

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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
4. Januar 2007 (04.01.2007)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2007/000466 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

G01N 33/68 (2006.01) G01N 33/487 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2006/063635

(22) Internationales Anmeldedatum:

28. Juni 2006 (28.06.2006)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:

05105822.0 29. Juni 2005 (29.06.2005) EP
10 2005 058 514.0

8. Dezember 2005 (08.12.2005) DE

05112767.8 22. Dezember 2005 (22.12.2005) EP

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): **MOSAQUES DIAGNOSTICS AND THER-
APEUTICS AG** [DE/DE]; Mellendorfer Str. 7-9, 30625
Hannover (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **MISCHAK, Harald**
[AT/DE]; Storchenstrasse 6, 31319 Sehnde (DE). **WIT-
TKE, Stefan** [DE/DE]; Eichstrasse 61, 30161 Hannover
(DE).

(74) Anwälte: **SCHREIBER, Christoph** usw.; Postfach 10 22
41, 50462 Köln (DE).

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

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

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen
eintreffen

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

(54) Title: POLYPEPTIDE MARKER FOR DETECTING THE REJECTION OF TRANSPLANTED KIDNEYS AT AN EARLY
STAGE

(54) Bezeichnung: POLYPEPTIDMARKER ZUR FRÜHZEITIGEN ERKENNUNG DER REJEKTION VON TRANSPLAN-
TIERTEN NIEREN

(57) Abstract: The invention relates to a method for detecting a rejection after kidney transplantation (NTx). Said method com-
prises the step of determining the presence or absence of at least one polypeptide marker in a sample (frequency marker) or the
step of determining the amplitude of at least one polypeptide marker (amplitude marker), which are characterized by values for the
molecular weight and the migration time (CE time).

(57) Zusammenfassung: Verfahren zur Erkennung einer Rejektion (Abstossung) nach Nierentransplantation (NTx) umfassend den
Schritt der Bestimmung einer An- oder Abwesenheit mindestens eines Polypeptidmarkers in einer Probe (Frequenzmarker), oder der
Bestimmung der Amplitude mindestens eines Polypeptidmarkers (Amplitudenmarker), die durch Werte für die Molekularmassen
und die Migrationszeit (CE-Zeit) charakterisiert sind.



WO 2007/000466 A1

Polypeptidmarker zur frühzeitigen Erkennung
der Rejektion von transplantierten Nieren

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung der An- oder Abwesenheit eines oder mehrerer Peptidmarker in einer Probe eines Individuums zur frühzeitigen Erkennung der Abstoßung (Rejektion) von transplantierten Nieren sowie ein Verfahren zur frühzeitigen Erkennung der Rejektion von transplantierten Nieren, wobei die An- oder Abwesenheit des oder der Peptidmarker(s) indikativ für das Vorliegen einer Rejektion nach Nierentransplantation (NTx) ist.

Die Nierentransplantation ist die am häufigsten durchgeführte Organtransplantation in Deutschland. Die Wartezeit auf eine neue Niere liegt dennoch bei ca. 6-8 Jahren. Ziel der Therapie nach erfolgter Nierentransplantation (NTx) ist der Erhalt der Funktionsfähigkeit über einen möglichst langen Zeitraum und eine Verhinderung der Abstoßung des Transplantates (Rejektion). Durchschnittlich gehen 10-15% der Organe nach NTx an verschiedenen Komplikationen verloren. Eine rechtzeitige Erkennung der beginnenden Rejektion ist deshalb außerordentlich wichtig, da sofort medikamentös eingegriffen werden muss, um das Transplantat zu erhalten.

Überraschender Weise wurde nun gefunden, dass bestimmte Peptidmarker in einer Probe eines Individuums zur Erkennung der Rejektion von transplantierten Nieren verwendet werden können.

Folglich ist ein Gegenstand der vorliegenden Erfindung die Verwendung der An- oder Abwesenheit und der Amplitude mindestens eines Polypeptidmarkers in einer Probe eines Individuums zur Erkennung der Rejektion von transplantierten Nieren, wobei der Polypeptidmarker ausgewählt ist aus den Polypeptidmarkern Nr. 1 bis Nr. 767, die durch die in Tabelle 1 angegebenen Molekularmassen und ihre Migrationszeiten charakterisiert sind.

- 2 -

Tabelle 1: Polypeptidmarker zur Erkennung der Rejektion von transplantierten Nieren sowie ihre Molekularmassen (in Da) und Migrationszeiten (CE-Zeit in Minuten):

Nummer	Masse	CE-Zeit	Nummer	Masse	CE-Zeit	Nummer	Masse	CE-Zeit	Nummer	Masse	CE-Zeit
1	2078,9	36,2	51	1263,61	19,74	101	1692,86	32,09	151	2459,17	34,05
2	1168,6	40,8	52	1273,65	27,06	102	1711,72	22,68	152	2471,25	34,69
3	2121,1	38	53	1276,75	19,89	103	1713,83	30,77	153	2474,24	19,77
4	3359,6	48,1	54	1279,69	19,68	104	1732,84	28,21	154	2483,28	29,20
5	1707,8	37,7	55	1285,63	28,14	105	1734,87	23,61	155	2487,18	25,95
6	2815,9	36	56	1287,65	21,85	106	1741,81	30,21	156	2501,84	20,05
7	3516,1	30	57	1297,77	21,90	107	1749,85	20,00	157	2524,62	19,81
8	1697,9	34,7	58	1324,63	24,80	108	1749,88	30,54	158	2544,23	26,11
9	2838,9	37,8	59	1348,68	20,23	109	1764,86	29,88	159	2564,77	27,19
10	3482,1	31,4	60	1351,69	38,75	110	1768,9	20,77	160	2600,93	34,67
11	8052,3	27,8	61	1357,67	22,44	111	1783,86	39,97	161	2658,1	21,45
12	1027,6	35,8	62	1358,66	26,84	112	1784,88	39,94	162	2680,08	27,98
13	1031,6	37,5	63	1379,68	28,05	113	1809,91	20,98	163	2686,97	29,06
14	3240,2	34	64	1384,71	38,77	114	1812,9	39,98	164	2695,41	27,37
15	1811	42,3	65	1400,72	22,44	115	1813,78	31,87	165	2713,31	29,13
16	1016,46	33,49	66	1404,91	34,89	116	1814,84	30,49	166	2726,37	42,97
17	1026,47	35,31	67	1405,71	20,16	117	1822,81	30,87	167	2728,65	29,05
18	1032,45	33,66	68	1422,81	34,49	118	1825,87	31,80	168	2825,34	26,86
19	1059,69	33,55	69	1426,71	19,92	119	1832,92	31,91	169	2854,27	21,54
20	1065,55	25,50	70	1434,76	22,56	120	1837,88	30,54	170	2875,09	29,21
21	1078,52	27,75	71	1437,72	30,40	121	1852,85	31,25	171	2891,43	29,40
22	1100,46	24,80	72	1441,67	19,94	122	1882,9	22,09	172	2940,95	29,07
23	1100,58	21,83	73	1441,73	28,87	123	1885,95	21,25	173	3001,26	37,28
24	1110,43	33,78	74	1443,72	20,46	124	1889,97	19,38	174	3002,23	23,80
25	1112,56	23,99	75	1446,68	19,74	125	1930,94	20,67	175	3005,84	24,48
26	1125,55	24,64	76	1451,69	36,04	126	1930,97	31,53	176	3021,47	35,35
27	1132,61	23,70	77	1456,71	29,28	127	1938,96	21,39	177	3023,05	37,20
28	1137,58	26,41	78	1457,68	21,95	128	1951,93	32,08	178	3031,39	35,93
29	1137,67	28,70	79	1462,67	39,43	129	2059,02	23,12	179	3046,47	20,64
30	1141,57	24,65	80	1462,75	22,81	130	2066,98	25,11	180	3047,99	29,45
31	1150,61	22,43	81	1466,72	28,51	131	2096,91	20,23	181	3048,04	35,82
32	1159,64	26,05	82	1494,72	30,40	132	2119,07	25,45	182	3054,49	22,03
33	1162,59	20,21	83	1513,7	29,29	133	2124,94	20,39	183	3108,55	31,22
34	1171,55	29,24	84	1539,92	33,44	134	2155,06	27,54	184	3124,19	19,82
35	1178,6	26,84	85	1545,75	29,24	135	2158,12	22,08	185	3182	30,72
36	1180,56	35,61	86	1554,72	28,64	136	2178,1	34,07	186	3185,29	30,71
37	1185,59	26,38	87	1561,77	29,45	137	2189,08	27,17	187	3238,04	29,05
38	1195,57	37,51	88	1583,76	30,11	138	2192,07	22,37	188	3264,75	30,51
39	1197,56	21,09	89	1584,77	29,72	139	2233,14	20,52	189	3272,4	36,47
40	1202,53	35,63	90	1587,8	19,91	140	2274,11	33,47	190	3276,21	33,32
41	1211,69	21,38	91	1621,78	30,05	141	2286,06	25,98	191	3344,47	20,95
42	1212,68	21,43	92	1633,73	31,93	142	2289,47	33,56	192	3356,59	22,08
43	1217,6	39,21	93	1635,72	37,66	143	2305,65	34,65	193	3378,05	38,81
44	1226,58	21,02	94	1652,83	22,64	144	2308,1	27,32	194	3378,33	31,44
45	1232,59	24,37	95	1658,8	29,91	145	2313,11	33,57	195	3400,13	31,50
46	1238,55	36,01	96	1666,84	30,65	146	2320,16	20,73	196	3479,24	33,46
47	1239,54	35,39	97	1674,82	23,24	147	2349,14	27,36	197	3515,51	23,23
48	1240,61	23,68	98	1678,83	30,84	148	2353,83	27,12	198	3515,81	20,63
49	1245,81	33,86	99	1688,76	20,22	149	2356,74	35,53	199	3536,54	20,35
50	1255,53	35,72	100	1689,86	27,59	150	2420,11	34,09	200	3552,27	20,67

- 3 -

Nummer	Masse	CE-Zeit	Nummer	Masse	CE-Zeit	Nummer	Masse	CE-Zeit	Nummer	Masse	CE-Zeit
201	3576,5	21,47	251	1059,7	32,04	301	1304,66	21,86	351	1592,8	19,53
202	3612,65	23,03	252	1064,55	21,14	302	1306,64	27,49	352	1593,78	22,50
203	3617,74	26,97	253	1068,5	29,20	303	1317,65	27,49	353	1612,83	23,36
204	3633,69	26,99	254	1068,51	26,96	304	1317,87	34,06	354	1617,79	23,21
205	3657,59	23,19	255	1080,53	27,86	305	1321,65	28,39	355	1622,78	30,47
206	3735,52	27,10	256	1081,66	20,79	306	1322,66	27,46	356	1622,79	26,82
207	3798,16	20,18	257	1082,55	24,02	307	1326,61	29,26	357	1623,8	29,64
208	3802,27	37,66	258	1082,56	21,30	308	1353,71	25,66	358	1624,61	37,75
209	3805,59	27,63	259	1083,56	21,63	309	1359,64	27,97	359	1626,77	23,09
210	3870,85	33,39	260	1084,6	21,29	310	1360,7	22,39	360	1635,85	40,40
211	3890,96	27,27	261	1094,63	19,37	311	1364,82	19,39	361	1640,65	23,38
212	3927,78	19,76	262	1095,34	37,65	312	1367,7	38,85	362	1648,8	30,11
213	3968,58	25,01	263	1096,41	35,95	313	1370,68	27,77	363	1649,79	19,59
214	3988,76	27,65	264	1096,65	20,83	314	1375,67	23,29	364	1652,8	20,07
215	3991,47	34,46	265	1097,54	25,45	315	1378,67	28,88	365	1656,82	25,48
216	4008,93	23,43	266	1112,6	21,11	316	1381,68	27,39	366	1673,81	29,65
217	4015,99	28,02	267	1114,52	28,69	317	1383,65	27,75	367	1673,86	27,48
218	4022,38	32,97	268	1127,54	25,47	318	1388,7	27,91	368	1690,88	19,77
219	4041,27	20,42	269	1128,58	21,52	319	1392,69	21,73	369	1692,86	30,74
220	4062,7	33,07	270	1134,63	23,61	320	1401,68	28,02	370	1694,82	23,44
221	4101,34	28,51	271	1139,55	21,01	321	1422,66	21,70	371	1697,81	30,85
222	4122,34	20,11	272	1142,6	24,66	322	1424,72	39,25	372	1698,65	37,60
223	4160,09	28,82	273	1152,55	26,07	323	1435,59	19,78	373	1702,75	19,81
224	4190,81	20,55	274	1160,47	37,93	324	1438,73	21,91	374	1703,9	33,64
225	4236,87	24,02	275	1160,67	34,11	325	1444,79	19,98	375	1708,84	32,09
226	4387,08	21,01	276	1162,64	37,21	326	1463,75	19,48	376	1708,85	30,44
227	4584,13	24,18	277	1168,61	20,98	327	1467,73	21,87	377	1716,38	20,59
228	4601,03	23,62	278	1170,64	21,67	328	1474,74	22,43	378	1716,84	28,03
229	4624,83	19,89	279	1174,58	35,65	329	1476,68	27,76	379	1732,85	32,41
230	4777,58	21,17	280	1190,68	33,65	330	1482,73	22,47	380	1732,85	30,25
231	5000,89	30,20	281	1198,6	26,04	331	1483,72	22,58	381	1733,82	19,34
232	5042,57	20,20	282	1200,59	24,26	332	1484,74	23,51	382	1734,8	20,24
233	5143,4	20,17	283	1208,55	26,46	333	1488,66	20,12	383	1761,77	19,37
234	5175,89	21,70	284	1210,43	36,48	334	1492,73	28,98	384	1764,76	20,02
235	5340,29	25,10	285	1211,59	25,89	335	1496,75	30,36	385	1765,88	30,91
236	5411,46	20,13	286	1216,59	24,25	336	1499,93	21,20	386	1765,96	19,81
237	5831,21	23,80	287	1217,58	35,75	337	1501,8	20,12	387	1778,8	30,36
238	6074,38	23,25	288	1220,64	22,05	338	1512,75	26,68	388	1793,01	21,18
239	6629,99	27,15	289	1222,61	26,78	339	1518,68	19,38	389	1794,83	30,37
240	7907,23	19,59	290	1250,69	20,39	340	1522,78	22,76	390	1798,85	31,81
241	9972,75	19,67	291	1253,59	25,29	341	1525,66	22,23	391	1817,77	20,34
242	11777,18	19,55	292	1260,61	21,81	342	1526,76	23,65	392	1829,04	21,22
243	1006,52	24,04	293	1261,67	22,21	343	1534,69	19,89	393	1835,79	20,02
244	1008,55	22,65	294	1265,64	27,10	344	1535,75	29,20	394	1841,96	24,38
245	1025,51	25,45	295	1270,65	29,41	345	1538,7	22,56	395	1844,56	34,28
246	1032,49	25,94	296	1283,62	27,30	346	1560,68	21,98	396	1859,9	24,38
247	1046,55	25,35	297	1296,62	27,40	347	1575,81	30,13	397	1878,92	20,73
248	1050,52	27,03	298	1296,65	19,38	348	1576,82	19,52	398	1916,84	20,42
249	1051,43	25,13	299	1296,66	25,40	349	1583,67	19,45	399	1924,03	21,43
250	1057,68	32,58	300	1299,85	33,33	350	1592,77	22,15	400	1927,99	19,53

- 4 -

Nummer	Masse	CE-Zeit	Nummer	Masse	CE-Zeit	Nummer	Masse	CE-Zeit	Nummer	Masse	CE-Zeit	Nummer	Masse	CE-Zeit
401	1934,87	20,04	451	2361,22	20,77	501	3143,51	32,84	551	3959,8	19,95	601	5228,18	27,02
402	1936,96	32,25	452	2404,11	20,27	502	3149,56	31,20	552	3986,76	20,66	602	5382,32	19,50
403	1940,02	21,73	453	2405,59	22,16	503	3154,38	20,60	553	3992,9	19,80	603	5394,49	20,06
404	1955,03	25,27	454	2427,26	19,59	504	3165,49	31,25	554	4012,41	20,81	604	5427,38	22,98
405	1989,96	32,40	455	2458,9	20,66	505	3201,54	23,03	555	4016,27	22,03	605	5495,48	19,51
406	2004,02	24,62	456	2467,42	27,92	506	3207,65	24,70	556	4016,85	19,82	606	5527,56	27,58
407	2034,96	19,58	457	2483,21	27,54	507	3223,03	21,36	557	4043,72	20,43	607	5821,87	20,49
408	2049	22,85	458	2507,21	22,76	508	3224,99	25,39	558	4059,96	20,44	608	6783,04	26,61
409	2067,93	20,68	459	2516,64	20,48	509	3238,96	22,31	559	4066,96	21,03	609	7975,01	34,53
410	2082,01	33,67	460	2551,24	34,63	510	3252,33	29,04	560	4113,8	24,58	610	8020,22	19,60
411	2087,97	19,47	461	2555,5	27,90	511	3256,55	33,01	561	4140,04	19,89	611	8111,07	19,85
412	2090,77	19,74	462	2564,64	23,25	512	3261,75	19,47	562	4169,63	35,26	612	8559,57	19,59
413	2101,03	21,96	463	2565,03	24,71	513	3273,55	22,65	563	4227,17	21,24	613	8853,85	21,08
414	2103,95	19,43	464	2567,15	34,72	514	3288,18	36,47	564	4229,09	29,08	614	8933,94	22,57
415	2104,06	34,88	465	2570,28	42,64	515	3322,57	19,88	565	4250	28,08	615	10216,66	21,07
416	2129,06	27,03	466	2578,55	27,44	516	3334,2	30,93	566	4251,98	28,65	616	10330,33	21,57
417	2133,03	32,63	467	2589,17	22,45	517	3353,93	23,53	567	4252,83	24,45	617	10366,55	21,21
418	2148,1	25,54	468	2607,78	26,93	518	3359,67	31,84	568	4265,76	25,70	618	11058,18	21,88
419	2157,11	19,51	469	2608,95	19,55	519	3361,42	24,26	569	4278,73	23,34	619	11491,09	21,54
420	2159,04	34,88	470	2616,02	28,35	520	3368,53	21,34	570	4288,98	25,94	620	11967,96	20,50
421	2171,03	27,65	471	2621,46	19,89	521	3405,14	30,25	571	4299,15	33,05	621	12717,08	26,92
422	2188,03	39,81	472	2622,48	26,80	522	3416,42	31,94	572	4322,21	27,00	622	12879,25	26,95
423	2192	33,15	473	2629,85	19,84	523	3435,8	19,96	573	4352,95	20,24	623	13008,02	28,79
424	2195,06	20,15	474	2647,25	23,43	524	3441,51	34,32	574	4369,06	20,25	624	13170,16	29,03
425	2199,02	22,30	475	2649,35	34,79	525	3443,94	23,07	575	4379,78	28,40	625	13373,35	29,18
426	2203,19	21,91	476	2659,35	19,81	526	3448,69	32,05	576	4382,08	28,00	626	14111,27	21,97
427	2216,11	33,79	477	2674,74	20,41	527	3479,63	31,71	577	4404,96	20,69	627	15817,61	19,42
428	2217,69	33,71	478	2694,21	32,20	528	3482,5	21,77	578	4410,01	20,05			
429	2235,13	34,10	479	2724,07	23,84	529	3524,51	32,24	579	4418,7	25,78			
430	2243,09	26,28	480	2743,25	19,70	530	3543,73	30,01	580	4457,48	22,96			
431	2248,43	33,56	481	2744,07	35,03	531	3551,59	26,23	581	4468,94	21,20			
432	2248,8	22,49	482	2758,36	28,94	532	3582,72	19,48	582	4510,28	26,44			
433	2249,17	20,53	483	2839,43	24,14	533	3593,53	20,25	583	4536,25	20,01			
434	2249,2	26,27	484	2910,93	21,67	534	3608,71	28,79	584	4557,06	20,10			
435	2257,64	36,10	485	2912,24	25,62	535	3630,57	24,45	585	4579,04	25,81			
436	2261,13	27,19	486	2917,54	28,99	536	3642,74	19,86	586	4675,96	20,59			
437	2261,15	25,94	487	2920,26	21,13	537	3680,25	26,86	587	4718,21	27,64			
438	2269,11	39,33	488	2925,27	28,61	538	3694,69	20,19	588	4758,98	29,87			
439	2276,44	27,20	489	2926,16	22,14	539	3696,88	26,94	589	4771,23	20,23			
440	2279,62	23,39	490	2946,45	34,96	540	3702,39	32,39	590	4787,34	20,28			
441	2281,89	22,24	491	2994,09	29,50	541	3706,61	21,99	591	4816,29	29,92			
442	2282,11	26,27	492	3003,89	20,02	542	3718,81	32,39	592	4890,88	26,48			
443	2292,11	27,26	493	3013,24	22,27	543	3734,85	32,41	593	4907,13	26,50			
444	2302,36	26,12	494	3035	42,12	544	3754,66	37,16	594	4960,51	20,59			
445	2320,13	34,31	495	3038,1	22,28	545	3763,03	19,81	595	4976,45	20,58			
446	2321,61	22,12	496	3039,44	24,60	546	3828,64	33,79	596	5000,2	26,36			
447	2323,13	22,33	497	3049,47	24,97	547	3855,29	20,69	597	5090,44	20,05			
448	2337,69	22,59	498	3058,02	30,20	548	3862,83	25,16	598	5106,57	20,06			
449	2339,08	33,95	499	3092,53	31,18	549	3893,69	19,82	599	5158,25	25,08			
450	2356,24	19,54	500	3141,11	20,08	550	3954,09	19,95	600	5221,6	20,24			

Nummer	Masse	CE-T	Nummer	Masse	CE-T	Nummer	Masse	CE-T
628	833,36	27,38	677	1588,77	30,2	726	2907,44	35,9
629	838,44	35,05	678	1631,78	47,02	727	2936,45	20,74
630	840,44	23,94	679	1640,75	28,28	728	2977,61	29,14
631	854,38	34,99	680	1669,78	21,47	729	3015,84	35,9
632	860,4	26,23	681	1708,85	31,08	730	3042,3	34,08
633	911,47	25,92	682	1720,76	19,69	731	3048,09	29,51
634	922,45	22	683	1731,88	39,02	732	3145,49	38,8
635	945,46	25,7	684	1769,87	39,62	733	3148,42	24,17
636	965,46	27,63	685	1796,85	30,86	734	3205,44	23,65
637	1035,5	21,12	686	1808,87	23,72	735	3242,43	22,81
638	1038,54	35,97	687	1852,96	25,14	736	3292,64	39,38
639	1040,41	35,22	688	1859,87	31,04	737	3298,48	36,06
640	1068,56	21,69	689	1863,95	44,05	738	3330,16	30,54
641	1100,55	36,99	690	1880,97	44,03	739	3343,38	31,82
642	1135,53	27,51	691	1891,65	54,28	740	3371,77	23
643	1174,75	33,53	692	1952,42	25,65	741	3400,07	42,03
644	1229,57	36,29	693	2035,01	25,44	742	3457,46	35,83
645	1235,61	26,73	694	2045,94	34,11	743	3465,5	26,98
646	1245,6	21,63	695	2168,71	35,13	744	3559,71	24,89
647	1246,61	21,82	696	2184,86	33,93	745	3596,51	21,57
648	1247,58	22,02	697	2205,06	30,71	746	3605,63	21,22
649	1252,67	21,57	698	2210,94	37,92	747	3612,53	22,99
650	1272,41	35,91	699	2212,06	33,53	748	3617,77	26,98
651	1296,64	26,52	700	2219,65	27,04	749	3633,71	27,02
652	1297,72	31,96	701	2228,47	32,96	750	3774,84	22,9
653	1302,7	21,77	702	2248,09	28,54	751	3802,29	37,64
654	1304,59	27,91	703	2249,66	34,06	752	3927,79	19,79
655	1310,65	20,93	704	2260,14	25,75	753	4008,95	23,57
656	1312,66	32,36	705	2292,21	21,29	754	4069,65	25,2
657	1328,64	26,87	706	2298,65	26,68	755	4115,03	21,09
658	1329,7	22,63	707	2318,29	26,28	756	4190,78	20,52
659	1333,47	36,13	708	2320,79	22,48	757	4191,13	33,64
660	1337,67	38,1	709	2384,98	20,97	758	4321,93	28,04
661	1386,73	35,78	710	2421,46	22,19	759	4334,88	20,38
662	1405,64	38,57	711	2423,4	21,03	760	4864,81	23,88
663	1406,69	28,26	712	2430,22	25,64	761	5043,12	26,54
664	1412,51	37,16	713	2529,25	27,68	762	5328,37	22,66
665	1412,73	28,47	714	2534,56	22,81	763	9704,8	20,79
666	1419,75	28,4	715	2579,8	27,46	764	9883,8	20,79
667	1426,7	22,54	716	2592,17	42,19	765	11738,36	19,6
668	1460,86	22,73	717	2632,57	34,44	766	11868,11	19,58
669	1491,8	39,86	718	2742,36	42,12	767	11883,99	19,6
670	1504,73	20,74	719	2752,54	19,92			
671	1521,75	30,38	720	2755,34	28,02			
672	1523,8	40,46	721	2767,29	21,59			
673	1523,89	33,7	722	2773,21	20,93			
674	1563,77	29,56	723	2802,82	36,21			
675	1576,74	46,02	724	2830,66	21,07			
676	1577,75	40,06	725	2834,44	22,26			

Mit der vorliegenden Erfindung ist es möglich, die Rejektion sehr frühzeitig zu diagnostizieren. Dadurch kann die beginnende Abstoßung in einem frühen Stadium medikamentös behandelt werden. Die Erfindung ermöglicht weiterhin eine kostengünstige, schnelle und zuverlässige Erkennung der Rejektion mittels zum Teil nicht oder nur minimal invasiven Eingriffen.

Die Migrationszeit wird mittels Kapillarelektrophorese (capillary electrophoresis, CE) – wie z.B. in Beispiel unter Punkt 2 ausgeführt – bestimmt. In diesem Beispiel wird eine 90 cm lange Glaskapillare mit einem inneren Durchmesser (ID) von

50 µm und einem äußeren Durchmesser (OD) von 360 µm bei einer angelegten Spannung von 25 oder 30 kV betrieben. Als Laufmittel wird 30% Methanol, 0,5% Ameisensäure oder 20% Acetonitril und 0,25 M Ameisensäure in Wasser verwendet.

Es ist bekannt, dass die CE-Migrationszeit variieren kann. Dennoch ist die Reihenfolge, mit der die Polypeptidmarker eluieren, für jedes verwendete CE System unter den angegebenen Bedingungen typischerweise gleich. Um dennoch auftretende Unterschiede in der Migrationszeit auszugleichen, kann das System unter Verwendung von Standards, für die die Migrationszeiten genau bekannt sind, normiert werden. Diese Standards können z.B. die in den Beispielen angegebenen Polypeptide sein (siehe Beispiel Punkt 3).

Die Charakterisierung der Polypeptide, die in den Tabellen 1 bis 2 gezeigt sind, wurde mittels Kapillarelektrophorese-Massenspektrometrie (CE-MS) bestimmt, einem Verfahren, das z.B. ausführlich von Neuhoff et al. (*Rapid communications in mass spectrometry*, 2004, Bd. 20, Seite 149-156) beschrieben wurde. Die Variation der Molekülmassen zwischen einzelnen Messungen oder zwischen verschiedenen Massenspektrometern ist bei exakter Kalibrierung relativ klein, typischerweise im Bereich von $\pm 0,1\%$, vorzugsweise im Bereich von $\pm 0,05\%$, mehr bevorzugt $\pm 0,03\%$.

Die erfindungsgemäßen Polypeptidmarker sind Proteine oder Peptide oder Abbauprodukte von Proteinen oder Peptiden. Sie können chemisch modifiziert sein, z.B. durch posttranslationale Modifikationen wie Glykolisierung, Phosphorylierung, Alkylierung oder Disulfidverbrückung, oder durch andere Reaktionen, z.B. im Rahmen des Abbaus, verändert sein. Darüber hinaus können die Polypeptidmarker auch im Rahmen der Aufreinigung der Proben chemisch verändert, z.B. oxidiert, sein.

Ausgehend von den Parametern, die die Polypeptidmarker bestimmen (Molekularmasse und Migrationszeit), ist es möglich, durch im Stand der Technik bekannte Verfahren die Sequenz der entsprechenden Polypeptide zu identifizieren.

Die erfindungsgemäßen Polypeptide (siehe Tabelle 1 bis 4) werden verwendet, um eine beginnende Rejektion des Transplantats zu diagnostizieren. Unter Diagnose versteht man den Vorgang der Erkenntnisgewinnung durch die Zuordnung von Symptomen oder Phänomenen zu einer Krankheit oder Verletzung. Im vorliegenden Fall wird von der An- oder Abwesenheit oder Unterschieden in der Amplitude bestimmter Polypeptidmarker auf eine Rejektion geschlossen. Hierzu werden die erfindungsgemäßen Polypeptidmarker in einer Probe eines Individuums bestimmt, wobei ihre An- oder Abwesenheit und ihre Signalintensität/Amplitude auf das Vorliegen einer Rejektion schließen lässt. Die An- oder Abwesenheit und die Amplitude eines Polypeptidmarkers kann durch jedes im Stand der Technik bekannte Verfahren gemessen werden. Verfahren, die verwendet werden können, sind weiter unten beispielhaft aufgeführt.

Ein Polypeptidmarker ist anwesend, wenn sein Messwert mindestens so hoch ist wie der Schwellenwert. Liegt sein Messwert darunter, ist der Polypeptidmarker abwesend. Der Schwellenwert kann entweder durch die Sensitivität des Messverfahrens (Nachweisgrenze) bestimmt werden oder anhand von Erfahrungen definiert werden.

Im Zusammenhang mit der vorliegenden Erfindung wird der Schwellenwert vorzugsweise überschritten, wenn der Messwert der Probe für eine bestimmte Molekularmasse mindestens doppelt so hoch ist, wie der einer Leerprobe (z.B. nur Puffer oder Lösungsmittel).

Der oder die Polypeptidmarker wird/werden in der Weise verwendet, dass seine/ihre An- oder Abwesenheit gemessen wird, wobei die An- oder Abwesenheit indikativ für eine Rejektion ist (Frequenzmarker Nr. 1 – Nr. 242; Tabelle 2). So gibt es Polypeptidmarker, die typischerweise bei Patienten nach Nierentransplantation (NTx) und einer Rejektion häufig vorhanden sind, wie z.B. Polypeptidmarker Nr. 1 bis 5, jedoch bei Patienten nach NTx aber ohne Rejektion (Kontrolle) selten vorhanden sind. Weiterhin gibt es Polypeptidmarker, die bei Patienten ohne Rejektion häufig vorhanden sind, jedoch bei Patienten mit Rejektion seltener oder gar nicht auftreten, z.B. 6 bis 15 (Tabelle 2)

Tabelle 2: Polypeptidmarker (Frequenzmarker) zur Erkennung der Rejektion von Nierentransplantaten, ihre Molekularmassen und Migrationszeiten sowie ihre An- und Abwesenheit in Patientengruppen nach NTx mit Rejektion sowie Kontrollgruppen Patienten nach NTx ohne Rejektion als Faktor (1=100%, 0=0%; Probenaufarbeitung und Messung wie im Beispiel beschrieben).

Nummer	Vorkommen NTx mit Rejektion	Vorkommen NTx ohne Rejektion	Nummer	Vorkommen NTx mit Rejektion	Vorkommen NTx ohne Rejektion	Nummer	Vorkommen NTx mit Rejektion	Vorkommen NTx ohne Rejektion
1	0,59	0,12	51	0,00	0,35	101	0,08	0,45
2	0,71	0,28	52	0,08	0,40	102	0,15	0,55
3	0,59	0,16	53	0,23	0,55	103	0,08	0,40
4	0,65	0,24	54	0,00	0,35	104	0,69	1,00
5	0,47	0,08	55	0,23	0,55	105	0,54	0,90
6	0,12	0,52	56	0,92	0,60	106	0,54	0,90
7	0,47	0,88	57	0,69	0,35	107	0,00	0,30
8	0,41	0,84	58	0,23	0,65	108	0,69	1,00
9	0,41	0,84	59	0,15	0,50	109	0,46	0,15
10	0,41	0,84	60	0,15	0,60	110	0,54	0,05
11	0,29	0,72	61	0,31	0,65	111	0,38	0,05
12	0,24	0,68	62	0,23	0,70	112	0,15	0,50
13	0,12	0,56	63	0,62	0,20	113	0,46	0,80
14	0,24	0,68	64	0,08	0,40	114	0,00	0,35
15	0,29	0,84	65	0,46	0,15	115	0,46	0,90
16	0,08	0,45	66	0,00	0,40	116	0,54	0,90
17	0,00	0,30	67	0,15	0,65	117	0,62	0,95
18	0,15	0,50	68	0,46	0,15	118	0,62	1,00
19	0,46	0,15	69	0,00	0,30	119	0,00	0,35
20	0,38	0,85	70	0,08	0,60	120	0,38	0,95
21	0,31	0,80	71	0,00	0,35	121	0,08	0,40
22	0,00	0,30	72	0,00	0,35	122	0,31	0,00
23	0,38	0,05	73	0,08	0,45	123	0,46	0,80
24	0,38	0,70	74	0,00	0,30	124	0,08	0,40
25	0,00	0,35	75	0,08	0,45	125	0,08	0,45
26	0,00	0,30	76	0,08	0,40	126	0,00	0,40
27	0,00	0,45	77	0,08	0,60	127	0,92	0,60
28	0,23	0,75	78	0,54	0,15	128	0,00	0,45
29	0,00	0,35	79	0,00	0,30	129	0,62	1,00
30	0,54	0,90	80	0,00	0,35	130	0,00	0,35
31	0,69	1,00	81	0,23	0,55	131	0,00	0,35
32	0,46	0,10	82	0,38	1,00	132	0,08	0,40
33	0,62	0,95	83	0,31	0,65	133	0,31	0,75
34	0,46	0,85	84	0,00	0,30	134	0,46	0,10
35	0,15	0,55	85	0,31	0,70	135	0,31	0,00
36	0,15	0,70	86	0,31	0,80	136	0,08	0,45
37	0,00	0,30	87	0,00	0,50	137	0,38	0,05
38	0,00	0,30	88	0,23	0,55	138	0,54	0,90
39	0,77	0,45	89	0,38	0,70	139	1,00	0,70
40	0,08	0,40	90	0,00	0,30	140	0,54	0,85
41	0,38	0,05	91	0,00	0,35	141	0,54	0,20
42	0,69	0,35	92	0,08	0,75	142	0,38	0,80
43	0,00	0,35	93	0,00	0,30	143	0,08	0,45
44	1,00	0,50	94	0,62	0,25	144	0,54	0,95
45	0,23	0,70	95	0,15	0,50	145	0,00	0,40
46	0,46	0,05	96	0,38	0,75	146	0,38	0,70
47	0,31	0,70	97	0,08	0,45	147	0,15	0,75
48	0,08	0,40	98	0,15	0,55	148	0,00	0,30
49	0,23	0,60	99	0,15	0,60	149	0,77	0,45
50	0,08	0,45	100	0,46	0,85	150	0,00	0,30

Nummer	Vorkommen NTx mit Rejektion	Vorkommen NTx ohne Rejektion	Nummer	Vorkommen NTx mit Rejektion	Vorkommen NTx ohne Rejektion
151	0,31	0,00	201	0,23	0,55
152	0,38	0,70	202	0,23	0,75
153	0,08	0,55	203	0,31	0,75
154	0,15	0,50	204	0,54	0,90
155	0,00	0,40	205	0,08	0,45
156	0,08	0,45	206	0,38	0,05
157	0,23	0,60	207	0,31	0,65
158	0,00	0,30	208	0,62	0,25
159	0,54	0,05	209	0,08	0,40
160	0,38	0,70	210	0,08	0,45
161	0,46	0,00	211	0,38	0,00
162	0,46	0,15	212	0,23	0,60
163	0,54	0,90	213	0,31	0,00
164	0,62	0,15	214	0,00	0,30
165	0,15	0,50	215	0,54	0,20
166	0,23	0,55	216	0,31	0,65
167	0,31	0,00	217	0,54	0,85
168	0,62	0,25	218	0,85	0,40
169	0,46	0,80	219	0,54	0,85
170	0,15	0,75	220	0,77	0,45
171	0,31	0,90	221	0,31	0,75
172	0,38	0,80	222	0,23	0,60
173	0,54	0,20	223	0,38	0,00
174	0,38	0,80	224	0,54	0,85
175	0,00	0,50	225	0,00	0,30
176	0,46	0,15	226	0,38	0,75
177	0,54	0,20	227	0,15	0,70
178	0,31	0,70	228	0,08	0,50
179	0,00	0,30	229	0,00	0,35
180	0,31	0,75	230	0,23	0,55
181	0,00	0,50	231	0,31	0,00
182	0,31	0,00	232	0,38	0,70
183	0,54	0,90	233	0,38	0,70
184	0,00	0,30	234	0,46	0,15
185	0,08	0,40	235	0,00	0,30
186	0,08	0,40	236	0,08	0,55
187	0,00	0,30	237	0,23	0,55
188	0,46	0,90	238	0,08	0,40
189	0,00	0,30	239	0,46	0,10
190	0,23	0,90	240	0,77	0,30
191	0,00	0,35	241	0,15	0,50
192	0,62	0,30	242	0,54	0,20
193	0,00	0,40			
194	0,00	0,50			
195	0,54	0,90			
196	0,46	0,10			
197	0,15	0,45			
198	0,62	0,30			
199	0,38	0,70			
200	0,62	0,25			

Zusätzlich oder auch alternativ zu den Frequenzmarkern (Bestimmung der An- oder Abwesenheit) können auch die in Tabelle 3 und 4 angegebenen Amplitudenmarker zur Diagnose von Rejektionen der Nierentransplantate verwendet werden (Nummer 243-767). Amplitudenmarker werden in der Weise verwendet, das nicht die An oder Abwesenheit entscheidend ist, sondern die Höhe des Signals (die Amplitude) bei Anwesenheit des Signals in beiden Gruppen entscheidet. Dabei sind zwei Normierungsverfahren möglich, um eine Vergleichbarkeit zwischen unterschiedlich konzentrierten Proben oder unterschiedlichen Messmethoden zu erreichen:

Im ersten Ansatz werden alle Peptidsignale einer Probe auf eine Gesamtamplitude von 1 Million Counts normiert. Die jeweiligen mittleren Amplituden der Einzelmarker sind daher als parts per million (ppm) angegeben. Die sich nach diesem Verfahren ergebenden Amplitudenmarker sind in Tabelle 3 gezeigt (Nummer 243-627). Zusätzlich besteht die Möglichkeit über ein alternatives Normierungsverfahren weitere Amplitudenmarker zu definieren:

In diesem Fall werden alle Peptidsignale einer Probe mit einem gemeinsamen Normierungsfaktor skaliert. Dazu wird eine lineare Regression zwischen den Peptid-Amplituden der einzelnen Proben und den Referenzwerten bekannter Polypeptide in der Probe gebildet. Die Steigung der Regressionsgeraden entspricht gerade der relativen Konzentration und wird als Normierungsfaktor für diese Probe verwandt. Die Marker, die durch dieses Verfahren charakterisiert sind, werden in Tabelle 4 gezeigt.

Alle verwendeten Gruppen bestehen aus mindestens 19, bevorzugt mindestens 20 einzelnen Patienten- oder Kontrollproben, um eine verlässliche mittlere Amplitude zu erhalten. Die Entscheidung zu einer Diagnose (Rejektion des Nierentransplantates oder nicht) fällt dabei je nachdem, wie hoch die Amplitude der jeweiligen Polypeptidmarker in der Patientenprobe im Vergleich zu den mittleren Amplituden in der Kontrollgruppe bzw. der Gruppe mit Rejektion ist. Entspricht die Amplitude eher den mittleren Amplituden der Rejektions-Gruppe, ist von einer Rejektion des Nierentransplantates auszugehen, entspricht sie eher den mittleren Amplituden der Kontroll-Gruppe, ist nicht von einer Rejektion auszugehen. Eine genauere Definition soll anhand von Marker Nr. 247 (Tabelle 3) gegeben werden. Die mittlere Amplitude des Markers ist bei Rejektion des Nierentransplantates deutlich erhöht (654 ppm gegen 75 ppm in der Gruppe ohne Rejektion). Liegt nun in einer Patientenprobe der Wert für diesen Marker bei 0 bis 75 ppm, bzw. maximal 20% darüber, also 0 bis 90 ppm, gehört diese Probe zur Kontrollgruppe ohne Rejektion. Liegt der Wert bei 654 ppm, bzw. 20% darunter, oder höher, also zwischen 523 ppm und sehr hohen Werten, ist von einer Rejektion nach Nierentransplantation auszugehen.

Tabelle 3: Amplitudenmarker (ppm-Normierung)

Nummer	Mittlere Amplitude NTx mit Rejektion	Mittlere Amplitude NTx ohne Rejektion	Nummer	Mittlere Amplitude NTx mit Rejektion	Mittlere Amplitude NTx ohne Rejektion	Nummer	Mittlere Amplitude NTx mit Rejektion	Mittlere Amplitude NTx ohne Rejektion
243	26	55	293	283	121	343	173	349
244	7	27	294	2555	5275	344	59	122
245	92	200	295	19	55	345	167	79
246	159	343	296	62	143	346	83	181
247	654	75	297	51	163	347	569	152
248	130	406	298	78	365	348	165	462
249	105	50	299	9	78	349	61	139
250	306	651	300	91	348	350	345	168
251	2018	692	301	244	118	351	77	237
252	71	31	302	302	807	352	96	47
253	140	58	303	130	42	353	59	138
254	187	32	304	66	219	354	29	98
255	36	102	305	4715	10644	355	19	41
256	1415	699	306	54	242	356	134	60
257	232	79	307	50	120	357	248	122
258	192	90	308	117	318	358	453	211
259	78	167	309	270	617	359	272	70
260	51	17	310	237	40	360	592	271
261	14	44	311	68	151	361	1354	3025
262	125	56	312	356	933	362	138	63
263	17	171	313	68	11	363	71	334
264	16	94	314	20	48	364	207	48
265	110	221	315	657	1399	365	57	18
266	75	17	316	86	38	366	32	112
267	264	76	317	90	193	367	14	94
268	38	123	318	46	95	368	71	196
269	13	27	319	2935	1299	369	158	646
270	114	317	320	117	36	370	129	45
271	954	403	321	2781	1300	371	251	523
272	18	44	322	1234	2727	372	180	388
273	79	252	323	82	228	373	21	89
274	278	88	324	183	47	374	934	450
275	538	228	325	25	58	375	225	592
276	269	1311	326	98	252	376	178	705
277	242	47	327	221	540	377	10523	3845
278	40	84	328	189	412	378	152	459
279	3183	6781	329	127	39	379	98	383
280	427	1055	330	125	416	380	506	137
281	32	66	331	435	880	381	38	152
282	2586	6023	332	72	235	382	45	180
283	583	115	333	31	74	383	68	285
284	195	397	334	126	62	384	54	211
285	40	81	335	246	77	385	487	1538
286	568	1293	336	692	310	386	2496	891
287	511	2560	337	203	90	387	42	92
288	108	45	338	98	43	388	318	82
289	89	38	339	268	850	389	82	40
290	27	89	340	457	106	390	170	407
291	44	101	341	193	397	391	1145	2429
292	551	275	342	225	79	392	11134	3717

- 12 -

Nummer	Mittlere Amplitude NTx mit Rejektion	Mittlere Amplitude NTx ohne Rejektion	Nummer	Mittlere Amplitude NTx mit Rejektion	Mittlere Amplitude NTx ohne Rejektion	Nummer	Mittlere Amplitude NTx mit Rejektion	Mittlere Amplitude NTx ohne Rejektion
393	157	398	443	1858	5175	493	2042	4248
394	21	53	444	1156	431	494	838	213
395	149	38	445	32	299	495	474	206
396	89	220	446	630	263	496	55	144
397	866	336	447	308	125	497	62	243
398	1073	2666	448	304	41	498	187	82
399	300	1070	449	397	1003	499	148	323
400	54	143	450	88	275	500	403	98
401	243	721	451	126	273	501	567	1272
402	61	171	452	266	112	502	84	225
403	122	301	453	487	231	503	99	208
404	184	386	454	2402	1196	504	56	135
405	59	144	455	42	161	505	87	35
406	46	100	456	79	159	506	255	109
407	17	229	457	173	576	507	199	412
408	45	175	458	126	61	508	81	184
409	809	1621	459	157	434	509	229	93
410	62	142	460	162	65	510	539	1166
411	303	793	461	76	167	511	1716	747
412	273	83	462	3335	808	512	127	345
413	84	20	463	206	33	513	272	1163
414	105	228	464	140	69	514	242	118
415	75	26	465	3493	1402	515	1283	393
416	35	97	466	114	35	516	56	114
417	173	63	467	36	122	517	273	88
418	329	708	468	1401	395	518	200	413
419	65	147	469	53	184	519	201	83
420	42	377	470	105	286	520	2028	672
421	28	222	471	228	481	521	46	22
422	1098	393	472	320	710	522	396	1071
423	259	18	473	173	555	523	638	269
424	276	591	474	31	65	524	530	99
425	239	104	475	155	34	525	82	284
426	86	220	476	78	452	526	32	130
427	120	254	477	51	102	527	2392	811
428	14	27	478	49	136	528	581	208
429	313	751	479	277	134	529	739	312
430	129	588	480	312	732	530	226	93
431	30	83	481	99	38	531	85	212
432	271	125	482	90	33	532	668	298
433	262	713	483	112	241	533	522	1268
434	7705	3374	484	262	879	534	20	62
435	245	1124	485	253	539	535	152	73
436	158	509	486	599	125	536	118	382
437	151	612	487	428	192	537	65	213
438	67	12	488	119	339	538	99	208
439	1875	4720	489	409	189	539	76	225
440	207	95	490	77	27	540	127	257
441	445	206	491	267	133	541	1908	711
442	38	108	492	148	666	542	371	772

- 13 -

Nummer	Mittlere Amplitude NTx mit Rejektion	Mittlere Amplitude NTx ohne Rejektion	Nummer	Mittlere Amplitude NTx mit Rejektion	Mittlere Amplitude NTx ohne Rejektion
543	292	607	593	68	159
544	128	61	594	2842	6695
545	144	315	595	1116	3083
546	349	124	596	197	39
547	209	505	597	445	1087
548	189	87	598	153	345
549	74	158	599	552	268
550	49	148	600	68	144
551	795	1820	601	1061	467
552	3458	7197	602	465	170
553	329	733	603	393	804
554	606	1268	604	237	86
555	1570	440	605	552	1617
556	318	932	606	384	161
557	1300	2977	607	296	1123
558	467	1089	608	928	402
559	357	166	609	570	186
560	145	311	610	134	57
561	1128	2318	611	188	449
562	243	117	612	2616	1130
563	29	178	613	5111	1486
564	113	274	614	501	216
565	340	131	615	612	249
566	369	907	616	5082	1136
567	125	257	617	177	75
568	329	137	618	975	331
569	488	230	619	314	120
570	255	96	620	523	129
571	1143	525	621	948	341
572	608	168	622	129	43
573	3236	12016	623	344	115
574	1815	3775	624	379	111
575	479	136	625	269	119
576	482	215	626	672	214
577	785	1916	627	784	346
578	1209	3253			
579	33	77			
580	884	425			
581	661	227			
582	258	124			
583	63	172			
584	214	735			
585	75	170			
586	117	272			
587	405	152			
588	136	68			
589	1223	4112			
590	393	834			
591	152	67			
592	323	651			

Tabelle 4: Amplitudenmarker (mit Normierungsfunktion)

Nummer	Mittlere Amplitude NTx mit Rejektion	Mittlere Amplitude NTx ohne Rejektion	Nummer	Mittlere Amplitude NTx mit Rejektion	Mittlere Amplitude NTx ohne Rejektion	Nummer	Mittlere Amplitude NTx mit Rejektion	Mittlere Amplitude NTx ohne Rejektion
628	102	46	677	154	412	726	55	134
629	42	132	678	3259	6642	727	1917	696
630	59	128	679	123	306	728	129	265
631	58	121	680	610	205	729	227	84
632	167	368	681	711	2351	730	141	62
633	322	706	682	119	246	731	125	302
634	130	59	683	43	237	732	1273	474
635	93	194	684	55	280	733	320	320
636	74	210	685	87	182	734	93	116
637	106	50	686	177	149	735	149	352
638	23	171	687	976	359	736	11770	5333
639	422	181	688	125	467	737	593	267
640	441	215	689	792	3523	738	117	265
641	210	443	690	1057	2318	739	122	261
642	85	203	691	2630	5672	740	10614	2545
643	4616	9285	692	715	208	741	659	183
644	3824	1492	693	253	535	742	189	866
645	2112	4529	694	221	571	743	788	195
646	297	166	695	102	273	744	1416	703
647	342	151	696	226	470	745	910	404
648	1218	607	697	4811	400	746	347	149
649	1811	509	698	545	261	747	121	258
650	54	327	699	162	473	748	116	264
651	109	356	700	428	21	749	219	784
652	1095	2614	701	192	68	750	1562	723
653	3047	910	702	403	159	751	377	137
654	503	1264	703	52	505	752	336	1099
655	329	671	704	133	276	753	3676	1031
656	238	49	705	82	621	754	1401	695
657	69	167	706	163	384	755	1148	551
658	560	140	707	1485	632	756	310	906
659	51	124	708	930	362	757	164	429
660	135	280	709	73	147	758	945	303
661	424	1067	710	417	91	759	975	1242
662	81	735	711	2476	1043	760	1077	730
663	90	393	712	51	188	761	1059	513
664	3844	1156	713	500	238	762	7419	1054
665	89	184	714	494	211	763	405	179
666	373	128	715	372	50	764	984	461
667	120	367	716	202	59	765	49075	22587
668	4356	1419	717	176	84	766	2522	864
669	204	857	718	528	1060	767	569	479
670	85	179	719	102210	34136			
671	532	172	720	1718	511			
672	8706	18229	721	594	210			
673	3028	1430	722	965	386			
674	80	227	723	72	181			
675	1072	2201	724	1139	218			
676	273	1863	725	566	209			

Das Individuum, von dem die Probe stammt, in der die An- oder Abwesenheit und die Amplitude eines oder mehrerer Polypeptidmarker bestimmt wird, kann jedes Individuum sein, das an einer Rejektion nach NTx leiden kann, z.B. ein Tier oder ein Mensch. Vorzugsweise handelt es sich bei dem Individuum um ein Säugetier, am meisten bevorzugt handelt es sich um einen Menschen.

In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung wird nicht nur ein Polypeptidmarker, sondern eine Kombination von Markern verwendet, um die Rejektion nach NTx zu diagnostizieren. Dabei wird durch ihre An- oder Abwesenheit sowie durch Unterschiede in der Amplitude auf das Vorliegen einer Rejektion nach NTx

geschlossen. Durch Vergleich einer Mehrzahl von Polypeptidmarkern kann die Verfälschung des Gesamtergebnisses durch einzelne individuelle Abweichungen von der typischen Anwesenheitswahrscheinlichkeit im Kranken- oder Kontrollindividuum reduziert oder vermieden werden.

Bei der Probe, in der die An- oder Abwesenheit sowie die Amplitude des oder der erfindungsgemäßen Polypeptidmarker gemessen werden, kann es sich um jede Probe handeln, die aus dem Körper des Individuums gewonnen wird. Bei der Probe handelt es sich um eine Probe, die über eine Polypeptidzusammensetzung verfügt, die geeignet ist, Aussagen über den Zustand des Individuums (Rejektion nach NTx oder nicht) zu treffen. Beispielsweise kann es sich um Blut, Urin, eine Gelenkflüssigkeit, eine Gewebeflüssigkeit, ein Körpersekret, Schweiß, Liquor, Lymphe, Darm-, Magen-, Pankreassaft, Galle, Tränenflüssigkeit, eine Gewebeprobe, Sperma, Vaginalflüssigkeit oder eine Stuhlprobe handeln. Vorzugsweise handelt es sich um eine Flüssigprobe.

In einer bevorzugten Ausführungsform handelt es sich bei der Probe um eine Urinprobe oder eine Blutprobe, wobei es sich bei einer Blutprobe um eine (Blut)serum- oder (Blut)plasmaprobe handeln kann.

Urinproben können wie im Stand der Technik bekannt genommen werden. Vorzugsweise wird im Zusammenhang mit der vorliegenden Erfindung eine Mittelstrahlurinprobe verwendet. Die Urinprobe kann z.B. mittels eines Katheters oder auch mit Hilfe eines Urinierungsapparates, wie in WO 01/74275 beschrieben, entnommen werden.

Blutproben können durch im Stand der Technik bekannte Verfahren beispielsweise aus einer Vene, Arterie oder Kapillare entnommen werden. Für gewöhnlich wird eine Blutprobe erhalten, indem einem Individuum venöses Blut mittels einer Spritze z.B. aus dem Arm entnommen wird. Der Begriff Blutprobe bezieht auch Proben ein, die aus Blut durch weitere, aus dem Stand der Technik bekannte Aufreinigungs- und Trennverfahren gewonnen wurden, wie z.B. Blutplasma oder Blutserum.

Die An- oder Abwesenheit und die Amplitude eines Polypeptidmarkers in der Probe kann durch jedes im Stand der Technik bekannte Verfahren, das zur Messung von Polypeptidmarkern geeignet ist, bestimmt werden. Dem Fachmann sind solche Verfahren bekannt. Grundsätzlich kann die An- oder Abwesenheit und die Amplitude eines Polypeptidmarkers durch direkte Verfahren, wie z.B. Massenspektrometrie, oder indirekte Verfahren, wie z.B. mittels Liganden, bestimmt werden.

Falls erforderlich oder wünschenswert kann die Probe des Individuums, z.B. die Urin- oder Blutprobe, vor der Messung der An- oder Abwesenheit und der Amplitude des oder der Polypeptidmarker durch jedes geeignete Mittel vorbehandelt und z.B. aufgereinigt oder aufgetrennt werden. Die Behandlung kann z.B. eine Aufreinigung, Trennung, Verdünnung oder Konzentrierung umfassen. Die Verfahren können beispielsweise eine Zentrifugation, Filtration, Ultrafiltration, Dialyse, eine Fällung oder chromatographische Verfahren wie Affinitätstrennung oder Trennung mittels Ionenaustauscher-Chromatographie, oder eine elektrophoretische Trennung sein. Besondere Beispiele hierfür sind Gelelektrophorese, zweidimensionale Polyacrylamidgelelektrophorese (2D-PAGE), Kapillarelektrophorese, Metallaffinitätschromatographie, immobilisierte Metallaffinitätschromatographie (IMAC), Affinitätschromatographie auf der Basis von Lektinen, Flüssigchromatographie, Hochleistungsflüssigchromatographie (HPLC), Normal- und Umkehrphasen-HPLC, Kationenaustauscherchromatographie und selektive Bindung an Oberflächen. Alle diese Verfahren sind dem Fachmann gut bekannt und der Fachmann wird das Verfahren in Abhängigkeit von der verwendeten Probe und dem Verfahren zur Bestimmung der An- oder Abwesenheit des oder der Polypeptidmarker auswählen können.

In einer Ausführungsform der Erfindung wird die Probe vor ihrer Messung mittels Elektrophorese aufgetrennt, mittels Ultrazentrifugation gereinigt und/oder mittels Ultrafiltration in Fraktionen, die Polypeptidmarker bestimmter molekularer Größe enthalten, aufgetrennt.

Vorzugsweise wird ein massenspektrometrisches Verfahren verwendet, um die An- oder Abwesenheit und Amplitude eines Polypeptidmarkers zu bestimmen, wobei diesem Verfahren eine Aufreinigung oder Auftrennung der Probe vorgeschaltet werden kann. Die massenspektrometrische Analyse besitzt gegenüber den derzeit gängigen Verfahren den Vorteil, dass die Konzentration vieler (>100) Polypeptide einer Probe mittels einer einzigen Analyse bestimmt werden kann. Jeder Typ eines Massenspektrometers kann verwendet werden. Mit der Massenspektrometrie ist es möglich, routinemäßig 10 fmol eines Polypeptidmarkers, also 0,1 ng eines 10 kDa Proteins mit einer Messgenauigkeit von ca. $\pm 0,01\%$ aus einem komplexen Gemisch zu vermessen. Bei Massenspektrometern ist eine Ionen-bildende Einheit mit einem geeigneten Analysegerät gekoppelt. Zum Beispiel werden meistens Elektrospray-Ionisations (ESI) Interfaces verwendet, um Ionen aus Flüssigproben zu vermessen, wohingegen die Matrix-assisted-laser-desorption/ionisation (MALDI) Technik verwendet wird, um Ionen aus mit einer Matrix kristallisierten Probe zu vermessen. Zur Analyse der entstandenen Ionen können z.B. Quadrupole, Ionenfallen oder Time-of-flight (TOF) Analysatoren verwendet werden.

Bei der Elektrosprayionisation (ESI) werden die in Lösung vorliegenden Moleküle u.a. unter dem Einfluss von Hochspannung (z.B. 1-8 kV) versprüht, wobei sich geladenen Tröpfchen bilden, die durch Verdampfen des Lösungsmittels kleiner werden. Schließlich kommt es durch sog. Coulomb-Explosionen zur Bildung freier Ionen, die dann analysiert und detektiert werden können.

Bei der Analyse der Ionen mittels TOF wird eine bestimmte Beschleunigungsspannung angelegt, die den Ionen eine gleich große kinetische Energie verleiht. Dann wird sehr genau die Zeit gemessen, die die jeweiligen Ionen benötigen, um eine Driftstrecke durch das Flugrohr zurückzulegen. Da bei gleicher kinetische Energie die Geschwindigkeit der Ionen von Ihrer Masse abhängt, kann diese somit bestimmt werden. TOF-Analysatoren haben eine sehr hohe Scan-Geschwindigkeit und erreichen eine sehr hohe Auflösung.

Bevorzugte Verfahren zur Bestimmung der An- oder Abwesenheit und Amplitude von Polypeptid-markern schließen Gasphasenionenspektrometrie, wie Laserdesorption / Ionisations-Massenspektrometrie, MALDI-TOF-MS, SELDI-TOF-MS (Surface enhanced laser desorption ionisation), LC-MS (Liquid chromatography-mass spectrometry), 2D-PAGE-MS und Kapillarelektrophorese-Massenspektrometrie (CE-MS) ein. Alle genannten Verfahren sind dem Fachmann bekannt.

Ein besonders bevorzugtes Verfahren ist CE-MS, in welchem die Kapillarelektrophorese mit Massenspektrometrie gekoppelt wird. Dieses Verfahren ist ausführlich z.B. in der deutschen Patentanmeldung DE 10021737, bei Kaiser et al. (*J. Chromatogr. A*, 2003, Bd. 1013:157-171, sowie *Electrophoresis*, 2004, 25:2044-2055) und bei Wittke et al. (*J. Chromatogr. A*, 2003, 1013:173-181 und *Electrophoresis*, 2005, 26 (7-8):1476-87) beschrieben. Die CE-MS Technik erlaubt, das Vorhandensein und die Amplitude einiger Hunderter Polypeptidmarker einer Probe gleichzeitig in kurzer Zeit, einem geringen Volumen und hoher Sensitivität zu bestimmen. Nachdem eine Probe vermessen wurde, wird ein Muster der gemessenen Polypeptidmarker hergestellt. Dieses kann mit Referenzmustern von kranken bzw. gesunden Individuen verglichen werden. In den meisten Fällen ist es ausreichend, eine begrenzte Anzahl von Polypeptidmarkern für die Erkennung einer Rejektion nach NTx zu verwenden. Weiter bevorzugt ist ein CE-MS Verfahren, das CE online an ein ESI-TOF-MS gekoppelt, einschließt.

Für CE-MS ist die Verwendung von flüchtigen Lösungsmitteln bevorzugt, außerdem arbeitet man am besten unter im Wesentlichen salzfreien Bedingungen. Beispiele geeigneter Lösungsmittel umfassen Acetonitril, Methanol und ähnliche. Die Lösungsmittel können mit Wasser verdünnt und mit einer schwachen Säure (z.B. 0,1% bis 1% Ameisensäure) versetzt sein, um den Analyten, vorzugsweise die Polypeptide, zu protonieren.

Mit der Kapillarelektrophorese ist es möglich, Moleküle nach ihrer Ladung und Größe zu trennen. Neutrale Teilchen wandern beim Anlegen eines Stromes mit der Geschwindigkeit des elektroosmotischen Flusses, Kationen werden zur Ka-

thode beschleunigt und Anionen verzögert. Der Vorteil von Kapillaren in der Elektrophorese besteht im günstigen Verhältnis von Oberfläche zu Volumen, was einen guten Abtransport der beim Stromfluss entstehenden Jouleschen Wärme ermöglicht. Dies wiederum erlaubt das Anlegen hoher Spannungen (üblicherweise bis 30 kV) und damit eine hohe Trennleistung und kurze Analysezeiten.

Bei der Kapillarelektrophorese werden normalerweise Quarzglaskapillaren mit Innendurchmessern von typischerweise 50 bis 75 µm eingesetzt. Die verwendeten Längen betragen 30-100 cm. Darüber hinaus bestehen die Kapillaren in der Regel aus kunststoffumhüllten Quarzglas. Die Kapillaren können sowohl unbehandelt sei, d.h. auf der Innenseite ihre hydrophilen Gruppen zeigen, als auch auf der Innenseite beschichtet sein. Eine hydrophobe Beschichtung kann verwendet werden, um die Auflösung zu verbessern. Zusätzlich zur Spannung kann auch ein Druck angelegt werden, der typischerweise im Bereich von 0-1 psi liegt. Der Druck kann dabei auch erst während der Trennung angelegt oder währenddessen verändert werden.

In einem bevorzugten Verfahren zur Messung von Polypeptidmarkern werden die Marker der Probe mittels Kapillarelektrophorese getrennt, anschließend direkt ionisiert und online in ein daran gekoppeltes Massenspektrometer zur Detektion überführt.

In dem erfindungsgemäßen Verfahren können vorteilhafter Weise mehrere Polypeptidmarker zur Erkennung einer Rejektion nach NTx verwendet werden. Insbesondere können mindestens drei Polypeptidmarker verwendet werden, beispielsweise die Marker 1, 2 und 3; 1, 2 und 4; usw.

Mehr bevorzugt ist die Verwendung von mindestens 4, 5, oder 6 Markern.

Noch mehr bevorzugt ist die Verwendung von mindestens 10 Markern, beispielsweise die Marker 1 bis 10.

Am meisten bevorzugt ist die Verwendung aller 767 in den Tabellen 1 bzw. 2 aufgeführten Marker.

Um die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Rejektion nach NTx bei Verwendung mehrerer Marker zu bestimmen, können dem Fachmann bekannte statistische Verfahren verwendet werden. Beispielsweise kann das von Weissinger et al. (*Kidney Int.*, 2004, 65:2426-2434) beschriebene Random-Forests-Verfahren unter Verwendung eines Computerprogramms wie z.B. S-Plus verwendet werden.

Beispiel:

1. Probenvorbereitung:

Zur Detektion der Polypeptidmarker für die Erkennung einer Rejektion nach NTx wurde Urin verwendet. Urin wurde von Patienten nach NTx mit Rejektion sowie von Patienten nach NTx ohne Rejektion (Kontrollgruppe) abgenommen.

Die klinischen Daten der Patienten beider Gruppen zum Zeitpunkt der Transplantation sind in der folgenden Tabelle 5 dargestellt:

Tabelle 5: Klinische Daten der verwendeten Patientengruppen bei der Transplantation

	Kontrollgruppe NTx ohne Rejektion	Gruppe NTx mit Rejektion
Anzahl Patienten	29	19
Alter [Jahre]	55,6 ± 14,2	48,6 ± 14,0
Geschlecht [Anzahl m/w]	19/10	10/9
Anzahl Patienten frühere Tx	1	0
Herkunft des Transplantats:		
Verstorbener Spender	28	17
Lebendspender	1	2
Alter der Spender	57,6 ± 14,5	47,3 ± 20,7
Geschlecht Spender [m/w]	15/14	8/11

Für die nachfolgende CE-MS Messung wurden die auch in Urin von Patienten in höherer Konzentration vorkommenden Proteine wie Albumin und Immunglobuline durch Ultrafiltration abgetrennt werden. Dazu wurden 700 µl Urin entnommen und mit 700 mL Filtrationspuffer (2M Harnstoff, 10mM Ammoniak, 0,02% SDS) versetzt. Diese 1,4 ml Probenvolumen wurden ultrafiltriert (20 kDa, Sartorius,

Göttingen, Deutschland). Die UF wurde bei 3000 U/min in einer Zentrifuge durchgeführt bis 1,1 ml Ultrafiltrat erhalten wurden.

Die erhaltenen 1,1 ml Filtrat wurden dann zum Entsalzen auf eine PD-10-Säule (Amersham Bioscience, Uppsala, Schweden) aufgetragen und mit 2,5 mL 0,01% NH_4OH in Wasser eluiert und das Eluat anschließend lyophilisiert. Zur CE-MS Messung wurden die Polypeptide dann mit 20 μl Wasser (HPLC-Reinheit, Merck) resuspendiert.

2. CE-MS Messung:

Die CE-MS Messungen wurden mit einem Kapillarelektrophoresesystem von Beckman Coulter (P/ACE MDQ System; Beckman Coulter Inc, Fullerton, USA) und einem ESI-TOF Massenspektrometer von Bruker (micro-TOF MS, Bruker Daltonik, Bremen, D) durchgeführt.

Die CE Kapillaren wurden von Beckman Coulter bezogen, sie hatten einen ID/OD von 50/360 μm und eine Länge von 90 cm. Die mobile Phase für die CE Trennung bestand aus 20% Acetonitril, 0,25 M Ameisensäure in Wasser. Für den „Sheath-Flow“ am MS wurde 30% Isopropanol mit 0,5% Ameisensäure verwendet, hier mit einer Flussrate von 2 $\mu\text{l}/\text{min}$. Die Kopplung von CE und MS wurde durch ein CE-ESI-MS Sprayer Kit (Agilent Technologies, Waldbronn, DE) realisiert.

Um die Probe zu injizieren, wurde 1 bis max. 6 psi Druck angelegt, die Dauer der Injektion betrug 99 Sekunden. Mit diesen Parametern wurden ca. 150 nl der Probe in die Kapillare injiziert, dieses entspricht ca. 10% des Kapillarvolumens. Um die Probe in der Kapillare aufzukonzentrieren wurde eine „Stacking“-Technik verwendet. Dabei wird vor der Probeninjektion für 7 Sek. (bei 1 psi) eine 1M NH_3 Lösung injiziert, nach der Probeninjektion für 5 Sek. eine 2M Ameisensäurelösung. Nach Anlegen der Trennungsspannung (25 kV) werden die Analyten zwischen diesen Lösungen automatisch aufkonzentriert.

Die folgende CE-Trennung wurde mit einer Druckmethode durchgeführt: 40 Minuten mit 0 psi, dann für 2 min 0,1 psi, für 2 min 0,2 psi, für 2 min 0,3 psi, für 2 min 0,4 psi, abschließend 32 min bei 0,5 psi. Die Gesamtdauer eines Trennlaufes betrug damit 80 Minuten.

Um auf der Seite des MS eine möglichst gute Signalintensität zu erhalten, wurde das „Nebulizer Gas“ auf den niedrigsten möglichen Wert eingestellt. Die an der Spraynadel angelegte Spannung zur Erzeugung des Elektrosprays betrug 3700 - 4100 V. Die übrigen Einstellungen am Massenspektrometer wurden gemäß Anweisung des Herstellers für Peptiddetektion optimiert. Die Spektren wurden über einen Massenbereich von m/z 400 bis m/z 3000 aufgenommen und alle 3 Sek. akkumuliert.

3. Standards für die CE-Messung

Zur Kontrolle und Kalibrierung der CE-Messung wurden die folgenden Proteine bzw. Polypeptide eingesetzt, welche unter den gewählten Bedingungen durch die unten aufgeführten CE-Migrationszeiten charakterisiert sind:

Protein/Polypeptid	CE-Migrationszeit
Aprotinin, (SIGMA, Taufkirchen, DE; Kat.Nr. A1153)	9,2 min
Ribonuclease, SIGMA, Taufkirchen, DE; Kat.Nr.; R4875	10,9 min
Lysozym, SIGMA, Taufkirchen, DE; Kat.Nr.; L7651	8,9 min
„REV“, Sequenz: REVQSKIGYGRQIIS	15,6 min
„ELM“, Sequenz: ELMTGELPYSHINNRDQIIFMVGR	23,4 min
„KINCON“, Sequenz: TGSLPYSHIGSRDQIIFMVGR	20,0 min
„GIVLY“ Sequenz: GIVLYELMTGELPYSHIN	36,8 min

Die Proteine/Polypeptide werden jeweils in einer Konzentration von 10 pmol/ μ l in Wasser eingesetzt. „REV“, „ELM“, „KINCON“ und „GIVLY“ stellen synthetische Peptide dar.

Die Molekularmassen der Peptide sowie die in der MS sichtbaren m/z Verhältnisse der einzelnen Ladungszustände sind in der folgenden Tabelle angegeben:

- 23 -

H (mono)	1,0079	1,0079	1,0079	1,0079	1,0079	1,0079	1,0079
m/z	Aprotinin	Ribonuclease	Lysozym	REV	KINCON	ELM	GIVLY
	Mono Mass	Mono Mass	Mono Mass	Mono Mass	Mono Mass	Mono Mass	Mono Mass
0	6513,09	13681,32	14303,88	1732,96	2333,19	2832,41	2048,03
1	6514,0979	13682,328	14304,888	1733,9679	2334,1979	2833,4179	2049,0379
2	3257,5529	6841,6679	7152,9479	867,4879	1167,6029	1417,2129	1025,0229
3	2172,0379	4561,4479	4768,9679	578,6612	778,7379	945,1446	683,6846
4	1629,2804	3421,3379	3576,9779	434,2479	584,3054	709,1104	513,0154
5	1303,6259	2737,2719	2861,7839	347,5999	467,6459	567,4899	410,6139
6	1086,5229	2281,2279	2384,9879	289,8346	389,8729	473,0762	342,3462
7	931,4494	1955,4822	2044,4193	248,5736	334,3208	405,6379	293,5836
8	815,1442	1711,1729	1788,9929	217,6279	292,6567	355,0592	257,0117
9	724,6846	1521,1546	1590,3279	193,559	260,2512	315,7201	228,5668
10	652,3169	1369,1399	1431,3959	174,3039	234,3269	284,2489	205,8109
11	593,107	1244,7643	1301,3606	158,5497	213,1161	258,4997	187,1924
12	543,7654	1141,1179	1192,9979	145,4212	195,4404	237,0421	171,6771
13	502,0148	1053,4171	1101,3063	134,3125	180,4841	218,8856	158,5486

Patentansprüche

1. Verfahren zur Erkennung einer Rejektion (Abstoßung) nach Nierentransplantation (NTx) umfassend den Schritt der Bestimmung einer An- oder Abwesenheit mindestens eines Polypeptidmarkers in einer Probe, wobei der Polypeptidmarker ausgewählt ist aus den Markern 1-242 (Frequenzmarker), oder der Bestimmung der Amplitude mindestens eines Polypeptidmarkers, ausgewählt aus den Markern 243-767 (Amplitudenmarker), die durch folgende Werte für die Molekularmassen und die Migrationszeit (CE-Zeit) charakterisiert sind:

Nummer	Masse	CE-Zeit	Nummer	Masse	CE-Zeit	Nummer	Masse	CE-Zeit	Nummer	Masse	CE-Zeit
1	2078,9	36,2	51	1263,61	19,74	101	1692,86	32,09	151	2459,17	34,05
2	1168,6	40,8	52	1273,65	27,06	102	1711,72	22,68	152	2471,25	34,69
3	2121,1	38	53	1276,75	19,89	103	1713,83	30,77	153	2474,24	19,77
4	3359,6	48,1	54	1279,69	19,68	104	1732,84	28,21	154	2483,28	29,20
5	1707,8	37,7	55	1285,63	28,14	105	1734,87	23,61	155	2487,18	25,95
6	2815,9	36	56	1287,65	21,85	106	1741,81	30,21	156	2501,84	20,05
7	3516,1	30	57	1297,77	21,90	107	1749,85	20,00	157	2524,62	19,81
8	1697,9	34,7	58	1324,63	24,80	108	1749,88	30,54	158	2544,23	26,11
9	2838,9	37,8	59	1348,68	20,23	109	1764,86	29,88	159	2564,77	27,19
10	3482,1	31,4	60	1351,69	38,75	110	1768,9	20,77	160	2600,93	34,67
11	8052,3	27,8	61	1357,67	22,44	111	1783,86	39,97	161	2658,1	21,45
12	1027,6	35,8	62	1358,66	26,84	112	1784,88	39,94	162	2680,08	27,98
13	1031,6	37,5	63	1379,68	28,05	113	1809,91	20,98	163	2686,97	29,06
14	3240,2	34	64	1384,71	38,77	114	1812,9	39,98	164	2695,41	27,37
15	1811	42,3	65	1400,72	22,44	115	1813,78	31,87	165	2713,31	29,13
16	1016,46	33,49	66	1404,91	34,89	116	1814,84	30,49	166	2726,37	42,97
17	1026,47	35,31	67	1405,71	20,16	117	1822,81	30,87	167	2728,65	29,05
18	1032,45	33,66	68	1422,81	34,49	118	1825,87	31,80	168	2825,34	26,86
19	1059,69	33,55	69	1426,71	19,92	119	1832,92	31,91	169	2854,27	21,54
20	1065,55	25,50	70	1434,76	22,56	120	1837,88	30,54	170	2875,09	29,21
21	1078,52	27,75	71	1437,72	30,40	121	1852,85	31,25	171	2891,43	29,40
22	1100,46	24,80	72	1441,67	19,94	122	1882,9	22,09	172	2940,95	29,07
23	1100,58	21,83	73	1441,73	28,87	123	1885,95	21,25	173	3001,26	37,28
24	1110,43	33,78	74	1443,72	20,46	124	1889,97	19,38	174	3002,23	23,80
25	1112,56	23,99	75	1446,68	19,74	125	1930,94	20,67	175	3005,84	24,48
26	1125,55	24,64	76	1451,69	36,04	126	1930,97	31,53	176	3021,47	35,35
27	1132,61	23,70	77	1456,71	29,28	127	1938,96	21,39	177	3023,05	37,20
28	1137,58	26,41	78	1457,68	21,95	128	1951,93	32,08	178	3031,39	35,93
29	1137,67	28,70	79	1462,67	39,43	129	2059,02	23,12	179	3046,47	20,64
30	1141,57	24,65	80	1462,75	22,81	130	2066,98	25,11	180	3047,99	29,45
31	1150,61	22,43	81	1466,72	28,51	131	2096,91	20,23	181	3048,04	35,82
32	1159,64	26,05	82	1494,72	30,40	132	2119,07	25,45	182	3054,49	22,03
33	1162,59	20,21	83	1513,7	29,29	133	2124,94	20,39	183	3108,55	31,22
34	1171,55	29,24	84	1539,92	33,44	134	2155,06	27,54	184	3124,19	19,82
35	1178,6	26,84	85	1545,75	29,24	135	2158,12	22,08	185	3182	30,72
36	1180,56	35,61	86	1554,72	28,64	136	2178,1	34,07	186	3185,29	30,71
37	1185,59	26,38	87	1561,77	29,45	137	2189,08	27,17	187	3238,04	29,05
38	1195,57	37,51	88	1583,76	30,11	138	2192,07	22,37	188	3264,75	30,51
39	1197,56	21,09	89	1584,77	29,72	139	2233,14	20,52	189	3272,4	36,47
40	1202,53	35,63	90	1587,8	19,91	140	2274,11	33,47	190	3276,21	33,32
41	1211,69	21,38	91	1621,78	30,05	141	2286,06	25,98	191	3344,47	20,95
42	1212,68	21,43	92	1633,73	31,93	142	2289,47	33,56	192	3356,59	22,08
43	1217,6	39,21	93	1635,72	37,66	143	2305,65	34,65	193	3378,05	38,81
44	1226,58	21,02	94	1652,83	22,64	144	2308,1	27,32	194	3378,33	31,44
45	1232,59	24,37	95	1658,8	29,91	145	2313,11	33,57	195	3400,13	31,50
46	1238,55	36,01	96	1666,84	30,65	146	2320,16	20,73	196	3479,24	33,46
47	1239,54	35,39	97	1674,82	23,24	147	2349,14	27,36	197	3515,51	23,23
48	1240,61	23,68	98	1678,83	30,84	148	2353,83	27,12	198	3515,81	20,63
49	1245,81	33,86	99	1688,76	20,22	149	2356,74	35,53	199	3536,54	20,35
50	1255,53	35,72	100	1689,86	27,59	150	2420,11	34,09	200	3552,27	20,67

Nummer	Masse	CE-Zeit	Nummer	Masse	CE-Zeit	Nummer	Masse	CE-Zeit	Nummer	Masse	CE-Zeit
201	3576,5	21,47	251	1059,7	32,04	301	1304,66	21,86	351	1592,8	19,53
202	3612,65	23,03	252	1064,55	21,14	302	1306,64	27,49	352	1593,78	22,50
203	3617,74	26,97	253	1068,5	29,20	303	1317,65	27,49	353	1612,83	23,36
204	3633,69	26,99	254	1068,51	26,96	304	1317,87	34,06	354	1617,79	23,21
205	3657,59	23,19	255	1080,53	27,86	305	1321,65	28,39	355	1622,78	30,47
206	3735,52	27,10	256	1081,66	20,79	306	1322,66	27,46	356	1622,79	26,82
207	3798,16	20,18	257	1082,55	24,02	307	1326,61	29,26	357	1623,8	29,64
208	3802,27	37,66	258	1082,56	21,30	308	1353,71	25,66	358	1624,61	37,75
209	3805,59	27,63	259	1083,56	21,63	309	1359,64	27,97	359	1626,77	23,09
210	3870,85	33,39	260	1084,6	21,29	310	1360,7	22,39	360	1635,85	40,40
211	3890,96	27,27	261	1094,63	19,37	311	1364,82	19,39	361	1640,65	23,38
212	3927,78	19,76	262	1095,34	37,65	312	1367,7	38,85	362	1648,8	30,11
213	3968,58	25,01	263	1096,41	35,95	313	1370,68	27,77	363	1649,79	19,59
214	3988,76	27,65	264	1096,65	20,83	314	1375,67	23,29	364	1652,8	20,07
215	3991,47	34,46	265	1097,54	25,45	315	1378,67	28,88	365	1656,82	25,48
216	4008,93	23,43	266	1112,6	21,11	316	1381,68	27,39	366	1673,81	29,65
217	4015,99	28,02	267	1114,52	28,69	317	1383,65	27,75	367	1673,86	27,48
218	4022,38	32,97	268	1127,54	25,47	318	1388,7	27,91	368	1690,88	19,77
219	4041,27	20,42	269	1128,58	21,52	319	1392,69	21,73	369	1692,86	30,74
220	4062,7	33,07	270	1134,63	23,61	320	1401,68	28,02	370	1694,82	23,44
221	4101,34	28,51	271	1139,55	21,01	321	1422,66	21,70	371	1697,81	30,85
222	4122,34	20,11	272	1142,6	24,66	322	1424,72	39,25	372	1698,65	37,60
223	4160,09	28,82	273	1152,55	26,07	323	1435,59	19,78	373	1702,75	19,81
224	4190,81	20,55	274	1160,47	37,93	324	1438,73	21,91	374	1703,9	33,64
225	4236,87	24,02	275	1160,67	34,11	325	1444,79	19,98	375	1708,84	32,09
226	4387,08	21,01	276	1162,64	37,21	326	1463,75	19,48	376	1708,85	30,44
227	4584,13	24,18	277	1168,61	20,98	327	1467,73	21,87	377	1716,38	20,59
228	4601,03	23,62	278	1170,64	21,67	328	1474,74	22,43	378	1716,84	28,03
229	4624,83	19,89	279	1174,58	35,65	329	1476,68	27,76	379	1732,85	32,41
230	4777,58	21,17	280	1190,68	33,65	330	1482,73	22,47	380	1732,85	30,25
231	5000,89	30,20	281	1198,6	26,04	331	1483,72	22,58	381	1733,82	19,34
232	5042,57	20,20	282	1200,59	24,26	332	1484,74	23,51	382	1734,8	20,24
233	5143,4	20,17	283	1208,55	26,46	333	1488,66	20,12	383	1761,77	19,37
234	5175,89	21,70	284	1210,43	36,48	334	1492,73	28,98	384	1764,76	20,02
235	5340,29	25,10	285	1211,59	25,89	335	1496,75	30,36	385	1765,88	30,91
236	5411,46	20,13	286	1216,59	24,25	336	1499,93	21,20	386	1765,96	19,81
237	5831,21	23,80	287	1217,58	35,75	337	1501,8	20,12	387	1778,8	30,36
238	6074,38	23,25	288	1220,64	22,05	338	1512,75	26,68	388	1793,01	21,18
239	6629,99	27,15	289	1222,61	26,78	339	1518,68	19,38	389	1794,83	30,37
240	7907,23	19,59	290	1250,69	20,39	340	1522,78	22,76	390	1798,85	31,81
241	9972,75	19,67	291	1253,59	25,29	341	1525,66	22,23	391	1817,77	20,34
242	11777,18	19,55	292	1260,61	21,81	342	1526,76	23,65	392	1829,04	21,22
243	1006,52	24,04	293	1261,67	22,21	343	1534,69	19,89	393	1835,79	20,02
244	1008,55	22,65	294	1265,64	27,10	344	1535,75	29,20	394	1841,96	24,38
245	1025,51	25,45	295	1270,65	29,41	345	1538,7	22,56	395	1844,56	34,28
246	1032,49	25,94	296	1283,62	27,30	346	1560,68	21,98	396	1859,9	24,38
247	1046,55	25,35	297	1296,62	27,40	347	1575,81	30,13	397	1878,92	20,73
248	1050,52	27,03	298	1296,65	19,38	348	1576,82	19,52	398	1916,84	20,42
249	1051,43	25,13	299	1296,66	25,40	349	1583,67	19,45	399	1924,03	21,43
250	1057,68	32,58	300	1299,85	33,33	350	1592,77	22,15	400	1927,99	19,53

Nummer	Masse	CE-Zeit	Nummer	Masse	CE-Zeit	Nummer	Masse	CE-Zeit	Nummer	Masse	CE-Zeit	Nummer	Masse	CE-Zeit
401	1934,87	20,04	451	2381,22	20,77	501	3143,51	32,84	551	3959,8	19,95	601	5228,18	27,02
402	1936,96	32,25	452	2404,11	20,27	502	3149,56	31,20	552	3986,76	20,66	602	5382,32	19,50
403	1940,02	21,73	453	2405,59	22,16	503	3154,38	20,60	553	3992,9	19,80	603	5394,49	20,06
404	1955,03	25,27	454	2427,26	19,59	504	3165,49	31,25	554	4012,41	20,81	604	5427,38	22,98
405	1989,96	32,40	455	2458,9	20,66	505	3201,54	23,03	555	4016,27	22,03	605	5495,48	19,51
406	2004,02	24,62	456	2467,42	27,92	506	3207,65	24,70	556	4016,85	19,82	606	5527,56	27,58
407	2034,96	19,58	457	2483,21	27,54	507	3223,03	21,36	557	4043,72	20,43	607	5921,87	20,49
408	2049	22,85	458	2507,21	22,76	508	3224,99	25,39	558	4059,96	20,44	608	6783,04	26,61
409	2067,93	20,68	459	2516,64	20,48	509	3238,96	22,31	559	4066,96	21,03	609	7975,01	34,53
410	2082,01	33,67	460	2551,24	34,63	510	3252,33	29,04	560	4113,8	24,58	610	8020,22	19,60
411	2087,97	19,47	461	2555,5	27,90	511	3256,55	33,01	561	4140,04	19,89	611	8111,07	19,85
412	2090,77	19,74	462	2564,64	23,25	512	3261,75	19,47	562	4169,63	35,26	612	8559,57	19,59
413	2101,03	21,96	463	2565,03	24,71	513	3273,55	22,65	563	4227,17	21,24	613	8853,85	21,08
414	2103,95	19,43	464	2567,15	34,72	514	3288,18	36,47	564	4229,09	29,08	614	8933,94	22,57
415	2104,06	34,88	465	2570,28	42,64	515	3322,57	19,88	565	4250	28,08	615	10216,66	21,07
416	2129,06	27,03	466	2578,55	27,44	516	3334,2	30,93	566	4251,98	28,66	616	10330,33	21,57
417	2133,03	32,63	467	2589,17	22,45	517	3353,93	23,53	567	4252,83	24,45	617	10366,55	21,21
418	2148,1	25,54	468	2607,78	26,93	518	3359,67	31,84	568	4265,76	25,70	618	11058,18	21,88
419	2157,11	19,51	469	2608,95	19,55	519	3361,42	24,26	569	4278,73	23,34	619	11491,09	21,54
420	2159,04	34,88	470	2616,02	28,35	520	3368,53	21,34	570	4288,98	25,94	620	11967,96	20,50
421	2171,03	27,65	471	2621,46	19,89	521	3405,14	30,25	571	4299,15	33,05	621	12717,08	26,92
422	2188,03	39,81	472	2622,48	26,80	522	3416,42	31,94	572	4322,21	27,00	622	12879,25	26,95
423	2192	33,15	473	2629,85	19,84	523	3435,8	19,96	573	4352,95	20,24	623	13008,02	28,79
424	2195,06	20,15	474	2647,25	23,43	524	3441,51	34,32	574	4369,06	20,25	624	13170,16	29,03
425	2199,02	22,30	475	2649,35	34,79	525	3443,94	23,07	575	4379,78	28,40	625	13373,35	29,18
426	2203,19	21,91	476	2659,35	19,81	526	3446,69	32,05	576	4382,08	28,00	626	14111,27	21,97
427	2216,11	33,79	477	2674,74	20,41	527	3479,63	31,71	577	4404,96	20,69	627	15817,61	19,42
428	2217,69	33,71	478	2694,21	32,20	528	3482,5	21,77	578	4410,01	20,05			
429	2235,13	34,10	479	2724,07	23,84	529	3524,51	32,24	579	4418,7	25,78			
430	2243,09	26,28	480	2743,25	19,70	530	3543,73	30,01	580	4457,48	22,96			
431	2248,43	33,56	481	2744,07	35,03	531	3551,59	26,23	581	4468,94	21,20			
432	2248,8	22,49	482	2758,36	28,94	532	3582,72	19,48	582	4510,28	26,44			
433	2249,17	20,53	483	2839,43	24,14	533	3593,53	20,25	583	4536,25	20,01			
434	2249,2	26,27	484	2910,93	21,67	534	3608,71	28,79	584	4557,06	20,10			
435	2257,64	36,10	485	2912,24	25,62	535	3630,57	24,45	585	4579,04	25,81			
436	2261,13	27,19	486	2917,54	28,99	536	3642,74	19,86	586	4675,96	20,59			
437	2261,15	25,94	487	2920,26	21,13	537	3680,25	26,86	587	4718,21	27,64			
438	2269,11	39,33	488	2925,27	28,61	538	3694,69	20,19	588	4758,98	29,87			
439	2276,44	27,20	489	2926,16	22,14	539	3696,88	26,94	589	4771,23	20,23			
440	2279,62	23,39	490	2946,45	34,96	540	3702,39	32,39	590	4787,34	20,28			
441	2281,89	22,24	491	2994,09	29,50	541	3706,61	21,99	591	4816,29	29,92			
442	2282,11	26,27	492	3003,89	20,02	542	3718,81	32,39	592	4890,88	26,48			
443	2282,11	27,26	493	3013,24	22,27	543	3734,85	32,41	593	4907,13	26,50			
444	2302,36	26,12	494	3035	42,12	544	3754,66	37,16	594	4960,51	20,59			
445	2320,13	34,31	495	3038,1	22,28	545	3763,03	19,81	595	4976,45	20,58			
446	2321,61	22,12	496	3039,44	24,60	546	3828,64	33,79	596	5000,2	26,36			
447	2323,13	22,33	497	3049,47	24,97	547	3855,29	20,69	597	5090,44	20,05			
448	2337,69	22,59	498	3058,02	30,20	548	3862,83	25,16	598	5106,57	20,06			
449	2339,08	33,95	499	3092,53	31,18	549	3893,69	19,82	599	5158,25	25,08			
450	2356,24	19,54	500	3141,11	20,08	550	3954,09	19,95	600	5221,6	20,24			

Nummer	Masse	CE-T	Nummer	Masse	CE-T	Nummer	Masse	CE-T
628	833,36	27,38	677	1588,77	30,2	726	2907,44	35,9
629	838,44	35,05	678	1631,78	47,02	727	2936,45	20,74
630	840,44	23,94	679	1640,75	28,28	728	2977,61	29,14
631	854,38	34,99	680	1669,78	21,47	729	3015,84	35,9
632	860,4	26,23	681	1708,85	31,08	730	3042,3	34,08
633	911,47	25,92	682	1720,76	19,69	731	3048,09	29,51
634	922,45	22	683	1731,88	39,02	732	3145,49	38,8
635	945,46	25,7	684	1769,87	39,62	733	3148,42	24,17
636	965,46	27,63	685	1796,85	30,86	734	3205,44	23,65
637	1035,5	21,12	686	1808,87	23,72	735	3242,43	22,81
638	1038,54	35,97	687	1852,96	25,14	736	3292,64	39,38
639	1040,41	35,22	688	1859,87	31,04	737	3298,48	36,06
640	1068,56	21,69	689	1863,95	44,05	738	3330,16	30,54
641	1100,55	36,99	690	1880,97	44,03	739	3343,38	31,82
642	1135,53	27,51	691	1891,65	54,28	740	3371,77	23
643	1174,75	33,53	692	1952,42	25,65	741	3400,07	42,03
644	1229,57	36,29	693	2035,01	25,44	742	3457,46	35,83
645	1235,61	26,73	694	2045,94	34,11	743	3465,5	26,98
646	1245,6	21,63	695	2168,71	35,13	744	3559,71	24,89
647	1246,61	21,82	696	2184,86	33,93	745	3596,51	21,57
648	1247,58	22,02	697	2205,06	30,71	746	3605,63	21,22
649	1252,67	21,57	698	2210,94	37,92	747	3612,53	22,99
650	1272,41	35,91	699	2212,06	33,53	748	3617,77	26,98
651	1296,64	26,52	700	2219,65	27,04	749	3633,71	27,02
652	1297,72	31,96	701	2228,47	32,96	750	3774,84	22,9
653	1302,7	21,77	702	2248,09	28,54	751	3802,29	37,64
654	1304,59	27,91	703	2249,66	34,06	752	3927,79	19,79
655	1310,65	20,93	704	2260,14	25,75	753	4008,95	23,57
656	1312,66	32,36	705	2292,21	21,29	754	4069,65	25,2
657	1328,64	26,87	706	2298,65	26,68	755	4115,03	21,09
658	1329,7	22,63	707	2318,29	26,28	756	4190,78	20,52
659	1333,47	36,13	708	2320,79	22,48	757	4191,13	33,64
660	1337,67	38,1	709	2384,98	20,97	758	4321,93	28,04
661	1386,73	35,78	710	2421,46	22,19	759	4334,88	20,38
662	1405,64	38,57	711	2423,4	21,03	760	4864,81	23,88
663	1406,69	28,26	712	2430,22	25,64	761	5043,12	26,54
664	1412,51	37,16	713	2529,25	27,68	762	5328,37	22,66
665	1412,73	28,47	714	2534,56	22,81	763	9704,8	20,79
666	1419,75	28,4	715	2579,8	27,46	764	9883,8	20,79
667	1426,7	22,54	716	2592,17	42,19	765	11738,36	19,6
668	1460,86	22,73	717	2632,57	34,44	766	11868,11	19,58
669	1491,8	39,86	718	2742,36	42,12	767	11883,99	19,6
670	1504,73	20,74	719	2752,54	19,92			
671	1521,75	30,38	720	2755,34	28,02			
672	1523,8	40,46	721	2767,29	21,59			
673	1523,89	33,7	722	2773,21	20,93			
674	1563,77	29,56	723	2802,82	36,21			
675	1576,74	46,02	724	2830,66	21,07			
676	1577,75	40,06	725	2834,44	22,26			

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass eine Auswertung der bestimmten An- oder Abwesenheit der Marker 1-242 anhand folgender Referenzwerte erfolgt:

- 28 -

Nummer	Vorkommen NTx mit Rejektion	Vorkommen NTx ohne Rejektion	Nummer	Vorkommen NTx mit Rejektion	Vorkommen NTx ohne Rejektion	Nummer	Vorkommen NTx mit Rejektion	Vorkommen NTx ohne Rejektion
1	0,59	0,12	51	0,00	0,35	101	0,08	0,45
2	0,71	0,28	52	0,08	0,40	102	0,15	0,55
3	0,59	0,16	53	0,23	0,55	103	0,08	0,40
4	0,65	0,24	54	0,00	0,35	104	0,69	1,00
5	0,47	0,08	55	0,23	0,55	105	0,54	0,90
6	0,12	0,52	56	0,92	0,60	106	0,54	0,90
7	0,47	0,88	57	0,69	0,35	107	0,00	0,30
8	0,41	0,84	58	0,23	0,65	108	0,69	1,00
9	0,41	0,84	59	0,15	0,50	109	0,46	0,15
10	0,41	0,84	60	0,15	0,60	110	0,54	0,05
11	0,29	0,72	61	0,31	0,65	111	0,38	0,05
12	0,24	0,68	62	0,23	0,70	112	0,15	0,50
13	0,12	0,56	63	0,62	0,20	113	0,46	0,80
14	0,24	0,68	64	0,08	0,40	114	0,00	0,35
15	0,29	0,84	65	0,46	0,15	115	0,46	0,90
16	0,08	0,45	66	0,00	0,40	116	0,54	0,90
17	0,00	0,30	67	0,15	0,65	117	0,62	0,95
18	0,15	0,50	68	0,46	0,15	118	0,62	1,00
19	0,46	0,15	69	0,00	0,30	119	0,00	0,35
20	0,38	0,85	70	0,08	0,60	120	0,38	0,95
21	0,31	0,80	71	0,00	0,35	121	0,08	0,40
22	0,00	0,30	72	0,00	0,35	122	0,31	0,00
23	0,38	0,05	73	0,08	0,45	123	0,46	0,80
24	0,38	0,70	74	0,00	0,30	124	0,08	0,40
25	0,00	0,35	75	0,08	0,45	125	0,08	0,45
26	0,00	0,30	76	0,08	0,40	126	0,00	0,40
27	0,00	0,45	77	0,08	0,60	127	0,92	0,60
28	0,23	0,75	78	0,54	0,15	128	0,00	0,45
29	0,00	0,35	79	0,00	0,30	129	0,62	1,00
30	0,54	0,90	80	0,00	0,35	130	0,00	0,35
31	0,69	1,00	81	0,23	0,55	131	0,00	0,35
32	0,46	0,10	82	0,38	1,00	132	0,08	0,40
33	0,62	0,95	83	0,31	0,65	133	0,31	0,75
34	0,46	0,85	84	0,00	0,30	134	0,46	0,10
35	0,15	0,55	85	0,31	0,70	135	0,31	0,00
36	0,15	0,70	86	0,31	0,80	136	0,08	0,45
37	0,00	0,30	87	0,00	0,50	137	0,38	0,05
38	0,00	0,30	88	0,23	0,55	138	0,54	0,90
39	0,77	0,45	89	0,38	0,70	139	1,00	0,70
40	0,08	0,40	90	0,00	0,30	140	0,54	0,85
41	0,38	0,05	91	0,00	0,35	141	0,54	0,20
42	0,69	0,35	92	0,08	0,75	142	0,38	0,80
43	0,00	0,35	93	0,00	0,30	143	0,08	0,45
44	1,00	0,50	94	0,62	0,25	144	0,54	0,95
45	0,23	0,70	95	0,15	0,50	145	0,00	0,40
46	0,46	0,05	96	0,38	0,75	146	0,38	0,70
47	0,31	0,70	97	0,08	0,45	147	0,15	0,75
48	0,08	0,40	98	0,15	0,55	148	0,00	0,30
49	0,23	0,60	99	0,15	0,60	149	0,77	0,45
50	0,08	0,45	100	0,46	0,85	150	0,00	0,30

Nummer	Vorkommen NTx mit Rejektion	Vorkommen NTx ohne Rejektion	Nummer	Vorkommen NTx mit Rejektion	Vorkommen NTx ohne Rejektion
151	0,31	0,00	201	0,23	0,55
152	0,38	0,70	202	0,23	0,75
153	0,08	0,55	203	0,31	0,75
154	0,15	0,50	204	0,54	0,90
155	0,00	0,40	205	0,08	0,45
156	0,08	0,45	206	0,38	0,05
157	0,23	0,60	207	0,31	0,65
158	0,00	0,30	208	0,62	0,25
159	0,54	0,05	209	0,08	0,40
160	0,38	0,70	210	0,08	0,45
161	0,46	0,00	211	0,38	0,00
162	0,46	0,15	212	0,23	0,60
163	0,54	0,90	213	0,31	0,00
164	0,62	0,15	214	0,00	0,30
165	0,15	0,50	215	0,54	0,20
166	0,23	0,55	216	0,31	0,65
167	0,31	0,00	217	0,54	0,85
168	0,62	0,25	218	0,85	0,40
169	0,46	0,80	219	0,54	0,85
170	0,15	0,75	220	0,77	0,45
171	0,31	0,90	221	0,31	0,75
172	0,38	0,80	222	0,23	0,60
173	0,54	0,20	223	0,38	0,00
174	0,38	0,80	224	0,54	0,85
175	0,00	0,50	225	0,00	0,30
176	0,46	0,15	226	0,38	0,75
177	0,54	0,20	227	0,15	0,70
178	0,31	0,70	228	0,08	0,50
179	0,00	0,30	229	0,00	0,35
180	0,31	0,75	230	0,23	0,55
181	0,00	0,50	231	0,31	0,00
182	0,31	0,00	232	0,38	0,70
183	0,54	0,90	233	0,38	0,70
184	0,00	0,30	234	0,46	0,15
185	0,08	0,40	235	0,00	0,30
186	0,08	0,40	236	0,08	0,55
187	0,00	0,30	237	0,23	0,55
188	0,46	0,90	238	0,08	0,40
189	0,00	0,30	239	0,46	0,10
190	0,23	0,90	240	0,77	0,30
191	0,00	0,35	241	0,15	0,50
192	0,62	0,30	242	0,54	0,20
193	0,00	0,40			
194	0,00	0,50			
195	0,54	0,90			
196	0,46	0,10			
197	0,15	0,45			
198	0,62	0,30			
199	0,38	0,70			
200	0,62	0,25			

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass eine Auswertung der Amplitude der Marker 243-767 anhand folgender Referenzwerte erfolgt:

- 30 -

Nummer	Mittlere Amplitude NTx mit Rejektion	Mittlere Amplitude NTx ohne Rejektion	Nummer	Mittlere Amplitude NTx mit Rejektion	Mittlere Amplitude NTx ohne Rejektion	Nummer	Mittlere Amplitude NTx mit Rejektion	Mittlere Amplitude NTx ohne Rejektion
243	26	55	293	283	121	343	173	349
244	7	27	294	2555	5275	344	59	122
245	92	200	295	19	55	345	167	79
246	159	343	296	62	143	346	83	181
247	654	75	297	51	163	347	569	152
248	130	406	298	78	365	348	165	462
249	105	50	299	9	78	349	61	139
250	306	651	300	91	348	350	345	168
251	2018	692	301	244	118	351	77	237
252	71	31	302	302	807	352	96	47
253	140	58	303	130	42	353	59	138
254	187	32	304	66	219	354	29	98
255	36	102	305	4715	10644	355	19	41
256	1415	699	306	54	242	356	134	60
257	232	79	307	50	120	357	248	122
258	192	90	308	117	318	358	453	211
259	78	167	309	270	617	359	272	70
260	51	17	310	237	40	360	592	271
261	14	44	311	68	151	361	1354	3025
262	125	56	312	356	933	362	138	63
263	17	171	313	68	11	363	71	334
264	16	94	314	20	48	364	207	48
265	110	221	315	657	1399	365	57	18
266	75	17	316	86	38	366	32	112
267	264	76	317	90	193	367	14	94
268	38	123	318	46	95	368	71	196
269	13	27	319	2935	1299	369	158	646
270	114	317	320	117	36	370	129	45
271	954	403	321	2781	1300	371	251	523
272	18	44	322	1234	2727	372	180	388
273	79	252	323	82	228	373	21	89
274	278	88	324	183	47	374	934	450
275	538	228	325	25	58	375	225	592
276	269	1311	326	98	252	376	178	705
277	242	47	327	221	540	377	10523	3845
278	40	84	328	189	412	378	152	459
279	3183	6781	329	127	39	379	98	383
280	427	1055	330	125	416	380	506	137
281	32	66	331	435	880	381	38	152
282	2586	6023	332	72	235	382	45	180
283	583	115	333	31	74	383	68	285
284	195	397	334	126	62	384	54	211
285	40	81	335	246	77	385	487	1538
286	568	1293	336	692	310	386	2496	891
287	511	2560	337	203	90	387	42	92
288	108	45	338	98	43	388	318	82
289	89	38	339	268	850	389	82	40
290	27	89	340	457	106	390	170	407
291	44	101	341	193	397	391	1145	2429
292	551	275	342	225	79	392	11134	3717

Nummer	Mittlere Amplitude NTx mit Rejektion	Mittlere Amplitude NTx ohne Rejektion	Nummer	Mittlere Amplitude NTx mit Rejektion	Mittlere Amplitude NTx ohne Rejektion	Nummer	Mittlere Amplitude NTx mit Rejektion	Mittlere Amplitude NTx ohne Rejektion
393	157	398	443	1858	5175	493	2042	4248
394	21	53	444	1156	431	494	838	213
395	149	38	445	32	299	495	474	206
396	89	220	446	630	263	496	55	144
397	866	336	447	308	125	497	62	243
398	1073	2666	448	304	41	498	187	82
399	300	1070	449	397	1003	499	148	323
400	54	143	450	88	275	500	403	98
401	243	721	451	126	273	501	567	1272
402	61	171	452	266	112	502	84	225
403	122	301	453	487	231	503	99	208
404	184	386	454	2402	1196	504	56	135
405	59	144	455	42	161	505	87	35
406	46	100	456	79	159	506	255	109
407	17	229	457	173	576	507	199	412
408	45	175	458	126	61	508	81	184
409	809	1621	459	157	434	509	229	93
410	62	142	460	162	65	510	539	1166
411	303	793	461	76	167	511	1716	747
412	273	83	462	3335	808	512	127	345
413	84	20	463	206	33	513	272	1163
414	105	228	464	140	69	514	242	118
415	75	26	465	3493	1402	515	1283	393
416	35	97	466	114	35	516	56	114
417	173	63	467	36	122	517	273	88
418	329	708	468	1401	395	518	200	413
419	65	147	469	53	184	519	201	83
420	42	377	470	105	286	520	2028	672
421	28	222	471	228	481	521	46	22
422	1098	393	472	320	710	522	396	1071
423	259	18	473	173	555	523	638	269
424	276	591	474	31	65	524	530	99
425	239	104	475	155	34	525	82	284
426	86	220	476	78	452	526	32	130
427	120	254	477	51	102	527	2392	811
428	14	27	478	49	136	528	581	208
429	313	751	479	277	134	529	739	312
430	129	588	480	312	732	530	226	93
431	30	83	481	99	38	531	85	212
432	271	125	482	90	33	532	668	298
433	262	713	483	112	241	533	522	1268
434	7705	3374	484	262	879	534	20	62
435	245	1124	485	253	539	535	152	73
436	158	509	486	599	125	536	118	382
437	151	612	487	428	192	537	65	213
438	67	12	488	119	339	538	99	208
439	1875	4720	489	409	189	539	76	225
440	207	95	490	77	27	540	127	257
441	445	206	491	267	133	541	1908	711
442	38	108	492	148	666	542	371	772

- 32 -

Nummer	Mittlere Amplitude NTx mit Rejektion	Mittlere Amplitude NTx ohne Rejektion	Nummer	Mittlere Amplitude NTx mit Rejektion	Mittlere Amplitude NTx ohne Rejektion
543	292	607	593	68	159
544	128	61	594	2842	6695
545	144	315	595	1116	3083
546	349	124	596	197	39
547	209	505	597	445	1087
548	189	87	598	153	345
549	74	158	599	552	268
550	49	148	600	68	144
551	795	1820	601	1061	467
552	3458	7197	602	465	170
553	329	733	603	393	804
554	606	1268	604	237	86
555	1570	440	605	552	1617
556	318	932	606	384	161
557	1300	2977	607	296	1123
558	467	1089	608	928	402
559	357	166	609	570	186
560	145	311	610	134	57
561	1128	2318	611	188	449
562	243	117	612	2616	1130
563	29	178	613	5111	1486
564	113	274	614	501	216
565	340	131	615	612	249
566	369	907	616	5082	1136
567	125	257	617	177	75
568	329	137	618	975	331
569	488	230	619	314	120
570	255	96	620	523	129
571	1143	525	621	948	341
572	608	168	622	129	43
573	3236	12016	623	344	115
574	1815	3775	624	379	111
575	479	136	625	269	119
576	482	215	626	672	214
577	785	1916	627	784	346
578	1209	3253			
579	33	77			
580	884	425			
581	661	227			
582	258	124			
583	63	172			
584	214	735			
585	75	170			
586	117	272			
587	405	152			
588	136	68			
589	1223	4112			
590	393	834			
591	152	67			
592	323	651			

oder

Nummer	Mittlere Amplitude NTx mit Rejektion	Mittlere Amplitude NTx ohne Rejektion	Nummer	Mittlere Amplitude NTx mit Rejektion	Mittlere Amplitude NTx ohne Rejektion	Nummer	Mittlere Amplitude NTx mit Rejektion	Mittlere Amplitude NTx ohne Rejektion
628	102	46	677	154	412	726	55	134
629	42	132	678	3259	6642	727	1917	696
630	59	128	679	123	306	728	129	265
631	58	121	680	610	205	729	227	84
632	167	368	681	711	2351	730	141	62
633	322	706	682	119	246	731	125	302
634	130	59	683	43	237	732	1273	474
635	93	194	684	55	280	733	320	320
636	74	210	685	87	182	734	93	116
637	106	50	686	177	149	735	149	352
638	23	171	687	976	359	736	11770	5333
639	422	181	688	125	467	737	593	267
640	441	215	689	792	3523	738	117	265
641	210	443	690	1057	2318	739	122	261
642	85	203	691	2630	5672	740	10614	2545
643	4616	9285	692	715	208	741	659	183
644	3824	1492	693	253	535	742	189	866
645	2112	4529	694	221	571	743	788	195
646	297	166	695	102	273	744	1416	703
647	342	151	696	226	470	745	910	404
648	1218	607	697	4811	400	746	347	149
649	1611	509	698	545	261	747	121	258
650	54	327	699	162	473	748	116	264
651	109	356	700	428	21	749	219	784
652	1095	2614	701	192	68	750	1562	723
653	3047	910	702	403	159	751	377	137
654	503	1264	703	52	505	752	336	1099
655	329	671	704	133	276	753	3676	1031
656	238	49	705	82	621	754	1401	695
657	69	167	706	163	384	755	1148	551
658	560	140	707	1485	632	756	310	906
659	51	124	708	930	362	757	164	429
660	135	280	709	73	147	758	945	303
661	424	1067	710	417	91	759	975	1242
662	81	735	711	2476	1043	760	1077	730
663	90	393	712	51	188	761	1059	513
664	3844	1156	713	500	238	762	7419	1054
665	89	184	714	494	211	763	405	179
666	373	128	715	372	50	764	984	461
667	120	367	716	202	59	765	49075	22587
668	4356	1419	717	176	84	766	2522	864
669	204	857	718	528	1060	767	569	479
670	85	179	719	102210	34136			
671	532	172	720	1718	511			
672	8706	18229	721	594	210			
673	3028	1430	722	965	386			
674	80	227	723	72	181			
675	1072	2201	724	1139	218			
676	273	1863	725	566	209			

4. Verfahren nach Anspruch 1 bis 3, wobei mindestens zwei oder mindestens drei oder mindestens fünf oder mindestens zehn oder alle Polypeptidmarker verwendet werden, wie sie in Anspruch 1 definiert sind.
5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei die Probe eines Individuums eine Urinprobe oder eine Blutprobe (Serum- oder Plasmaprobe) ist.
6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei Kapillarelektrophorese, HPLC, Gasphasenionenspektrometrie und/oder Massenspektrometrie zum Nachweis der An- oder Abwesenheit des/der Polypeptidmarker verwendet wird.

- 34 -

7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei vor der Messung der Molekularmasse der Polypeptidmarker eine Kapillarelektrophorese durchgeführt wird.
8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7, wobei Massenspektrometrie zum Nachweis der An- oder Abwesenheit des/der Polypeptidmarker verwendet wird.
9. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass die CE-Zeit bezogen ist auf eine 90 cm lange Glaskapillare mit einem inneren Durchmesser (ID) von 50 µm bei einer angelegten Spannung von 25 kV, wobei als Laufmittel 20% Acetonitril, 0,25 M Ameisensäure in Wasser verwendet wird.
10. Verwendung mindestens eines Polypeptidmarkers ausgewählt aus den Markern Nr. 1 bis 767, der durch die folgenden Werte für die Molekularmassen und die Migrationszeit charakterisiert ist

- 35 -

Nummer	Masse	CE-Zeit	Nummer	Masse	CE-Zeit	Nummer	Masse	CE-Zeit	Nummer	Masse	CE-Zeit
1	2078,9	36,2	51	1263,61	19,74	101	1692,86	32,09	151	2459,17	34,05
2	1168,6	40,8	52	1273,65	27,06	102	1711,72	22,68	152	2471,25	34,69
3	2121,1	38	53	1276,75	19,89	103	1713,83	30,77	153	2474,24	19,77
4	3359,6	48,1	54	1279,69	19,68	104	1732,84	28,21	154	2483,28	29,20
5	1707,8	37,7	55	1285,63	28,14	105	1734,87	23,61	155	2487,18	25,95
6	2815,9	36	56	1287,65	21,85	106	1741,81	30,21	156	2501,84	20,05
7	3516,1	30	57	1297,77	21,90	107	1749,85	20,00	157	2524,62	19,81
8	1697,9	34,7	58	1324,63	24,80	108	1749,88	30,54	158	2544,23	26,11
9	2838,9	37,8	59	1348,68	20,23	109	1764,86	29,88	159	2564,77	27,19
10	3482,1	31,4	60	1351,69	38,75	110	1768,9	20,77	160	2600,93	34,67
11	8052,3	27,8	61	1357,67	22,44	111	1783,86	39,97	161	2658,1	21,45
12	1027,6	35,8	62	1358,66	26,84	112	1784,88	39,94	162	2680,08	27,98
13	1031,6	37,5	63	1379,68	28,05	113	1809,91	20,98	163	2686,97	29,06
14	3240,2	34	64	1384,71	38,77	114	1812,9	39,98	164	2695,41	27,37
15	1811	42,3	65	1400,72	22,44	115	1813,78	31,87	165	2713,31	29,13
16	1016,46	33,49	66	1404,91	34,89	116	1814,84	30,49	166	2726,37	42,97
17	1026,47	35,31	67	1405,71	20,16	117	1822,81	30,87	167	2728,65	29,05
18	1032,45	33,66	68	1422,81	34,49	118	1825,87	31,80	168	2825,34	26,86
19	1059,69	33,55	69	1426,71	19,92	119	1832,92	31,91	169	2854,27	21,54
20	1065,55	25,50	70	1434,76	22,56	120	1837,88	30,54	170	2875,09	29,21
21	1078,52	27,75	71	1437,72	30,40	121	1852,85	31,25	171	2891,43	29,40
22	1100,46	24,80	72	1441,67	19,94	122	1882,9	22,09	172	2940,95	29,07
23	1100,58	21,83	73	1441,73	28,87	123	1885,95	21,25	173	3001,26	37,28
24	1110,43	33,78	74	1443,72	20,46	124	1889,97	19,38	174	3002,23	23,80
25	1112,56	23,99	75	1446,68	19,74	125	1930,94	20,67	175	3005,84	24,48
26	1125,55	24,64	76	1451,69	36,04	126	1930,97	31,53	176	3021,47	35,35
27	1132,61	23,70	77	1456,71	29,28	127	1938,96	21,39	177	3023,05	37,20
28	1137,58	26,41	78	1457,68	21,95	128	1951,93	32,08	178	3031,39	35,93
29	1137,67	28,70	79	1462,67	39,43	129	2059,02	23,12	179	3046,47	20,64
30	1141,57	24,65	80	1462,75	22,81	130	2066,98	25,11	180	3047,99	29,45
31	1150,61	22,43	81	1466,72	28,51	131	2096,91	20,23	181	3048,04	35,82
32	1159,64	26,05	82	1494,72	30,40	132	2119,07	25,45	182	3054,49	22,03
33	1162,59	20,21	83	1513,7	29,29	133	2124,94	20,39	183	3108,55	31,22
34	1171,55	29,24	84	1539,92	33,44	134	2155,06	27,54	184	3124,19	19,82
35	1178,6	26,84	85	1545,75	29,24	135	2158,12	22,08	185	3182	30,72
36	1180,56	35,61	86	1554,72	28,64	136	2178,1	34,07	186	3185,29	30,71
37	1185,59	26,38	87	1561,77	29,45	137	2189,08	27,17	187	3238,04	29,05
38	1195,57	37,51	88	1583,76	30,11	138	2192,07	22,37	188	3264,75	30,51
39	1197,56	21,09	89	1584,77	29,72	139	2233,14	20,52	189	3272,4	36,47
40	1202,53	35,63	90	1587,8	19,91	140	2274,11	33,47	190	3276,21	33,32
41	1211,69	21,38	91	1621,78	30,05	141	2286,06	25,98	191	3344,47	20,95
42	1212,68	21,43	92	1633,73	31,93	142	2289,47	33,56	192	3356,59	22,08
43	1217,6	39,21	93	1635,72	37,66	143	2305,65	34,65	193	3378,05	38,81
44	1226,58	21,02	94	1652,83	22,64	144	2308,1	27,32	194	3378,33	31,44
45	1232,59	24,37	95	1658,8	29,91	145	2313,11	33,57	195	3400,13	31,50
46	1238,55	36,01	96	1666,84	30,65	146	2320,16	20,73	196	3479,24	33,46
47	1239,54	35,39	97	1674,82	23,24	147	2349,14	27,36	197	3515,51	23,23
48	1240,61	23,68	98	1678,83	30,84	148	2353,83	27,12	198	3515,81	20,63
49	1245,81	33,86	99	1688,76	20,22	149	2356,74	35,53	199	3536,54	20,35
50	1255,53	35,72	100	1689,86	27,59	150	2420,11	34,09	200	3552,27	20,67

Nummer	Masse	CE-Zeit	Nummer	Masse	CE-Zeit	Nummer	Masse	CE-Zeit	Nummer	Masse	CE-Zeit
201	3576,5	21,47	251	1059,7	32,04	301	1304,66	21,86	351	1592,8	19,53
202	3612,65	23,03	252	1064,55	21,14	302	1306,64	27,49	352	1593,78	22,50
203	3617,74	26,97	253	1068,5	29,20	303	1317,65	27,49	353	1612,83	23,36
204	3633,69	26,99	254	1068,51	26,96	304	1317,87	34,06	354	1617,79	23,21
205	3657,59	23,19	255	1080,53	27,86	305	1321,65	28,39	355	1622,78	30,47
206	3735,52	27,10	256	1081,66	20,79	306	1322,66	27,46	356	1622,79	26,82
207	3798,16	20,18	257	1082,55	24,02	307	1326,61	29,26	357	1623,8	29,64
208	3802,27	37,66	258	1082,56	21,30	308	1353,71	25,66	358	1624,61	37,75
209	3805,59	27,63	259	1083,56	21,63	309	1359,64	27,97	359	1626,77	23,09
210	3870,85	33,39	260	1084,6	21,29	310	1360,7	22,39	360	1635,85	40,40
211	3890,96	27,27	261	1094,63	19,37	311	1364,82	19,39	361	1640,65	23,38
212	3927,78	19,76	262	1095,34	37,65	312	1367,7	38,85	362	1648,8	30,11
213	3968,58	25,01	263	1096,41	35,95	313	1370,68	27,77	363	1649,79	19,59
214	3988,76	27,65	264	1096,65	20,83	314	1375,67	23,29	364	1652,8	20,07
215	3991,47	34,46	265	1097,54	25,45	315	1378,67	28,88	365	1656,82	25,48
216	4008,93	23,43	266	1112,6	21,11	316	1381,68	27,39	366	1673,81	29,65
217	4015,99	28,02	267	1114,52	28,69	317	1383,65	27,75	367	1673,86	27,48
218	4022,38	32,97	268	1127,54	25,47	318	1388,7	27,91	368	1690,88	19,77
219	4041,27	20,42	269	1128,58	21,52	319	1392,69	21,73	369	1692,86	30,74
220	4062,7	33,07	270	1134,63	23,61	320	1401,68	28,02	370	1694,82	23,44
221	4101,34	28,51	271	1139,55	21,01	321	1422,66	21,70	371	1697,81	30,85
222	4122,34	20,11	272	1142,6	24,66	322	1424,72	39,25	372	1698,65	37,60
223	4160,09	28,82	273	1152,55	26,07	323	1435,59	19,78	373	1702,75	19,81
224	4190,81	20,55	274	1160,47	37,93	324	1438,73	21,91	374	1703,9	33,64
225	4236,87	24,02	275	1160,67	34,11	325	1444,79	19,98	375	1708,84	32,09
226	4387,08	21,01	276	1162,64	37,21	326	1463,75	19,48	376	1708,85	30,44
227	4584,13	24,18	277	1168,61	20,98	327	1467,73	21,87	377	1716,38	20,59
228	4601,03	23,62	278	1170,64	21,67	328	1474,74	22,43	378	1716,84	28,03
229	4624,83	19,89	279	1174,58	35,65	329	1476,68	27,76	379	1732,85	32,41
230	4777,58	21,17	280	1190,68	33,65	330	1482,73	22,47	380	1732,85	30,25
231	5000,89	30,20	281	1198,6	26,04	331	1483,72	22,58	381	1733,82	19,34
232	5042,57	20,20	282	1200,59	24,26	332	1484,74	23,51	382	1734,8	20,24
233	5143,4	20,17	283	1208,55	26,46	333	1488,66	20,12	383	1761,77	19,37
234	5175,89	21,70	284	1210,43	36,48	334	1492,73	28,98	384	1764,76	20,02
235	5340,29	25,10	285	1211,59	25,89	335	1496,75	30,36	385	1765,88	30,91
236	5411,46	20,13	286	1216,59	24,25	336	1499,93	21,20	386	1765,96	19,81
237	5831,21	23,80	287	1217,58	35,75	337	1501,8	20,12	387	1778,8	30,36
238	6074,38	23,25	288	1220,64	22,05	338	1512,75	26,68	388	1793,01	21,18
239	6629,99	27,15	289	1222,61	26,78	339	1518,68	19,38	389	1794,83	30,37
240	7907,23	19,59	290	1250,69	20,39	340	1522,78	22,76	390	1798,85	31,81
241	9972,75	19,67	291	1253,59	25,29	341	1525,66	22,23	391	1817,77	20,34
242	11777,18	19,55	292	1260,61	21,81	342	1526,76	23,65	392	1829,04	21,22
243	1006,52	24,04	293	1261,67	22,21	343	1534,69	19,89	393	1835,79	20,02
244	1008,55	22,65	294	1265,64	27,10	344	1535,75	29,20	394	1841,96	24,38
245	1025,51	25,45	295	1270,65	29,41	345	1538,7	22,56	395	1844,56	34,28
246	1032,49	25,94	296	1283,62	27,30	346	1560,68	21,98	396	1859,9	24,38
247	1046,55	25,35	297	1296,62	27,40	347	1575,81	30,13	397	1878,92	20,73
248	1050,52	27,03	298	1296,65	19,38	348	1576,82	19,52	398	1916,84	20,42
249	1051,43	25,13	299	1296,66	25,40	349	1583,67	19,45	399	1924,03	21,43
250	1057,68	32,58	300	1299,85	33,33	350	1592,77	22,15	400	1927,99	19,53

Nummer	Masse	CE-Zeit	Nummer	Masse	CE-Zeit	Nummer	Masse	CE-Zeit	Nummer	Masse	CE-Zeit	Nummer	Masse	CE-Zeit
401	1934,87	20,04	451	2381,22	20,77	501	3143,51	32,84	551	3959,8	19,95	601	5228,18	27,02
402	1936,96	32,25	452	2404,11	20,27	502	3149,56	31,20	552	3986,76	20,66	602	5382,32	19,50
403	1940,02	21,73	453	2405,59	22,16	503	3154,38	20,60	553	3992,9	19,80	603	5394,49	20,06
404	1955,03	25,27	454	2427,26	19,59	504	3165,49	31,25	554	4012,41	20,81	604	5427,38	22,98
405	1989,96	32,40	455	2458,9	20,66	505	3201,54	23,03	555	4016,27	22,03	605	5495,48	19,51
406	2004,02	24,62	456	2467,42	27,92	506	3207,65	24,70	556	4016,85	19,82	606	5527,56	27,58
407	2034,96	19,58	457	2483,21	27,54	507	3223,03	21,36	557	4043,72	20,43	607	5921,87	20,49
408	2049	22,85	458	2507,21	22,76	508	3224,99	25,39	558	4059,96	20,44	608	6783,04	26,61
409	2067,93	20,68	459	2516,64	20,48	509	3238,96	22,31	559	4066,96	21,03	609	7975,01	34,53
410	2082,01	33,67	460	2551,24	34,63	510	3252,33	29,04	560	4113,8	24,58	610	8020,22	19,60
411	2087,97	19,47	461	2555,5	27,90	511	3256,55	33,01	561	4140,04	19,89	611	8111,07	19,85
412	2090,77	19,74	462	2564,64	23,25	512	3261,75	19,47	562	4169,63	35,26	612	8559,57	19,59
413	2101,03	21,96	463	2565,03	24,71	513	3273,55	22,65	563	4227,17	21,24	613	8853,85	21,08
414	2103,95	19,43	464	2567,15	34,72	514	3288,18	36,47	564	4229,09	29,08	614	8933,94	22,57
415	2104,06	34,88	465	2570,28	42,64	515	3322,57	19,88	565	4250	28,08	615	10216,66	21,07
416	2129,06	27,03	466	2578,55	27,44	516	3334,2	30,93	566	4251,98	28,66	616	10330,33	21,57
417	2133,03	32,63	467	2589,17	22,45	517	3353,93	23,53	567	4252,83	24,45	617	10366,55	21,21
418	2148,1	25,54	468	2607,78	26,93	518	3359,67	31,84	568	4265,76	25,70	618	11058,18	21,88
419	2157,11	19,51	469	2608,95	19,55	519	3361,42	24,26	569	4278,73	23,34	619	11491,09	21,54
420	2159,04	34,88	470	2616,02	28,35	520	3368,53	21,34	570	4288,98	25,94	620	11967,96	20,50
421	2171,03	27,65	471	2621,46	19,89	521	3405,14	30,25	571	4299,15	33,05	621	12717,08	26,92
422	2188,03	39,81	472	2622,48	26,80	522	3416,42	31,94	572	4322,21	27,00	622	12879,25	26,95
423	2192	33,15	473	2629,85	19,84	523	3435,8	19,96	573	4352,95	20,24	623	13008,02	28,79
424	2195,06	20,15	474	2647,25	23,43	524	3441,51	34,32	574	4369,06	20,25	624	13170,16	29,03
425	2199,02	22,30	475	2649,35	34,79	525	3443,94	23,07	575	4379,78	28,40	625	13373,35	29,18
426	2203,19	21,51	476	2659,35	19,81	526	3446,69	32,05	576	4382,08	28,00	626	14111,27	21,97
427	2216,11	33,79	477	2674,74	20,41	527	3479,63	31,71	577	4404,96	20,69	627	15817,61	19,42
428	2217,69	33,71	478	2694,21	32,20	528	3482,5	21,77	578	4410,01	20,05			
429	2235,13	34,10	479	2724,07	23,84	529	3524,51	32,24	579	4418,7	25,78			
430	2243,09	26,28	480	2743,25	19,70	530	3543,73	30,01	580	4457,48	22,96			
431	2248,43	33,56	481	2744,07	35,03	531	3551,59	26,23	581	4468,94	21,20			
432	2248,8	22,49	482	2758,36	28,94	532	3582,72	19,48	582	4510,28	26,44			
433	2249,17	20,53	483	2839,43	24,14	533	3593,53	20,25	583	4536,25	20,01			
434	2249,2	26,27	484	2910,93	21,67	534	3608,71	28,79	584	4557,06	20,10			
435	2257,64	36,10	485	2912,24	25,62	535	3630,57	24,45	585	4579,04	25,81			
436	2261,13	27,19	486	2917,54	28,99	536	3642,74	19,86	586	4675,96	20,59			
437	2261,15	25,94	487	2920,26	21,13	537	3680,25	26,86	587	4718,21	27,64			
438	2269,11	39,33	488	2925,27	28,61	538	3694,69	20,19	588	4758,98	29,87			
439	2276,44	27,20	489	2926,16	22,14	539	3696,88	26,94	589	4771,23	20,23			
440	2279,62	23,39	490	2946,45	34,96	540	3702,39	32,39	590	4787,34	20,28			
441	2281,89	22,24	491	2994,09	29,50	541	3706,61	21,99	591	4816,29	29,92			
442	2282,11	26,27	492	3003,89	20,02	542	3718,81	32,39	592	4890,88	26,48			
443	2282,11	27,26	493	3013,24	22,27	543	3734,85	32,41	593	4907,13	26,50			
444	2302,36	26,12	494	3035	42,12	544	3754,66	37,16	594	4960,51	20,59			
445	2320,13	34,31	495	3038,1	22,28	545	3763,03	19,81	595	4976,45	20,58			
446	2321,61	22,12	496	3039,44	24,60	546	3828,64	33,79	596	5000,2	26,36			
447	2323,13	22,33	497	3049,47	24,97	547	3855,29	20,69	597	5090,44	20,05			
448	2337,69	22,59	498	3058,02	30,20	548	3862,83	25,16	598	5106,57	20,06			
449	2339,08	33,95	499	3092,53	31,18	549	3893,69	19,82	599	5158,25	25,08			
450	2356,24	19,54	500	3141,11	20,08	550	3954,09	19,95	600	5221,6	20,24			

- 38 -

Nummer	Masse	CE-T	Nummer	Masse	CE-T	Nummer	Masse	CE-T
628	833,36	27,38	677	1588,77	30,2	726	2907,44	35,9
629	838,44	35,05	678	1631,78	47,02	727	2936,45	20,74
630	840,44	23,94	679	1640,75	28,28	728	2977,61	29,14
631	854,38	34,99	680	1669,78	21,47	729	3015,84	35,9
632	860,4	26,23	681	1708,85	31,08	730	3042,3	34,08
633	911,47	25,92	682	1720,76	19,69	731	3048,09	29,51
634	922,45	22	683	1731,88	39,02	732	3145,49	38,8
635	945,46	25,7	684	1769,87	39,62	733	3148,42	24,17
636	965,46	27,63	685	1796,85	30,86	734	3205,44	23,65
637	1035,5	21,12	686	1808,87	23,72	735	3242,43	22,81
638	1038,54	35,97	687	1852,96	25,14	736	3292,64	39,38
639	1040,41	35,22	688	1859,87	31,04	737	3298,48	36,06
640	1068,56	21,69	689	1863,95	44,05	738	3330,16	30,54
641	1100,55	36,99	690	1880,97	44,03	739	3343,38	31,82
642	1135,53	27,51	691	1891,65	54,28	740	3371,77	23
643	1174,75	33,53	692	1952,42	25,65	741	3400,07	42,03
644	1229,57	36,29	693	2035,01	25,44	742	3457,46	35,83
645	1235,61	26,73	694	2045,94	34,11	743	3465,5	26,98
646	1245,6	21,63	695	2168,71	35,13	744	3559,71	24,89
647	1246,61	21,82	696	2164,86	33,93	745	3596,51	21,57
648	1247,58	22,02	697	2205,06	30,71	746	3605,63	21,22
649	1252,67	21,57	698	2210,94	37,92	747	3612,53	22,99
650	1272,41	35,91	699	2212,06	33,53	748	3617,77	26,98
651	1296,64	26,52	700	2219,65	27,04	749	3633,71	27,02
652	1297,72	31,96	701	2228,47	32,96	750	3774,84	22,9
653	1302,7	21,77	702	2248,09	28,54	751	3802,29	37,64
654	1304,59	27,91	703	2249,66	34,06	752	3927,79	19,79
655	1310,65	20,93	704	2260,14	25,75	753	4008,95	23,57
656	1312,66	32,36	705	2292,21	21,29	754	4069,65	25,2
657	1328,64	26,87	706	2298,65	26,68	755	4115,03	21,09
658	1329,7	22,63	707	2318,29	26,28	756	4190,78	20,52
659	1333,47	36,13	708	2320,79	22,48	757	4191,13	33,64
660	1337,67	38,1	709	2384,98	20,97	758	4321,93	28,04
661	1386,73	35,78	710	2421,46	22,19	759	4334,88	20,38
662	1405,64	38,57	711	2423,4	21,03	760	4864,81	23,88
663	1406,69	28,26	712	2430,22	25,64	761	5043,12	26,54
664	1412,51	37,16	713	2529,25	27,68	762	5328,37	22,66
665	1412,73	28,47	714	2534,56	22,81	763	9704,8	20,79
666	1419,75	28,4	715	2579,8	27,46	764	9883,8	20,79
667	1426,7	22,54	716	2592,17	42,19	765	11738,36	19,6
668	1460,86	22,73	717	2632,57	34,44	766	11868,11	19,58
669	1491,8	39,86	718	2742,36	42,12	767	11883,99	19,6
670	1504,73	20,74	719	2752,54	19,92			
671	1521,75	30,38	720	2755,34	28,02			
672	1523,8	40,46	721	2767,29	21,59			
673	1523,89	33,7	722	2773,21	20,93			
674	1563,77	29,56	723	2802,82	36,21			
675	1576,74	46,02	724	2830,66	21,07			
676	1577,75	40,06	725	2834,44	22,26			

zur Erkennung einer Rejektion (Abstoßung) nach NTx.

11. Markerkombination umfassend mindestens drei Marker ausgewählt aus

Nummer	Masse	CE-Zeit	Nummer	Masse	CE-Zeit	Nummer	Masse	CE-Zeit	Nummer	Masse	CE-Zeit
1	2078,9	36,2	51	1263,61	19,74	101	1692,86	32,09	151	2459,17	34,05
2	1168,6	40,8	52	1273,65	27,06	102	1711,72	22,68	152	2471,25	34,69
3	2121,1	38	53	1276,75	19,89	103	1713,83	30,77	153	2474,24	19,77
4	3359,6	48,1	54	1279,69	19,68	104	1732,84	28,21	154	2483,28	29,20
5	1707,8	37,7	55	1285,63	28,14	105	1734,87	23,61	155	2487,18	25,95
6	2815,9	36	56	1287,65	21,85	106	1741,81	30,21	156	2501,84	20,05
7	3516,1	30	57	1297,77	21,90	107	1749,85	20,00	157	2524,62	19,81
8	1697,9	34,7	58	1324,63	24,80	108	1749,88	30,54	158	2544,23	26,11
9	2838,9	37,8	59	1348,68	20,23	109	1764,86	29,88	159	2564,77	27,19
10	3482,1	31,4	60	1351,69	38,75	110	1768,9	20,77	160	2600,93	34,67
11	8052,3	27,8	61	1357,67	22,44	111	1783,86	39,97	161	2658,1	21,45
12	1027,6	35,8	62	1358,66	26,84	112	1784,88	39,94	162	2680,08	27,98
13	1031,6	37,5	63	1379,68	28,05	113	1809,91	20,98	163	2686,97	29,06
14	3240,2	34	64	1384,71	38,77	114	1812,9	39,98	164	2695,41	27,37
15	1811	42,3	65	1400,72	22,44	115	1813,78	31,87	165	2713,31	29,13
16	1016,46	33,49	66	1404,91	34,89	116	1814,84	30,49	166	2726,37	42,97
17	1026,47	35,31	67	1405,71	20,16	117	1822,81	30,87	167	2728,65	29,05
18	1032,45	33,66	68	1422,81	34,49	118	1825,87	31,80	168	2825,34	26,86
19	1059,69	33,55	69	1426,71	19,92	119	1832,92	31,91	169	2854,27	21,54
20	1065,55	25,50	70	1434,76	22,56	120	1837,88	30,54	170	2875,09	29,21
21	1078,52	27,75	71	1437,72	30,40	121	1852,85	31,25	171	2891,43	29,40
22	1100,46	24,80	72	1441,67	19,94	122	1882,9	22,09	172	2940,95	29,07
23	1100,58	21,83	73	1441,73	28,87	123	1885,95	21,25	173	3001,26	37,28
24	1110,43	33,78	74	1443,72	20,46	124	1889,97	19,38	174	3002,23	23,80
25	1112,56	23,99	75	1446,68	19,74	125	1930,94	20,67	175	3005,84	24,48
26	1125,55	24,64	76	1451,69	36,04	126	1930,97	31,53	176	3021,47	35,35
27	1132,61	23,70	77	1456,71	29,28	127	1938,96	21,39	177	3023,05	37,20
28	1137,58	26,41	78	1457,68	21,95	128	1951,93	32,08	178	3031,39	35,93
29	1137,67	28,70	79	1462,67	39,43	129	2059,02	23,12	179	3046,47	20,64
30	1141,57	24,65	80	1462,75	22,81	130	2066,98	25,11	180	3047,99	29,45
31	1150,61	22,43	81	1466,72	28,51	131	2096,91	20,23	181	3048,04	35,82
32	1159,64	26,05	82	1494,72	30,40	132	2119,07	25,45	182	3054,49	22,03
33	1162,59	20,21	83	1513,7	29,29	133	2124,94	20,39	183	3108,55	31,22
34	1171,55	29,24	84	1539,92	33,44	134	2155,06	27,54	184	3124,19	19,82
35	1178,6	26,84	85	1545,75	29,24	135	2158,12	22,08	185	3182	30,72
36	1180,56	35,61	86	1554,72	28,64	136	2178,1	34,07	186	3185,29	30,71
37	1185,59	26,38	87	1561,77	29,45	137	2189,08	27,17	187	3238,04	29,05
38	1195,57	37,51	88	1583,76	30,11	138	2192,07	22,37	188	3264,75	30,51
39	1197,56	21,09	89	1584,77	29,72	139	2233,14	20,52	189	3272,4	36,47
40	1202,53	35,63	90	1587,8	19,91	140	2274,11	33,47	190	3276,21	33,32
41	1211,69	21,38	91	1621,78	30,05	141	2286,06	25,98	191	3344,47	20,95
42	1212,68	21,43	92	1633,73	31,93	142	2289,47	33,56	192	3356,59	22,08
43	1217,6	39,21	93	1635,72	37,66	143	2305,65	34,65	193	3378,05	38,81
44	1226,58	21,02	94	1652,83	22,64	144	2308,1	27,32	194	3378,33	31,44
45	1232,59	24,37	95	1658,8	29,91	145	2313,11	33,57	195	3400,13	31,50
46	1238,55	36,01	96	1666,84	30,65	146	2320,16	20,73	196	3479,24	33,46
47	1239,54	35,39	97	1674,82	23,24	147	2349,14	27,36	197	3515,51	23,23
48	1240,61	23,68	98	1678,83	30,84	148	2353,83	27,12	198	3515,81	20,63
49	1245,81	33,86	99	1688,76	20,22	149	2356,74	35,53	199	3536,54	20,35
50	1255,53	35,72	100	1689,86	27,59	150	2420,11	34,09	200	3552,27	20,67

Nummer	Masse	CE-Zeit	Nummer	Masse	CE-Zeit	Nummer	Masse	CE-Zeit	Nummer	Masse	CE-Zeit
201	3576,5	21,47	251	1059,7	32,04	301	1304,66	21,86	351	1592,8	19,53
202	3612,65	23,03	252	1064,55	21,14	302	1306,64	27,49	352	1593,78	22,50
203	3617,74	26,97	253	1068,5	29,20	303	1317,65	27,49	353	1612,83	23,36
204	3633,69	26,99	254	1068,51	26,96	304	1317,87	34,06	354	1617,79	23,21
205	3657,59	23,19	255	1080,53	27,86	305	1321,65	28,39	355	1622,78	30,47
206	3735,52	27,10	256	1081,66	20,79	306	1322,66	27,46	356	1622,79	26,82
207	3798,16	20,18	257	1082,55	24,02	307	1326,61	29,26	357	1623,8	29,64
208	3802,27	37,66	258	1082,56	21,30	308	1353,71	25,66	358	1624,61	37,75
209	3805,59	27,63	259	1083,56	21,63	309	1359,64	27,97	359	1626,77	23,09
210	3870,85	33,39	260	1084,6	21,29	310	1360,7	22,39	360	1635,85	40,40
211	3890,96	27,27	261	1094,63	19,37	311	1364,82	19,39	361	1640,65	23,38
212	3927,78	19,76	262	1095,34	37,65	312	1367,7	38,85	362	1648,8	30,11
213	3968,58	25,01	263	1096,41	35,95	313	1370,68	27,77	363	1649,79	19,59
214	3988,76	27,65	264	1096,65	20,83	314	1375,67	23,29	364	1652,8	20,07
215	3991,47	34,46	265	1097,54	25,45	315	1378,67	28,88	365	1656,82	25,48
216	4008,93	23,43	266	1112,6	21,11	316	1381,68	27,39	366	1673,81	29,65
217	4015,99	28,02	267	1114,52	28,69	317	1383,65	27,75	367	1673,86	27,48
218	4022,38	32,97	268	1127,54	25,47	318	1388,7	27,91	368	1690,88	19,77
219	4041,27	20,42	269	1128,58	21,52	319	1392,69	21,73	369	1692,86	30,74
220	4062,7	33,07	270	1134,63	23,61	320	1401,68	28,02	370	1694,82	23,44
221	4101,34	28,51	271	1139,55	21,01	321	1422,66	21,70	371	1697,81	30,85
222	4122,34	20,11	272	1142,6	24,66	322	1424,72	39,25	372	1698,65	37,60
223	4160,09	28,82	273	1152,55	26,07	323	1435,59	19,78	373	1702,75	19,81
224	4190,81	20,55	274	1160,47	37,93	324	1438,73	21,91	374	1703,9	33,64
225	4236,87	24,02	275	1160,67	34,11	325	1444,79	19,98	375	1708,84	32,09
226	4387,08	21,01	276	1162,64	37,21	326	1463,75	19,48	376	1708,85	30,44
227	4584,13	24,18	277	1168,61	20,98	327	1467,73	21,87	377	1716,38	20,59
228	4601,03	23,62	278	1170,64	21,67	328	1474,74	22,43	378	1716,84	28,03
229	4624,83	19,89	279	1174,58	35,65	329	1476,68	27,76	379	1732,85	32,41
230	4777,58	21,17	280	1190,68	33,65	330	1482,73	22,47	380	1732,85	30,25
231	5000,89	30,20	281	1198,6	26,04	331	1483,72	22,58	381	1733,82	19,34
232	5042,57	20,20	282	1200,59	24,26	332	1484,74	23,51	382	1734,8	20,24
233	5143,4	20,17	283	1208,55	26,46	333	1488,66	20,12	383	1761,77	19,37
234	5175,89	21,70	284	1210,43	36,48	334	1492,73	28,98	384	1764,76	20,02
235	5340,29	25,10	285	1211,59	25,89	335	1496,75	30,36	385	1765,88	30,91
236	5411,46	20,13	286	1216,59	24,25	336	1499,93	21,20	386	1765,96	19,81
237	5831,21	23,80	287	1217,58	35,75	337	1501,8	20,12	387	1778,8	30,36
238	6074,38	23,25	288	1220,64	22,05	338	1512,75	26,68	388	1793,01	21,18
239	6629,99	27,15	289	1222,61	26,78	339	1518,68	19,38	389	1794,83	30,37
240	7907,23	19,59	290	1250,69	20,39	340	1522,78	22,76	390	1798,85	31,81
241	9972,75	19,67	291	1253,59	25,29	341	1525,66	22,23	391	1817,77	20,34
242	11777,18	19,55	292	1260,61	21,81	342	1526,76	23,65	392	1829,04	21,22
243	1006,52	24,04	293	1261,67	22,21	343	1534,69	19,89	393	1835,79	20,02
244	1008,55	22,65	294	1265,64	27,10	344	1535,75	29,20	394	1841,96	24,38
245	1025,51	25,45	295	1270,65	29,41	345	1538,7	22,56	395	1844,56	34,28
246	1032,49	25,94	296	1283,62	27,30	346	1560,68	21,98	396	1859,9	24,38
247	1046,55	25,35	297	1296,62	27,40	347	1575,81	30,13	397	1878,92	20,73
248	1050,52	27,03	298	1296,65	19,38	348	1576,82	19,52	398	1916,84	20,42
249	1051,43	25,13	299	1296,66	25,40	349	1583,67	19,45	399	1924,03	21,43
250	1057,68	32,58	300	1299,85	33,33	350	1592,77	22,15	400	1927,99	19,53

Nummer	Masse	CE-Zeit	Nummer	Masse	CE-Zeit	Nummer	Masse	CE-Zeit	Nummer	Masse	CE-Zeit	Nummer	Masse	CE-Zeit
401	1934,87	20,04	451	2381,22	20,77	501	3143,51	32,84	551	3959,8	19,95	601	5228,18	27,02
402	1936,96	32,25	452	2404,11	20,27	502	3149,56	31,20	552	3986,76	20,66	602	5382,32	19,50
403	1940,02	21,73	453	2405,59	22,16	503	3154,38	20,60	553	3992,9	19,80	603	5394,49	20,06
404	1955,03	25,27	454	2427,26	19,59	504	3165,49	31,25	554	4012,41	20,81	604	5427,38	22,98
405	1989,96	32,40	455	2458,9	20,66	505	3201,54	23,03	555	4016,27	22,03	605	5495,48	19,51
406	2004,02	24,62	456	2467,42	27,92	506	3207,65	24,70	556	4016,85	19,82	606	5527,56	27,58
407	2034,96	19,58	457	2483,21	27,54	507	3223,03	21,36	557	4043,72	20,43	607	5921,87	20,49
408	2049	22,85	458	2507,21	22,76	508	3224,99	25,39	558	4059,96	20,44	608	6783,04	26,61
409	2067,93	20,68	459	2516,64	20,48	509	3238,96	22,31	559	4066,96	21,03	609	7975,01	34,53
410	2082,01	33,67	460	2551,24	34,63	510	3252,33	29,04	560	4113,8	24,58	610	8020,22	19,60
411	2087,97	19,47	461	2555,5	27,90	511	3256,55	33,01	561	4140,04	19,89	611	8111,07	19,85
412	2090,77	19,74	462	2564,64	23,25	512	3261,75	19,47	562	4169,63	35,26	612	8559,57	19,59
413	2101,03	21,96	463	2565,03	24,71	513	3273,55	22,65	563	4227,17	21,24	613	8853,85	21,08
414	2103,95	19,43	464	2567,15	34,72	514	3288,18	36,47	564	4229,09	29,08	614	8933,94	22,57
415	2104,06	34,88	465	2570,28	42,64	515	3322,57	19,88	565	4250	28,08	615	10216,66	21,07
416	2129,06	27,03	466	2578,55	27,44	516	3334,2	30,93	566	4251,98	28,66	616	10330,33	21,57
417	2133,03	32,63	467	2589,17	22,45	517	3353,93	23,53	567	4252,83	24,45	617	10366,55	21,21
418	2148,1	25,54	468	2607,78	26,93	518	3359,67	31,84	568	4265,76	25,70	618	11058,18	21,88
419	2157,11	19,51	469	2608,95	19,55	519	3361,42	24,26	569	4278,73	23,34	619	11491,09	21,54
420	2159,04	34,88	470	2616,02	28,35	520	3368,53	21,34	570	4288,98	25,94	620	11967,96	20,50
421	2171,03	27,65	471	2621,46	19,89	521	3405,14	30,25	571	4299,15	33,05	621	12717,08	26,92
422	2188,03	39,81	472	2622,48	26,80	522	3416,42	31,94	572	4322,21	27,00	622	12879,25	26,95
423	2192	33,15	473	2629,85	19,84	523	3435,8	19,96	573	4352,95	20,24	623	13008,02	28,79
424	2195,06	20,15	474	2647,25	23,43	524	3441,51	34,32	574	4369,06	20,25	624	13170,16	29,03
425	2199,02	22,30	475	2649,35	34,79	525	3443,94	23,07	575	4379,78	28,40	625	13373,35	29,18
426	2203,19	21,51	476	2659,35	19,81	526	3446,69	32,05	576	4382,08	28,00	626	14111,27	21,97
427	2216,11	33,79	477	2674,74	20,41	527	3479,63	31,71	577	4404,96	20,69	627	15817,61	19,42
428	2217,69	33,71	478	2694,21	32,20	528	3482,5	21,77	578	4410,01	20,05			
429	2235,13	34,10	479	2724,07	23,84	529	3524,51	32,24	579	4418,7	25,78			
430	2243,09	26,28	480	2743,25	19,70	530	3543,73	30,01	580	4457,48	22,96			
431	2248,43	33,56	481	2744,07	35,03	531	3551,59	26,23	581	4468,94	21,20			
432	2248,8	22,49	482	2758,36	28,94	532	3582,72	19,48	582	4510,28	26,44			
433	2249,17	20,53	483	2839,43	24,14	533	3593,53	20,25	583	4536,25	20,01			
434	2249,2	26,27	484	2910,93	21,67	534	3608,71	28,79	584	4557,06	20,10			
435	2257,64	36,10	485	2912,24	25,62	535	3630,57	24,45	585	4579,04	25,81			
436	2261,13	27,19	486	2917,54	28,99	536	3642,74	19,86	586	4675,96	20,59			
437	2261,15	25,94	487	2920,26	21,13	537	3680,25	26,86	587	4718,21	27,64			
438	2269,11	39,33	488	2925,27	28,61	538	3694,69	20,19	588	4758,98	29,87			
439	2276,44	27,20	489	2926,16	22,14	539	3696,88	26,94	589	4771,23	20,23			
440	2279,62	23,39	490	2946,45	34,96	540	3702,39	32,39	590	4787,34	20,28			
441	2281,89	22,24	491	2994,09	29,50	541	3706,61	21,99	591	4816,29	29,92			
442	2282,11	26,27	492	3003,89	20,02	542	3718,81	32,39	592	4890,88	26,48			
443	2282,11	27,26	493	3013,24	22,27	543	3734,85	32,41	593	4907,13	26,50			
444	2302,36	26,12	494	3035	42,12	544	3754,66	37,16	594	4960,51	20,59			
445	2320,13	34,31	495	3038,1	22,28	545	3763,03	19,81	595	4976,45	20,58			
446	2321,61	22,12	496	3039,44	24,60	546	3828,64	33,79	596	5000,2	26,36			
447	2323,13	22,33	497	3049,47	24,97	547	3855,29	20,69	597	5090,44	20,05			
448	2337,69	22,59	498	3058,02	30,20	548	3862,83	25,16	598	5106,57	20,06			
449	2339,08	33,95	499	3092,53	31,18	549	3893,69	19,82	599	5158,25	25,08			
450	2356,24	19,54	500	3141,11	20,08	550	3954,09	19,95	600	5221,6	20,24			

- 42 -

Nummer	Masse	CE-T	Nummer	Masse	CE-T	Nummer	Masse	CE-T
628	833,36	27,38	677	1588,77	30,2	726	2907,44	35,9
629	838,44	35,05	678	1631,78	47,02	727	2936,45	20,74
630	840,44	23,94	679	1640,75	28,28	728	2977,61	29,14
631	854,38	34,99	680	1669,78	21,47	729	3015,84	35,9
632	860,4	26,23	681	1708,85	31,08	730	3042,3	34,08
633	911,47	25,92	682	1720,76	19,69	731	3048,09	29,51
634	922,45	22	683	1731,88	39,02	732	3145,49	38,8
635	945,46	25,7	684	1769,87	39,62	733	3148,42	24,17
636	965,46	27,63	685	1796,85	30,86	734	3205,44	23,65
637	1035,5	21,12	686	1808,87	23,72	735	3242,43	22,81
638	1038,54	35,97	687	1852,96	25,14	736	3292,64	39,38
639	1040,41	35,22	688	1859,87	31,04	737	3298,48	36,06
640	1068,56	21,69	689	1863,95	44,05	738	3330,16	30,54
641	1100,55	36,99	690	1880,97	44,03	739	3343,38	31,82
642	1135,53	27,51	691	1891,65	54,28	740	3371,77	23
643	1174,75	33,53	692	1952,42	25,65	741	3400,07	42,03
644	1229,57	36,29	693	2035,01	25,44	742	3457,46	35,83
645	1235,61	26,73	694	2045,94	34,11	743	3465,5	26,98
646	1245,6	21,63	695	2168,71	35,13	744	3559,71	24,89
647	1246,61	21,82	696	2184,86	33,93	745	3596,51	21,57
648	1247,58	22,02	697	2205,06	30,71	746	3605,63	21,22
649	1252,67	21,57	698	2210,94	37,92	747	3612,53	22,99
650	1272,41	35,91	699	2212,06	33,53	748	3617,77	26,98
651	1296,64	26,52	700	2219,65	27,04	749	3633,71	27,02
652	1297,72	31,96	701	2228,47	32,96	750	3774,84	22,9
653	1302,7	21,77	702	2248,09	28,54	751	3802,29	37,64
654	1304,59	27,91	703	2249,66	34,06	752	3927,79	19,79
655	1310,65	20,93	704	2260,14	25,75	753	4008,95	23,57
656	1312,66	32,36	705	2292,21	21,29	754	4069,65	25,2
657	1328,64	26,87	706	2298,65	26,68	755	4115,03	21,09
658	1329,7	22,63	707	2318,29	26,28	756	4190,78	20,52
659	1333,47	36,13	708	2320,79	22,48	757	4191,13	33,64
660	1337,67	38,1	709	2384,98	20,97	758	4321,93	28,04
661	1386,73	35,78	710	2421,46	22,19	759	4334,88	20,38
662	1405,64	38,57	711	2423,4	21,03	760	4864,81	23,88
663	1406,69	28,26	712	2430,22	25,64	761	5043,12	26,54
664	1412,51	37,16	713	2529,25	27,68	762	5328,37	22,66
665	1412,73	28,47	714	2534,56	22,81	763	9704,8	20,79
666	1419,75	28,4	715	2579,8	27,46	764	9883,8	20,79
667	1426,7	22,54	716	2592,17	42,19	765	11738,36	19,6
668	1460,86	22,73	717	2632,57	34,44	766	11868,11	19,58
669	1491,8	39,86	718	2742,36	42,12	767	11883,99	19,6
670	1504,73	20,74	719	2752,54	19,92			
671	1521,75	30,38	720	2755,34	28,02			
672	1523,8	40,46	721	2767,29	21,59			
673	1523,89	33,7	722	2773,21	20,93			
674	1563,77	29,56	723	2802,82	36,21			
675	1576,74	46,02	724	2830,66	21,07			
676	1577,75	40,06	725	2834,44	22,26			

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

CORRECTED VERSION

International application No

PCT/EP2006/063635

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. G01N33/68 G01N33/487

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
G01N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EP0-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	CLARKE WILLIAM ET AL: "Characterization of renal allograft rejection by urinary proteomic analysis." ANNALS OF SURGERY. MAY 2003, vol. 237, no. 5, May 2003 (2003-05), pages 660-664 ; dis, XP009066802 ISSN: 0003-4932 abstract	1-11
Y	SCHAUB STEFAN ET AL: "Proteomic-based detection of urine proteins associated with acute renal allograft rejection." JOURNAL OF THE AMERICAN SOCIETY OF NEPHROLOGY : JASN. JAN 2004, vol. 15, no. 1, January 2004 (2004-01), pages 219-227, XP002381566 ISSN: 1046-6673 page 224 - page 226	1-11

-/--



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

20 October 2006

Date of mailing of the international search report

27 10. 2006

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Vogt, Titus

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2006/063635

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WEISSINGER & MISCHAK: TRANSPLANT MED., vol. 16, 2004, pages 2-7, XP001246681 the whole document	1-11
Y	O'RIORDAN EDMOND ET AL: "Bioinformatic analysis of the urine proteome of acute allograft rejection." JOURNAL OF THE AMERICAN SOCIETY OF NEPHROLOGY : JASN. DEC 2004, vol. 15, no. 12, December 2004 (2004-12), pages 3240-3248, XP002381568 ISSN: 1046-6673 abstract	1-11
P,X	WITTKER STEFAN ET AL: "Detection of acute tubulointerstitial rejection by proteomic analysis of urinary samples in renal transplant recipients." AMERICAN JOURNAL OF TRANSPLANTATION : OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN SOCIETY OF TRANSPLANTATION AND THE AMERICAN SOCIETY OF TRANSPLANT SURGEONS. OCT 2005, vol. 5, no. 10, October 2005 (2005-10), pages 2479-2488, XP002381482 ISSN: 1600-6135	1,2,4-10
P,Y	table 6	1-11
Y	O'RIORDAN EDMOND ET AL: "Emerging studies of the urinary proteome: the end of the beginning?" CURRENT OPINION IN NEPHROLOGY AND HYPERTENSION. NOV 2005, vol. 14, no. 6, November 2005 (2005-11), pages 579-585, XP009066798 ISSN: 1062-4821 page 583	1-11
A	FLISER DANILO ET AL: "Capillary electrophoresis coupled to mass spectrometry for clinical diagnostic purposes." ELECTROPHORESIS. JUL 2005, vol. 26, no. 14, July 2005 (2005-07), pages 2708-2716, XP002381570 ISSN: 0173-0835 paragraph [04.1]	
A	US 2003/132114 A1 (MISCHAK HARALD ET AL) 17 July 2003 (2003-07-17)	
A	WO 2005/024409 A (MOSAIQUES DIAGNOSTICS AND THERAPEUTICS AG; MISCHAK, HARALD; WITTKER, ST) 17 March 2005 (2005-03-17)	
	-/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/063635

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 93/03381 A (BOARD OF REGENTS, THE UNIVERSITY OF TEXAS SYSTEM) 18 February 1993 (1993-02-18) -----	

Continuation of Box II.2

The International Searching Authority has found that the international application contains multiple (groups of) inventions, as follows:

1. Claims 1-11:

The polypeptide markers of the present application are characterised only in terms of their mass and their CE time. These features do not form an adequate basis for a full examination in respect of novelty. The prior art search has therefore been restricted to the basic concept of the present application, namely that of using an analysis of body fluids for detecting rejection following a kidney transplant.

The applicant is advised that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established cannot normally be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). In its capacity as International Preliminary Examining Authority, the EPO generally will not carry out a preliminary examination for subjects that have not been searched. This also applies to cases where the claims were amended after receipt of the international search report (PCT Article 19) or where the applicant submits new claims in the course of the procedure under PCT Chapter II. After entry into the regional phase before the EPO, however, an additional search can be carried out in the course of the examination (cf. EPO Guidelines, C-VI, 8.5) if the defects that led to the declaration under PCT Article 17(2) have been remedied

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2006/063635

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2003132114 A1	17-07-2003	AT 316652 T	15-02-2006
		WO 0184140 A2	08-11-2001
		DE 10021737 A1	15-11-2001
		DK 1287348 T3	29-05-2006
		EP 1287348 A2	05-03-2003
		ES 2256255 T3	16-07-2006
		JP 2003532115 T	28-10-2003

WO 2005024409 A	17-03-2005	AU 2004270861 A1	17-03-2005
		BR PI0413332 A	10-10-2006
		CA 2537588 A1	17-03-2005
		CN 1846133 A	11-10-2006
		DE 10341193 A1	31-03-2005
		EP 1660880 A1	31-05-2006

WO 9303381 A	18-02-1993	AU 2347992 A	02-03-1993
		US 5484707 A	16-01-1996
		US 5340721 A	23-08-1994

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2006/063635

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
INV. G01N33/68 G01N33/487

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
G01N

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beir. Anspruch Nr.
Y	CLARKE WILLIAM ET AL: "Characterization of renal allograft rejection by urinary proteomic analysis." ANNALS OF SURGERY. MAY 2003, Bd. 237, Nr. 5, Mai 2003 (2003-05), Seiten 660-664 ; dis. XP009066802 ISSN: 0003-4932 Zusammenfassung	1-11
Y	SCHAUB STEFAN ET AL: "Proteomic-based detection of urine proteins associated with acute renal allograft rejection." JOURNAL OF THE AMERICAN SOCIETY OF NEPHROLOGY : JASN. JAN 2004, Bd. 15, Nr. 1, Januar 2004 (2004-01), Seiten 219-227, XP002381566 ISSN: 1046-6673 Seite 224 - Seite 226	1-11
	-/-	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen ☒ Siehe Anhang Patentfamilie

- * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
 - "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
 - "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
 - "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
 - "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
 - "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
 - "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
 - "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
 - "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

20. Oktober 2006

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

27. 10. 2006

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Vogt, Titus

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2006/063635

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	WEISSINGER & MISCHAK: TRANSPLANT MED., Bd. 16, 2004, Seiten 2-7, XP001246681 das ganze Dokument	1-11
Y	O'RIORDAN EDMOND ET AL: "Bioinformatic analysis of the urine proteome of acute allograft rejection." JOURNAL OF THE AMERICAN SOCIETY OF NEPHROLOGY : JASN. DEC 2004, Bd. 15, Nr. 12, Dezember 2004 (2004-12), Seiten 3240-3248, XP002381568 ISSN: 1046-6673 Zusammenfassung	1-11
P,X	WITTKER STEFAN ET AL: "Detection of acute tubulointerstitial rejection by proteomic analysis of urinary samples in renal transplant recipients." AMERICAN JOURNAL OF TRANSPLANTATION : OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN SOCIETY OF TRANSPLANTATION AND THE AMERICAN SOCIETY OF TRANSPLANT SURGEONS. OCT 2005, Bd. 5, Nr. 10, Oktober 2005 (2005-10), Seiten 2479-2488, XP002381482 ISSN: 1600-6135	1,2,4-10
P,Y	Tabelle 6	1-11
Y	O'RIORDAN EDMOND ET AL: "Emerging studies of the urinary proteome: the end of the beginning?" CURRENT OPINION IN NEPHROLOGY AND HYPERTENSION. NOV 2005, Bd. 14, Nr. 6, November 2005 (2005-11), Seiten 579-585, XP009066798 ISSN: 1062-4821 Seite 583	1-11
A	FLISER DANILO ET AL: "Capillary electrophoresis coupled to mass spectrometry for clinical diagnostic purposes." ELECTROPHORESIS. JUL 2005, Bd. 26, Nr. 14, Juli 2005 (2005-07), Seiten 2708-2716, XP002381570 ISSN: 0173-0835 Absatz [04.1]	
A	US 2003/132114 A1 (MISCHAK HARALD ET AL) 17. Juli 2003 (2003-07-17)	
A	WO 2005/024409 A (MOSAQUES DIAGNOSTICS AND THERAPEUTICS AG; MISCHAK, HARALD; WITTKER, ST) 17. März 2005 (2005-03-17)	
	-/--	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2006/063635

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 93/03381 A (BOARD OF REGENTS, THE UNIVERSITY OF TEXAS SYSTEM) 18. Februar 1993 (1993-02-18) -----	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2006/063635

Feld II Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
2. ☒ Ansprüche Nr. 1-11
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
siehe BEIBLATT PCT/ISA/210
3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld III Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld II.2

Ansprüche Nr.: 1-11

Die Polypeptidmarker der vorliegenden Anmeldung werden nur durch ihre Masse und CE-Zeit charakterisiert. Diese Merkmale reichen nicht aus um eine vollständige Neuheitsprüfung durch zu führen. Die Literaturrecherche hat sich deshalb beschränkt auf das Grundprinzip der vorliegenden Anmeldung, nämlich: Die Erkennung von Abstoßungsreaktionen nach eine Nierentransplantation durch Analyse von Körperflüssigkeiten.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, dass Patentansprüche auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit, der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, dass die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, dass der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäss Kapitel II PCT neue Patentanprüche vorlegt. Nach Eintritt in die regionale Phase vor dem EPA kann jedoch im Zuge der Prüfung eine weitere Recherche durchgeführt werden (Vgl. EPA-Richtlinien C-VI, 8.5), sollten die Mängel behoben sein, die zu der Erklärung gemäss Art. 17 (2) PCT geführt haben.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2006/063635

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 2003132114 A1	17-07-2003	AT 316652 T	15-02-2006
		WO 0184140 A2	08-11-2001
		DE 10021737 A1	15-11-2001
		DK 1287348 T3	29-05-2006
		EP 1287348 A2	05-03-2003
		ES 2256255 T3	16-07-2006
		JP 2003532115 T	28-10-2003

WO 2005024409 A	17-03-2005	AU 2004270861 A1	17-03-2005
		BR PI0413332 A	10-10-2006
		CA 2537588 A1	17-03-2005
		CN 1846133 A	11-10-2006
		DE 10341193 A1	31-03-2005
		EP 1660880 A1	31-05-2006

WO 9303381 A	18-02-1993	AU 2347992 A	02-03-1993
		US 5484707 A	16-01-1996
		US 5340721 A	23-08-1994
