), antrumatrofi (A), antrum- och korpusatrofi (AC), korpusatrofi (C) och superficiell eller nonatrofisk gastrit (S), baserad på uppmätta värden för PGI och G-17 analyterna och *Helicobacter pylori*-markören och förutbestämt kliniskt data i en databas , där det förutbestämda kliniska data i databasen omfattar data som erhållits från en referensbefolkningsgrupp medelst gastrokopisk undersökning och bestämning av PGI och G-17 analyterna och *Helicobacter pylori*-markören i nämnda referensbefolkningsgrupp, och att producera information som svar på nämnda bestämning och alternativt på basen av annan inmatad data, körd på en dator.

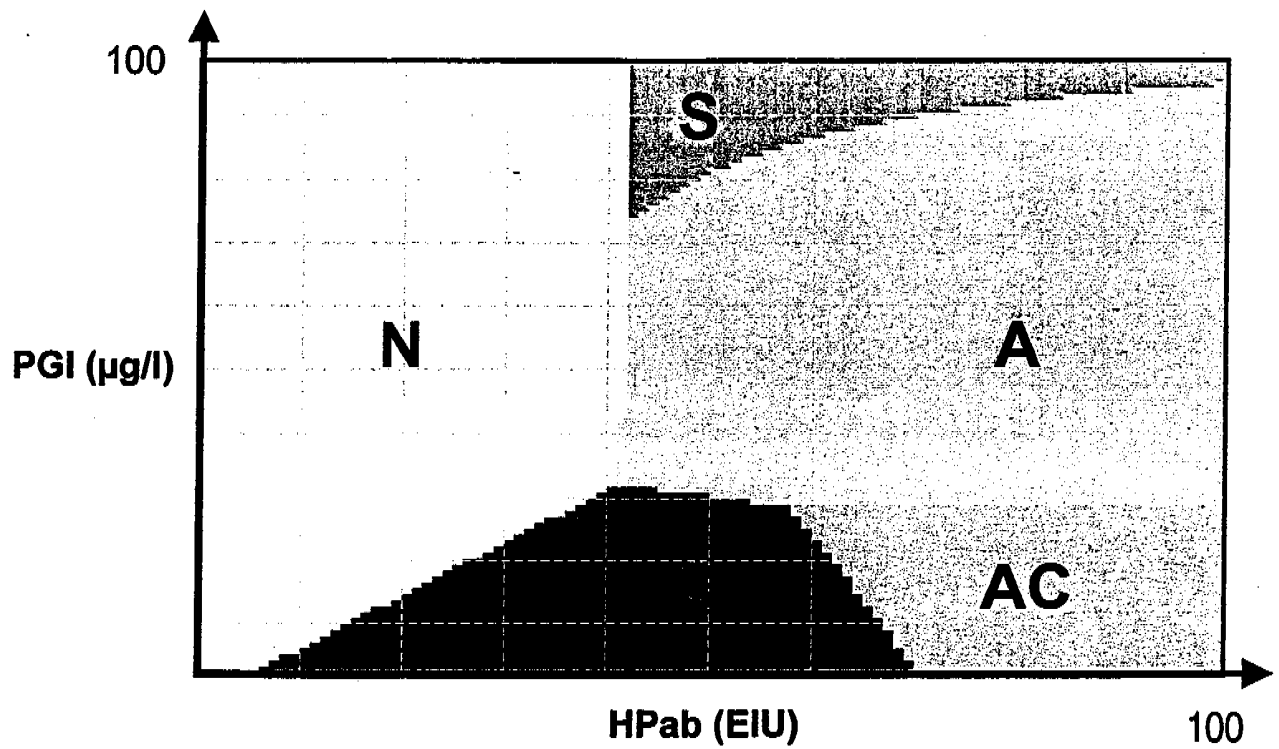


02.03.05 04.03.05



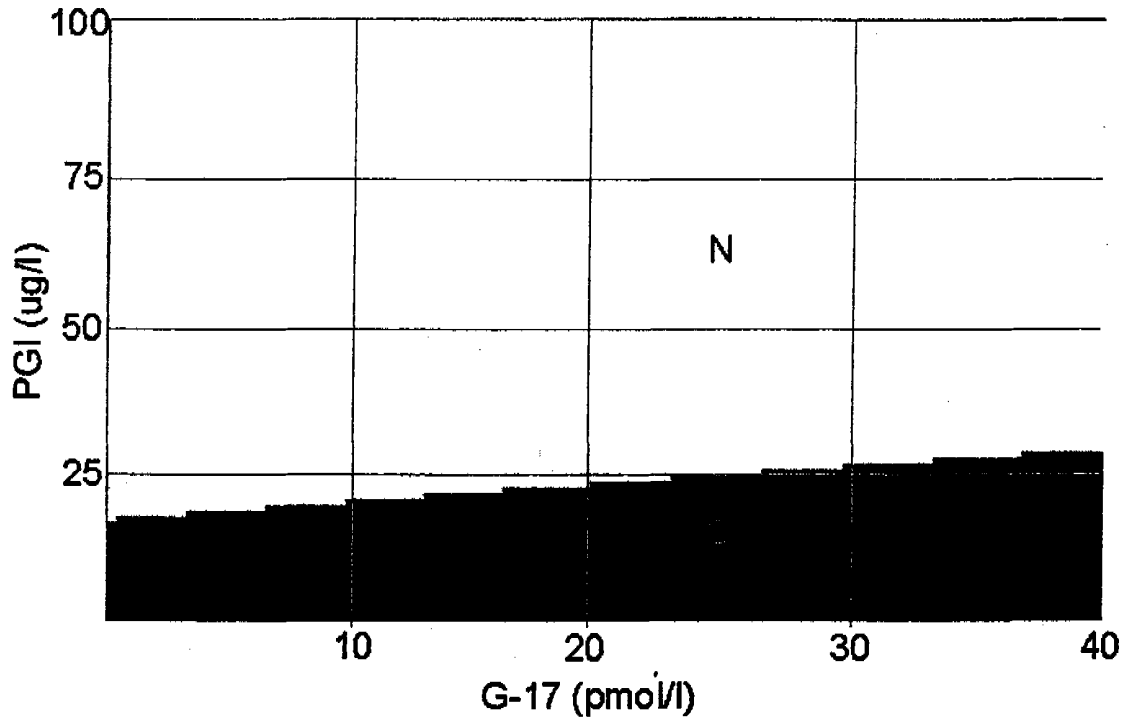
GastroPanel kehityssuunta: aikajaksoja eri luokkien (A, AC, C, S, N) todennäköisyyksille tuo arvokkaan välineen hoidon jälkeiseen (esim. hävityshoito) seurantaan.

Kuvio 1



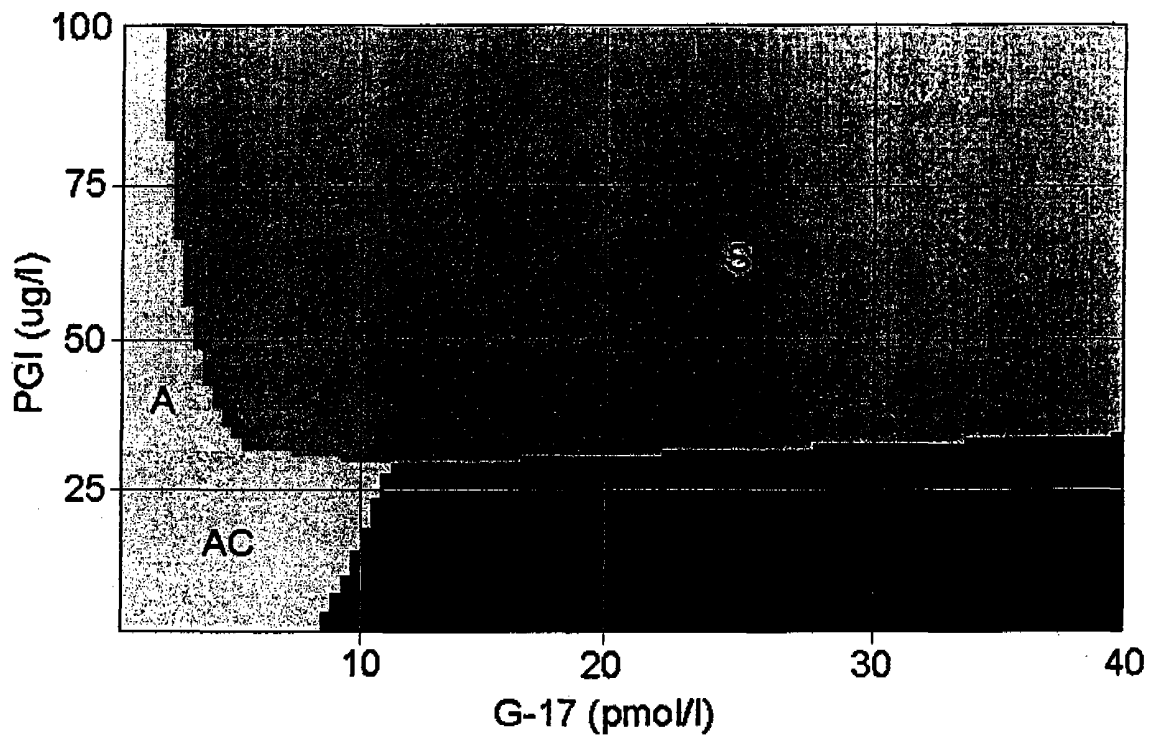
GastroMap – atrofialuokkien (A, AC, C, S, N) graafinen esittely HPAB:n (EIU) ja PGI:n (ug/l) funktiona, tapauksessa jossa G-17 = 3pmol/l.

Kuvio 2



Kuvio 3





Kuvio 4

